

## Obezitesi ve Karaciğer Yağlanması Olan Çocuk ve Ergenlerde Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

### An Evaluation of Thyroid Functions Tests in Children and Adolescents with Obesity and Hepatic Steatosis

Abdulvahit AŞIK<sup>1</sup>  Semih BOLU<sup>2</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda obezitesi ve obeziteye bağlı karaciğer yağlanması olan çocuk ve ergenlerin tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Araçlar ve Yöntem:** Ekim 2016 ile Mart 2020 tarihleri arasında çocuk endokrin polikliniğinde obezite tanısı ile takip edilen, yaşları 7 ile 18 arasında değişen toplam 163 hasta ile 47 sağlıklı olgunun verileri geriye dönük incelendi. Olgular karaciğerde yağlanması olan obez hastalar (Grup 1), karaciğerde yağlanması olmayan obez hastalar (Grup 2) ve sağlıklı kontrol grubu (Grup 3) olarak gruplara ayrıldı. Hasta ve kontrol grubundaki olguların açlık kan şekerleri, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), sT4 (serbest tiroksin), sT3 (serbest triiyodotironin), tiroid uyarıcı hormon (TSH), insülin ve kan lipid değerleri incelendi. İnsülin direnci, homeostaz model değerlendirmesi-insülin direnci (HOMA-IR) ile değerlendirildi. Serbest T3/T4 oranı, deiyodinaz aktivitesinin dolaylı göstergesi olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Sağlıklı kontrol grubuna göre obez hasta gruplarının (karaciğer yağlanması olan ve olmayan) vücut kitle indeksi-standart sapma skoru (VKİ-SDS) değerleri, sistolik kan basınçları (SKB), açlık kan şekerleri, plazma lipid düzeyleri, açlık insülin, HOMA-IR, AST, ALT ve sT3 değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Karaciğer yağlanması olan ve olmayan obez olgular arasında HOMA-IR bakımından anlamlı fark yoktu ( $p=0.365$ ). Obez hasta gruplarının sT3 değerleri ve karaciğer yağlanması olmayan obez hasta grubunun sT3/sT4 oranı sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda obez çocuk ve ergenlerin sağlıklı kontrollere göre yüksek sT3 ve karaciğer yağlanması olmayan obez olguların yüksek sT3/sT4 oranına sahip oldukları saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** çocuk ve ergen, karaciğer yağlanması, obezite, tiroid fonksiyon testleri

#### ABSTRACT

**Purpose:** The purpose of our study was to evaluate the thyroid function tests of children and adolescents with obesity and obesity-related hepatic steatosis.

**Materials and Methods:** Data for 163 patients aged between 7 and 18 years under follow-up with diagnoses of obesity at the pediatric endocrinology clinic between October 2016 and March 2020, and of 47 healthy cases were examined retrospectively. Cases were divided into obese patients with hepatic steatosis (Group 1), obese patients without hepatic steatosis (Group 2), and a healthy control group (Group 3). Fasting blood sugars, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), free thyroxine (fT4), free triiodothyronine (fT3), thyroid-stimulating hormone, insulin, and blood lipid values of the cases in the patient and control groups were examined. The fT3/fT4 ratio was regarded as an indirect marker of deiodinase activity.

**Results:** Body mass index-standard deviation score values, systolic blood pressure, fasting blood sugars, insulin and lipid levels, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance), AST, ALT and fT3 values were significantly higher in the patient groups (with and without hepatic steatosis) than in the healthy control group ( $p<0.05$ ). There was no significant difference in HOMA-IR between the obese cases with and without hepatic steatosis ( $p=0.365$ ). fT3 values in the obese patient groups and the fT3/fT4 ratio in the obese patient group without hepatic steatosis were significantly higher than in the healthy control group ( $p<0.001$ ).

**Conclusions:** Our study showed that obese children and adolescents had higher fT3 than the healthy controls, and that obese cases without hepatic steatosis had higher fT3/fT4 ratios.

**Key Words:** child and adolescent, hepatic steatosis, obesity, thyroid function tests

Gönderilme tarihi: 27.11.2020; Kabul edilme tarihi: 15.07.2021

<sup>1</sup> Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Adıyaman, Türkiye.

<sup>2</sup> Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Adıyaman, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Abdulvahit Aşık, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Adıyaman, Türkiye.  
e-posta: vahit\_asik@hotmail.com

Makaleye atf için: Aşık A, Bolu S. Obezitesi ve karaciğer yağlanması olan çocuk ve ergenlerde tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2021;5(3):236-242. DOI: 10.46332/aemj.832093

## GİRİŞ

Çocukluk çağı obezitesi son yıllarda gittikçe artmış ve dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir.<sup>1-3</sup> Ülkemizde 2008 yılında %15.2 olan 15 yaş üstü bireylerdeki obezite oranı 2014 yılında %31.1 artarak %19.9'a ulaşmıştır.<sup>4</sup> Çocuk ve ergenlerdeki obezitenin erişkin dönem obezitesi için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.<sup>3</sup> Çocuk ve ergenlerde obezitenin hipertansiyon, metabolik sendrom ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAYKH) zemin hazırladığı, karbonhidrat ve lipit metabolizmasını bozduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup> Bunun yanında obez çocuklarda tiroid fonksiyonlarının da etkilendiği ve bu olgularda yüksek tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyelerinin görülebileceği bildirilmiştir.<sup>6</sup> TSH yüksekliğinin obeziteye ikincil olarak mı geliştiği veya obezite ve dislipidemi patogenezinde rolü olup olmadığı net değildir.<sup>7,8</sup> Obezlerde artmış TSH düzeyinin bazal metabolizma hızını ve dolayısıyla enerji tüketimini artırmaya yönelik bir adaptasyon mekanizması olduğu düşünülmüştür.<sup>9</sup> Tiroid hormonlarının kolesterol ve lipid metabolizması, dolaşımdaki lipoprotein seviyeleri ve intrahepatik lipid konsantrasyonu üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir.<sup>10</sup> Tiroid fonksiyonları ile NAYKH arasındaki ilişkiyi ele alan birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmaların bir kısmında NAYKH ile T3 ve TSH düzeyi arasında pozitif ilişki olduğunu bildirirken bazılarında kesin bir ilişki saptanmadığı görülmüştür.<sup>11,12,13</sup> Çalışmaların çoğu erişkinlerde yapılmış olup çocukluk çağında NAYKH ile tiroid fonksiyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırma sayısı sınırlıdır. Bu çalışma ile obeziteye bağlı NAYKH olan çocuk ve ergenlerde tiroid fonksiyon testlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışmamız, 2016 Ekim ile 2020 Mart tarihleri arasında çocuk endokrin polikliniğinde obezite tanısı ile takip edilen, yaşları 7 ile 18 arasında değişen toplam 163 hasta ile 47 sağlıklı olgunun verilerinin geriye dönük incelenmesi ile oluşturuldu. Etik kurul onayı, Adıyaman Üniversitesi Kurumsal İnceleme Kurulundan 2020/5-16 karar sayısı ile alındı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama kılavuzlarında belirtilen ilkelere uygun yürütüldü. Olguların antropometrik ölçümleri,

sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümlerini içeren ayrıntılı fizik muayene bulguları kaydedildi. Olgular karaciğerde yağlanması olan obez hastalar (Grup 1), karaciğerde yağlanması olmayan obez hastalar (Grup 2) ve sağlıklı kontrol grubu (Grup 3) olarak gruplara ayrıldı. Çeşitli sendromlara bağlı obezitesi olan, cushing sendromu veya hipotiroidizm gibi endokrin nedenli obezitesi bulunan, otoimmün tiroiditi düşündürülen tiroid otoantikörleri yüksek olan, uzun süreli ilaç kullanım öyküsü mevcut (L-tiroksin, iyodür.), artmış düzenli alkol tüketimi öyküsü bulunan, nöromusküler bozukluklara bağlı obezitesi gelişen, hepatik virüs enfeksiyonları (hepatit A, B, C, D, E ve G, sitomegalovirü gibi) bulunan, otoimmün ve metabolik karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı ve  $\alpha$ -1-antitripsin ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalar ile laboratuvar test sonuçları eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ağırlık ve boy ölçümleri kaydedilen hastaların, vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlığın (kilogram cinsinden) boya (metre kare cinsinden) bölünmesiyle hesaplandı. Referans değerlerine göre VKİ'si 95. persentil üstü olan olgular obez olarak kabul edildi. Olguların SKB ve DKB ölçümleri civa-yerçekimi manometresi ile en az 10 dakika dinlenmiş ve oturur vaziyette yaşlarına uygun manşet kullanılarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubundaki olguların tüm kan numuneleri akşam başlayan 12 saatlik bir açlık döneminden sonra sabah saat 09:00 civarında alındı. İnsülin direnci, homeostaz model değerlendirmesi-insülin direnci (HOMA-IR): açlık insülin (mcU/ml) X açlık glukoz (mg/dl) / 405 formülü kullanılarak hesaplandı. HOMA-IR değeri 3.16'dan büyük olduğunda insülin direncinin göstergesi olarak kabul edildi. TSH (referans aralığı:0.27-4.2  $\mu$ U/ml), serbest triiyodotironin (sT3) (referans aralığı:3.5-6.4 pmol / L) ve serbest tiroksin (sT4) (referans aralığı: 9.54-23.09 pmol/L) düzeyleri, Beckman Coulter Unicel DI 800 cihazı kullanılarak kemilüminesans yöntemleriyle ölçüldü. Serbest T3/T4 oranı deiyodinaz aktivitesinin dolaylı göstergesi olarak kabul edildi. Total kolesterol (TK, mg/l), trigliserit (TG, mg / dl), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K, mg/dl) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K, mg / dl) düzeyleri Abbott Architect c8000 cihazı aracılığıyla fotometrik yöntemlerle ölçüldü. Karaciğer ultrasonografisi yaş gruplarına uygun problemlerle donatılmış Esaote Mylab seven ultrason cihazı kullanılarak, katılımcıların tüm klinik ve laboratuvar

özellikleri ile ilgili bilgi sahibi olan eğitimli bir hekim tarafından yapıldı. Sağlıklı kontrol grubu, rutin çocuk sağlığı muayenesi için çocuk polikliniklerimize başvuran, obezitesi olmayan ve yapılan tahlil ve tetkikleri normal olan olgulardan seçildi.

### İstatistiksel Analiz

Bütün analizler, SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı aracılığı ile gerçekleştirildi. Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde, tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallikleri Kolmogorov-Smirnov testi ve çarpıklık-basıklık değerleri ile kontrol edildi. Bağımsız gruplara ilişkin değerlerin karşılaştırılmasında, değişkenler normal dağılım gösterdiği için Tek Yönlü ANOVA kullanıldı. Elde edilen anlamlı sonuçlarda farkın hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için Post-Hoc analizleri yapıldı. Levene Testi ile varyansların homojenliği test edildi. Varyansların homojenliği sayıtlısının karşılandığı değişkenler için Tukey HSD, karşılanmadığı değişkenler içinse Games-Howell değerleri sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında 3x2 tablolarda Ki-Kare testi kullanıldı. sT3, sT4 ve sT3/sT4 değişkenleri ile araştırmanın diğer değişkenleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon katsayısı kullanıldı. Korelasyon analizi, her bir grup için ayrı ayrı gerçekleştirildi. 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel değerlendirmede anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya yaşları 7 ile 18 yaş arasında değişen (ort=12.91±2.44), 128'i erkek (ort=12.69±2.54), 82'si kız (ort=13.26±2.69) olmak üzere toplam 210 çocuk ve ergen dahil edildi. 77 olgu karaciğer yağlanması olan obez hasta grubunu (Grup 1), 86 olgu karaciğer yağlanması olmayan obez hasta grubunu (Grup 2), 47 olgu ise sağlıklı kontrol grubunu (Grup 3) oluşturdu. Çalışmaya alınan grupların cinsiyete göre dağılımları arasında anlamlı bir fark yoktu (p = 0.774). Ayrıntılı bilgi Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Grupların cinsiyetlere göre dağılımı.

Gruplar	Cinsiyet			$\chi^2$	p
	Erkek	Kız	Toplam		
Grup 1	48 (% 62.3)	29 (% 37.7)	77 (% 100)	0.511	0.774
Grup 2	50 (% 58.1)	36 (% 41.9)	86 (% 100)		
Grup 3	30 (% 63.8)	17 (% 36.2)	47 (% 100)		
Toplam	128 (% 61)	82 (% 39)	210 (% 100)		

Elde edilen sonuçlara göre gruplar arasında yaş (p=0.728), DKB (p=0.726), HDL kolesterol (p=0.452), TSH (p=0.88) ve sT4 (p=0.124) değişkenleri bakımından anlamlı bir fark yoktu. Obez hasta gruplarının (karaciğer yağlanması olan ve olmayan) ağırlıkları (p<0.001), VKİ (p<0.001), VKİ-SDS (p<0.001), SKB (p<0.001), açlık kan şekerleri (p<0.001), TK (p<0.001), LDL kolesterol (p=0.008), TG (p<0.001), açlık insülin (p<0.001), HOMA-IR (p<0.001), aspartat aminotransferaz (AST) (p=0.002), alanin aminotransferaz (ALT) (p<0.001) ve sT3 (p<0.001) değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Grup 1 olguların ALT değerleri grup 2 olgulara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.005). Grup 1 ve grup 2 olgular arasında HOMA-IR bakımından anlamlı fark yoktu (p=0.365). İkinci grubun sT3/sT4 oranı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek iken (p<0.001), 1. ve 2. gruplar arasında sT3/sT4 oranı açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0.81). Ayrıntılı bilgi Tablo 2'de verilmiştir.

Çalışmamızda sT3 düzeyinin, sT4 düzeyinin ve sT3/sT4 oranının antropometrik ve metabolik parametrelerle korelasyonu incelendi. Korelasyon analizi grupların her biri için ayrı ayrı gerçekleştirildi. Grup 1'de sT3 ve VKİ arasında negatif yönde bir ilişki mevcuttu. Grup 2'de sT3'ün SKB, DKB, AST ve ALT ile pozitif yönde ilişkisi varken, sT4'ün yaş, ağırlık, VKİ ve DKB ile negatif ilişkisi mevcuttu. Grup 2'de sT3/sT4'ün SKB ve DKB ile pozitif yönde ilişkili olduğu görüldü. Ayrıntılı bilgi Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 2.** Grupların demografik, antropometrik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	F	p	Post-Hoc Analizi Sonuçları		
						Grup 1 /Grup 2	Grup 1 /Grup 3	Grup 2 /-Grup 3
Yaş (yıl)*	12.99±2.66	12.75±2.39	13.06±2.21	.32	.728	.803	.987	.763
Ağırlık (kg)**	78.61±22.48	73.69±18.84	48.32±12.46	39.60	<.001	.291	<.001	<.001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )**	31.09±5.89	29.97±4.14	20.41±2.75	87.75	<.001	.352	<.001	<.001
VKİ – SDS*	2.58±0.7	2.49±0.56	0.15±0.74	236.94	<.001	.643	<.001	<.001
SKB (mmHg**)	118.38±13.31	116.52±10.68	109.94±7.92	8.63	<.001	.595	<.001	<.001
DKB (mmHg)**	69.87±11.76	69.2±11.18	68.28±7.9	.32	.726	.926	.640	.846
AKŞ (mg/dl)*	94.53±7.3	93.71±7.93	87.4±6.05	15.53	<.001	.754	<.001	<.001
Kolesterol (m <sup>g</sup> /dl)	164.74±29.05	162.09±32.03	114.81±16.08	54.66	<.001	.845	<.001	<.001
Trigliserid (mg <sup>g</sup> /dl)	130.78±54.84	124.72±52.71	89.57±18.09	11.69	<.001	.754	<.001	<.001
HDL-K (mg/dl)*	43.47±11.66	43.57±10.52	45.74±9.03	.80	.452	.998	.481	.481
LDL-K (mg/dl)**	95.21±24.82	92.93±27.58	81.45±16.45	4.98	.008	.844	<.001	.009
AST(U/L)**	25.39±10.27	22.6±6.63	20.43±2.73	6.51	.002	.109	<.001	.024
ALT(U/L)**	32.47±20.4	23.97±12.4	19.7±3.34	12.45	<.001	.005	<.001	.009
Açlık insülin (µU/mL)**	14.24±5.48	13.05±5.4	7.56±1.63	29.61	<.001	.346	<.001	<.001
HOMA-IR**	3.31±1.3	3.03±1.3	1.62±0.33	33.66	<.001	.365	<.001	<.001
TSH (µIU/m <sup>g</sup> L)	2.6±1.37	2.59±1.19	2.49±0.61	.13	.880	.999	.838	.824
sT3 (pmol/L)*	6.44±0.72	6.66±1.04	5.97±0.29	11.15	<.001	.252	<.001	<.001
sT4 (pmol/L)**	10.97±1.73	10.54±1.58	10.47±1.1	2.11	.124	.197	.193	.969
sT3/sT4**	0.6±0.11	0.64±0.15	0.57±0.05	5.90	<.001	.081	.171	<.001

\* Tukey, \*\* Games-Howell

VKİ: vücut kitle indeksi, VKİ-SDS: vücut kitle indeksi-standart sapma skoru, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, AKŞ: açlık kan şekeri, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, sT4: serbest tiroksin, sT3: serbest triyodotironin, TSH: tiroid uyarıcı hormon, HOMA-IR: homeostaz model değerlendirmesi-insülin direnci.

**Tablo 3.** ST3 Düzeyinin, ST4 Düzeyinin, ST3/ST4 Oranının Antropometrik ve Metabolik Parametrelerle Korelasyonu.

Değişkenler	GRUP 1			GRUP 2			GRUP 3		
	sT3	sT4	sT3/sT4	sT3	sT4	sT3/sT4	sT3	sT4	sT3/sT4
T3 (pmol/L)	1	-.033	.568***	1	-.090	.762***	1	.528***	-.080
T4 (pmol/L)	-.033	1	-.816***	-.090	1	-.672***	.528***	1	-.886***
sT3/sT4	.568***	-.816***	1	.762***	-.672***	1	-.080	-.886***	1
Yaş (ay)	-.220	-.121	-.042	-.060	-.279**	.085	-.095	-.061	.009
Ağırlık (kg)	-.206	-.196	.038	.001	-.299**	.177	-.121	-.098	.034
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-.249*	-.187	.014	-.003	-.221*	.141	-.070	-.143	.099
VKİ-SDS	-.152	-.094	.004	-.094	-.084	.018	-.108	-.208	.145
SKB (mmHg)	-.006	-.151	.142	.228*	-.207	.285**	.067	.132	-.115
DKB (mmHg)	.073	.099	-.053	.236*	-.250*	.345**	-.110	-.017	-.035
AKŞ (mg/dl)	.142	-.018	.101	-.097	.131	-.160	-.190	-.271	.216
Kolesterol (mg/dl)	.111	-.121	.156	.176	.005	.094	.227	-.029	.157
Trigliserid (mg/dl)	.123	.047	.083	.140	-.51	.127	.105	.063	.134
HDL-K (mg/dl)	-.049	-.098	.038	.076	-.082	.095	.164	-.007	.118
LDL-K (mg/dl)	.130	-.080	.123	.096	.037	.017	-.139	-.002	-.066
AST(U/L)	.054	-.106	.111	.375**	.171	.137	-.166	.015	-.088
ALT(U/L)	.026	-.082	.070	.249*	.046	.136	-.078	.032	-.067
Açlık insülin (µU/mL)	.022	-.174	.147	.025	-.024	.050	-.129	-.195	.138
HOMA-IR	.069	-.187	.187	.018	-.016	.034	-.210	-.314*	.231
TSH (µIU/mL)	-.037	-.182	.187	.056	.000	.027	-.213	-.094	-.012

\*p &lt; .05, \*\*p &lt; .01, \*\*\*p &lt; .001

VKİ: vücut kitle indeksi, VKİ-SDS: vücut kitle indeksi-standart sapma skoru, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, AKŞ: açlık kan şekeri, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, sT4: serbest tiroksin, sT3: serbest triyodotironin, TSH: tiroid uyarıcı hormon, HOMA-IR: homeostaz model değerlendirmesi-insülin direnci

## TARTIŞMA

Çalışmamız karaciğer yağlanması olan ve olmayan obez çocuk ve ergenlerde tiroid fonksiyon testleri ile sT3/sT4 oranını sağlıklı kontrollerle karşılaştıran nadir çalışmalardan biridir.

NAYKH çocuklarda kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir ve karaciğerde siroza ilerleme olasılığı nedeniyle ciddi bir durumdur.<sup>14</sup> Çocuklarda NAYKH insidansı, obezite artışına paralel olarak artmaktadır. Obezite, dislipidemi ve insülin direnci karaciğerde lipit birikimine zemin hazırlamakta, bu da karaciğer yağlanmasına sebep olmaktadır.<sup>15</sup> Normal total T4 veya sT4 düzeyleri ile yüksek TSH düzeyinin görüldüğü hafif-orta derecede tiroid yetmezliği olarak tanımlanan subklinik hipotiroidizm, obez olgularda karşımıza çıkan diğer bir klinik durumdur.<sup>16</sup> Obez olgularda görülen tiroid düzensizliklerinin obezitenin bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu ve tedavi gerektirip gerektirmediği tartışmalıdır.<sup>17</sup> Yapılan çalışmalarda obez çocuk ve ergenlerin %10-24'ünde tiroid hastalığı olmadan hafif TSH yüksekliğinin görülebildiği bildirilmektedir.<sup>16,18</sup> Hafif TSH yüksekliğinin obezitede T4'den T3'e daha fazla dönüşümü sağladığı, metabolik hızı ve enerji tüketimini arttırdığı ve bunun kilo alımını önleyen bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.<sup>18</sup> Ayrıca TSH'nin yağ dokusunu TSH reseptörleri aracılığıyla uyardığı ve yağ dokusu yıkımına yol açtığı bildirilmiştir.<sup>19</sup> Bununla birlikte bazı erişkin çalışmalarında VKİ ile TSH düzeyi arasındaki ilişki olmadığı gösterilmiştir.<sup>20-22</sup> Yine Aeberli ve ark.<sup>23</sup> yaptıkları çalışmada iki yüz obez çocuğu değerlendirmiş ve obez çocukların %52'sinde hafif yüksek ama normal aralıkta (2.5 mU/L ile 5 mU/L arasında) olan TSH konsantrasyonu olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda obez çocuk ve ergenlerin TSH düzeylerinin normal referans değerleri arasında olduğunu saptadık.

Obez çocuklarda VKİ ile sT3 ve sT4 düzeyleri arasındaki ilişki de çeşitli çalışmalar ile değerlendirilmiştir. De Pergola ve ark.<sup>24</sup> obezitesi mevcut, merkezi yağ oranı fazla olan olguların sT3/sT4 oranının VKİ ile pozitif ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Taylor ve ark.<sup>25</sup> da sT3 ve sT4 düzeylerinin çocuklarda vücut kompozisyonu ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu

göstermişlerdir. Bu çalışmada yüksek VKİ/yağ kütlesine sahip olguların yüksek sT3 düzeylerine sahip olduğunu, buna karşılık, yüksek VKİ / yağ kütlesi ve sT4 düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Obezitenin neden olduğu karaciğer yağlanması ve sT3/sT4 oranı arasındaki ilişki ise ilk olarak Bilgin ve ark.<sup>26</sup> tarafından değerlendirilmiş ve bu çalışmada sT3/sT4 oranının karaciğer yağlanması olan obez hastalarda, karaciğer yağlanması olmayan obez ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum yağ birikimini azaltmak ve enerji tüketimini arttırmak için sT4'ün sT3'e dönüşümünü sağlayan deiyodinaz aktivitesindeki artışa bağlanmıştır. Bununla birlikte Kaltenbach ve ark.<sup>27</sup> diğer çalışmalardan farklı olarak NAYKH'ı olan obez çocukların sT3/sT4 oranlarında bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda Kaltenbach ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak NAYKH'ı olan obez çocukların sT3/sT4 oranının sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığını gösterdik. Bu bulgular obez hastalarda metabolizmayı arttırmaya yönelik adaptasyon mekanizmasının NAYKH'ı olan obez hastalarda kaybolduğunu düşündürmüştür. Ayrıca Bilgin ve ark.<sup>26</sup> NAYKH olan olgularda sT3/sT4 oranının serum insülin seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte çalışmamızda bu iki parametre arasında korelasyon saptamadık.

Çocukluk çağı obezitesi ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen benzer çalışmalarda obez çocukların TSH ve sT3 düzeylerinde normal sağlıklı çocuklara göre orta derecede artış olduğu, sT4 düzeyinde ise herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Marras ve ark.<sup>28</sup> beş yüz obez çocuğun tiroid fonksiyonlarını değerlendirmiş ve en sık tiroid hormon bozukluğunun yüksek sT3 düzeyi (obez çocukların %17.9'u) olduğunu, yüksek sT4 düzeyinin ise obez çocukların sadece % 1.28'inde görüldüğünü bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalar obez çocuklarda TSH ve sT3 serum düzeylerinin yükselmesinin obezitenin bir nedeni olmak yerine obezitenin bir sonucu olduğunu ve kilo kaybından sonra normaleştiğini göstermiştir.<sup>29</sup> Bizim çalışmamızda obez çocukların sT3 değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. sT4 düzeyi açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Bulgularımız literatür ile uyumluydu.

Yapılan çalışmalarda T3'ün metabolik aktiviteyi artırıcı etkisi yanı sıra vasküler düz kaslarda gevşemeye neden olarak sistemik vasküler direnci azalttığı ve böylece arteriyel basınçta azalmaya yol açtığı bildirilmiştir.<sup>26,27</sup> Bununla birlikte çalışmamızda karaciğer yağlanması olmayan obez olguların sT3 düzeyi ve sT3/sT4 oranı ile SKB ve DKB arasında pozitif korelasyon vardı. Literatürden farklı olan bu bulgu obez çocuklarda tiroid hormon düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi inceleyen, olgu sayısının daha fazla olduğu kapsamlı çalışmalara olan ihtiyacı göstermiştir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Geriye dönük, tek merkezli bir çalışma olması ve karaciğer yağlanmasını göstermede kullanılan ultrasonografik incelemenin düşük özgüllüğe sahip olması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarını oluşturdu. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise evre 2 ve evre 3 karaciğer yağlanması olan hasta sayısının, gruplar arası karşılaştırma yapmak için gerekli olan minimum sayının altında olmasıdır.

Sonuç olarak obezite önemli bir halk sağlığı sorunudur. Obezitenin artışı ile uyumlu olarak çocuklarda NAYKH insidansı artmaktadır. Obezitede tiroid fonksiyonları da etkilenmekte ve metabolizmayı artırmaya yönelik olduğu düşünülen yüksek sT3/sT4 oranı görülmektedir. Bununla birlikte NAYKH olan obez çocuk ve ergenlerde saptadığımız normal sT3/sT4 oranı, adaptasyon mekanizmasının bu olgularda kaybolduğunu düşündürmüştür. Bu varsayımı destekleyecek daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Çıkar Beyannameesi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

#### Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: SB, AA. Veri toplama/İşleme: AA, SB. Veri analizi ve yorumlama: AA, SB. Literatür taraması: SB, AA. Yazım: AA. Gözden geçirme ve düzeltme: SB. Danışmanlık: AA, SB.

#### KAYNAKÇA

1. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307(5):483-490.
2. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008;32(9):1431-1437.
3. Margolis-Gil M, Yackobovitz-Gavan M, Phillip M, Shalitin S. Which predictors differentiate between obese children and adolescents with cardiometabolic complications and those with metabolically healthy obesity?. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1147-1155.
4. Yılmazbaş P, Gökçay G. Childhood obesity and its prevention. *J Child*. 2018;18(3):103-112.
5. Shashaj B, Bedogni G, Graziani MP, et al. Origin of cardiovascular risk in overweight preschool children: A cohort study of cardiometabolic risk factors at the onset of obesity. *JAMA Pediatr*. 2014;168(10):917-924.
6. Grandone A, Santoro N, Coppola F, Calabrò P, Perrone L, Del Giudice EM. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocr Disord*. 2010;10(8):1-7.
7. Denzer C, Karges B, Nake A, et al. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):601-608.
8. Brufani C, Manco M, Nobili V, Fintini D, Barbetti F, Cappa M. Thyroid function tests in obese prepubertal children: correlations with insulin sensitivity and body fat distribution. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(2):100-105.
9. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):165-171.
10. Pearce E. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep*. 2004;6(6):451-456.
11. Liu Y, Wang W, Yu X, Qi X. Thyroid function and risk of non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Ann Hepatol*. 2018;17(5):779-788.
12. Borges-Canha M, Neves JS, Mendonça F, et al. Thyroid Function and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Morbid Obesity. *Front Endocrinol*. 2020;11:572128.
13. Jaruvongvanich V, Sanguankee A, Upala S. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J*. 2017;6(4):208-215.
14. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(4):413-427.
15. Bozic MA, Subbarao G, Molleston JP. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(4):448-458.
16. Jin HY. Prevalence of subclinical hypothyroidism in obese children or adolescents and association between thyroid hormone and the components of metabolic syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(9):975-980.
17. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn JA. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(2):125-128.
18. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(4):415-420.
19. Sorisky A, Bell A, Gagnon A. TSH receptor in adipose cells. *Horm Metab Res*. 2000;32(11-12):468-474.
20. Soriguer F, Valdes S, Morcillo S, et al. Thyroid hormone levels predict the change in body weight: a prospective study. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(11):1202-1209.
21. Díez JJ, Iglesias P. Relationship between thyrotropin and body mass index in euthyroid subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(3):144-150.
22. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*. 2006;16(1):73-78.

23. Aeberli I, Jung A, Murer SB, et al. During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity independent of changes in body weight or fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5412-5418.
24. De Pergola G, Ciampolillo A, Alo D, Sciaraffia M, Guida P. Free triiodothyronine is associated with smoking habit, independently of obesity, body fat distribution, insulin, and metabolic parameters. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(11): 815-818.
25. Taylor PN, Richmond R, Davies N, et al. Paradoxical relationship between body mass index and thyroid hormone levels: a study using mendelian randomization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):730-738.
26. Bilgin H, Pirgon O. Thyroid function in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(3):152-157.
27. Kaltenbach TE, Graeter T, Oeztuerk S, et al. Thyroid dysfunction and hepatic steatosis in overweight children and adolescents. *Pediatr Obes.* 2017;12(1):67-74.
28. Marras V, Casini MR, Pilia S, et al. Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(3):193-197.
29. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible asTer weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3088-3091.