

Akut Karaciğer Yetmezliği Olan Çocuklarda Tiroid Hormonlarının ve Hastalığın Seyri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Thyroid Functions and Disease Outcome in Children with Acute Liver Failure

Zeren BARIŞ, Oya BALCI SEZER, Figen ÖZÇAY

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Çalışmamızda akut karaciğer yetmezliği ile başvuran çocuk hastalarda TSH, serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin hastalık seyrini belirlemedeki etkilerini inceledik.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya hastanemize 2000-2017 yılları arasında akut karaciğer yetmezliği ile başvuran 108 hasta içerisinden, başvuru sırasında tiroid hormonları bakılmış olan 39 hasta alındı. Bu hastaların geriye dönük olarak klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek, başvuru sırasındaki tiroid hormonları ile hastalığın seyri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: TSH düzeyleri hastaların 29/39'unda (%74.4) normalden düşük, serbest T3 düzeyleri 27/29 hastada (%93.1) normalden düşük saptanmıştır. Serbest T4 düzeyleri ise hastaların %69.4'sında (25/36 hasta) normal, %16.7'sinde (6/36 hasta) düşük düzeylerde bulunmuştur. Hastalar, hastalığın seyrine göre, kendiliğinden düzelen hastalar (Grup 1) ile kaybedilen/nakil olan hastalar (Grup 2) olarak iki gruba ayrılmıştır. Grup 2'deki hastaların başvuru sırasında bakılan INR, total ve direkt bilirubin düzeyleri ve PELD skorları grup 1'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.022$, $p<0.0001$, $p=0.003$, $p=0.004$). TSH düzeylerinin ensefalopati evresi ve hemoglobin düzeyi arttıkça azaldığı (sırasıyla $p=0.003$, $r=-0.464$ ve $p=0.046$, $r=-0.367$), sT4 düzeylerinin ise serum albümin düzeyi arttıkça arttığı ($p=0.005$, $r=0.459$) saptanmıştır.

Sonuç: Akut karaciğer yetmezliğinde, serum TSH ve sT3 düzeyleri baskılanmaktadır. Serum TSH düzeyleri ensefalopati evresi ve hemoglobin düzeyi arttıkça azalmakta, sT4 düzeyleri ise serum albümin düzeyi arttıkça artmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Akut karaciğer hastalığı, Prognoz, Tiroid hormonları

ABSTRACT

Objective: We investigated if serum TSH, free T4 and free T3 could be prognostic factors in patients with acute liver failure.

Material and Methods: There were 39 out of 108 children with acute liver failure who applied to our hospital between 2000-2017 and whose thyroid function tests were measured at the time of arrival. We retrospectively collected the clinical and laboratory parameters of these 39 patients, and evaluated the relationship between thyroid hormones and prognosis of the patients.

Results: TSH levels were low in 29/39 (74.4%) patients, while 27/29 (93.1%) patients had low fT3 levels. Free T4 levels were normal in 25/36 (69.4%) and low in 6/36 (16.7%) patients. Patients were divided into two groups according to disease course: group 1 (n=17) included patients with spontaneous resolution and group 2 (n=22) included patients who either died or underwent liver transplantation. Total and direct bilirubin levels, INR and PELD values were significantly higher in group 2 compared to the levels of group 1 ($p=0.022$, $p<0.0001$, $p=0.003$, $p=0.004$, respectively). Serum TSH levels were found to decrease with increasing levels of hemoglobin levels and with increasing stages of encephalopathy, and these correlations were statistically significant ($p=0.003$, $r=-0.464$ and $p=0.046$, $r=-0.367$, respectively). Serum free T4 levels were found to decrease significantly with decreasing levels of serum albumin levels ($p=0.005$, $r=0.459$).

Conclusion: Serum TSH and free T3 levels are suppressed in pediatric patients with ALF. Serum TSH levels negatively correlates with increasing stages of encephalopathy, while fT4 levels decrease with decreasing levels of serum albumin.

Key Words: Acute liver failure, Prognosis, Thyroid hormones

GİRİŞ

Karaciğer, tiroid hormonlarının taşınmasında, depolanmasında, konjugasyon yolu ile metabolize edilerek safrayla atılmasında önemli bir rol oynamaktadır (1,2). T4 hormonunu taşıyan proteinler olan tiroksin bağlayan globülin, prealbumin ve albümin burada sentezlenir. Ayrıca, karaciğer, tiroksinin (T4), aktif hali olan triiodotironine (T3) dönüştüğü başlıca yerdir (1,3).

Tiroid hormonları, kalp yetmezliği, kalp krizi, kardiyopulmoner cerrahi, sepsis ve ağır hastalık durumlarında değişiklik göstermekte ve bu değişiklikler hastalığın şiddeti ve seyri ile ilişkili görünmektedir (4-7). Nontiroidal hastalık sendromu (NTHS) (eski adı ile hasta ötiroid sendrom) olarak bilinen bu durum, özellikle T3 düzeylerinde azalma, daha ağır hastalıkta T4 düzeylerinde de düşme ve genellikle normal veya azalmış tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri ile karakterlidir. Bu durumun enerji ihtiyacını ve stresi azaltan uyum sağlayıcı bir mekanizma mı yoksa bir hastalık durumu mu olduğu henüz açıklık kazanmamıştır (8).

Tiroid hormonlarındaki değişimler ve NTHS, çeşitli nedenlere bağlı kronik karaciğer hastalıklarında ve sirozda da gösterilmiştir (3, 9-11). Genel olarak, NTHS, kötü seyirli hastalık ile ilişkili görülmektedir (8). Kronik karaciğer hastalığı zemininde akut yetmezlik gelişen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, kaybedilen hastaların TSH düzeyleri düzelen hastaların TSH düzeylerinden anlamlı olarak düşük bulunmuş ve MELD skoru arttıkça TSH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (3). Oren ve ark. ise (12) TSH düzeyi düşük olan sirozlu hastalarda sirozun klinik bulgularının daha hafif seyrettiğini ve karaciğer fonksiyon testlerinin daha iyi durumda olduğunu göstermişler, bu nedenle sirozlu hastaların hafif hipotiroidi durumundan fayda görebileceklerini belirtmişlerdir. Kronik karaciğer hastalarında yapılan çalışmalara karşın, akut karaciğer hastalıklarında tiroid hormon değişikliklerini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır.

Çalışmamızın amacı, akut karaciğer yetmezliği (AKY) olan çocuk hastalarda tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek, tiroid hormon değişikliklerini gözlemlemek ve bu değişikliklerin hastalığın şiddeti ve seyri ile ilgisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hastanemize 2000-2017 yılları arasında AKY tanısı ile başvuran 108 çocuk hastanın, başvuru sırasında tiroid fonksiyonları değerlendirilmiş olan 39'u çalışmaya dahil edildi.

Akut karaciğer yetmezliği tanısı Pediatrik AKY Çalışma Grubu'nun (PALF) kriterleri göz önüne alınarak konuldu (13):

- 1) Daha önce bilinen kronik karaciğer hastalığı öyküsünün olmaması.
- 2) Akut karaciğer hastalığının biyokimyasal olarak gösterilmesi.
- 3) Karaciğer hasarına bağlı, K vitamini ile düzelmeyen koagülasyon bozukluğunun olması: a) ensefalopati bulguları varlı-

ğında $PT \geq 15$ sn veya $INR \geq 1,5$ olması veya b) ensefalopati bulguları yok ise $PT \geq 20$ sn veya $INR \geq 2$ olması.

Tüm hastalar akut karaciğer hastalığının nedenine yönelik olarak, enfeksiyonlar, metabolik ve toksik nedenler ve otoimmün karaciğer hastalıkları açısından tarandı. Hastalarda hemogram, C-reaktif protein, kan ve idrar kültürü ve viral hepatit serolojik belirteçleri (Hepatit A-E virusları, sitomegalovirus, herpes simpleks virüs, Ebstein-Barr virüs serolojik belirteçleri) değerlendirildi. Wilson hastalığı açısından hastaların nefelometrik yöntem ile seruloplazmin düzeyi, 24-saatlik idrar bakır düzeyi, gözde Kayser-Fleisher (KF) halkası varlığı bakıldı. Karaciğer otoimmün belirteçleri (anti-nükleer antikor, anti-düz kas antikor, karaciğer-böbrek mikrozomal antikor, kantitatif IgG düzeyi) ve metabolik taramalar (tandem mass spektrometre, idrar organik asitleri, ferritin, serum laktat ve piruvat düzeyleri) çalışıldı. Viral belirteçleri negatif saptanan, ilaç veya toxin alımı dışlanan, otoimmün/metabolik/genetik veya kardiyak/damarsal nedenli hastalıkların dışlandığı hastalar nedeni bilinmeyen AKY olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, cinsiyetleri, başvuru sırasındaki ensefalopati evresi kaydedildi. Hepatik ensefalopati evrelemesi; evre 1: mizaç değişiklikleri, yavaş zihinsel aktivite, huzursuzluk/ağlama, uyku-uyanıklık döngüsünün bozulması; evre 2: uyuklama, kafa karışıklığı, uygunsuz davranış; evre 3: sürekli uyku hali, sözel uyaranlara yanıtızlık, reflekslerde artış, Babinski pozitifliği; evre 4: bilinç kapalı, deserebre veya dekortike postür, ağırlı uyarana yanıt var veya yok, bulgularına göre belirlendi (14). Başvuru sırasındaki tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T3 ve serbest T4) bakılarak, PELD/MELD evresi hesaplandı. Hastaların TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri yaş ve cinsiyetlerine göre değerlendirilerek, düşük, normal ve yüksek olarak sınıflandırıldı (15).

Tüm hastalara AKY'ye yönelik destek tedavisi verildi (elektrolit ve kan şekeri dengesini sağlamak için uygun sıvı tedavisi, N-asetilsistein, uygun antibiyotik desteği, laksatifler ve mide koruyucu tedavi). Uygun görülen hastalarda plazmaferez tedavisi uygulandı. Buna ek olarak, AKY'nin nedenine yönelik tedaviler verildi. Hastalığın seyri, karaciğer nakli yapılan, kaybedilen veya kendiliğinden düzelme gösteren hastalar kaydedildi.

Hastalar, hastalığın seyrine göre, destek tedavi ile düzelen hastalar (Grup 1, n=17) ile kaybedilen/nakil olan hastalar (Grup 2, n=22) olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun yaş ortalamaları, başvuru sırasındaki ensefalopati evreleri ve laboratuvar değerleri ve PELD/MELD skorları karşılaştırıldı.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA 18/347) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Normal dağılım histogram ile değerlendirildi. Veriler ortalama± standart deviasyon (en düşük-en yüksek değer) olarak verildi. Grupların karşılaştırılması için non-parametric

test olan Mann-Whitney U kullanıldı. Tiroid fonksiyon testlerinin diğer parametreler ile uyumluluğu, Pearson testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 39 hastanın (21 erkek, %53.8) ortalama yaşları 5.32 ± 4.57 yaş (1 ay-17 yaş). Başvuru sırasında 6 hastada evre 1, 14 hastada evre 2, 13 hastada evre 3 ve 2 hastada evre 4 ensefalopati bulguları saptandı. Dört hastanın başvuru sırasında ensefalopatisi yoktu. Hastaların AKY nedenleri Tablo I'de, laboratuvar değerleri ve PELD/MELD skorları Tablo II'de verilmiştir.

Tiroid uyarıcı hormon düzeyleri çalışılan 39 hastanın 29'unda (%74.4) TSH düzeyleri normalden düşük, 9'unda (%23) normal, bir hastada (%2.6) ise yüksek olarak değerlendirilmiştir. Serbest T3 düzeyleri 29 hastada değerlendirilebilmiş olup, 27 hastada (%93.1) düşük, 2 hastada (%6.9) normal bulunmuştur. Serbest

T4 düzeyleri ise 36 hastada değerlendirilmiş olup, 25 hastada (%69.4) normal, 5 hastada (%13.9) yüksek ve 6 hastada (%16.7) düşük saptanmıştır.

İzlem sırasında 17 (%43.6) hasta, destek tedavileri ile kendiliğinden düzelmiştir. Kalan 22 (%56.4) hastanın 11'i kaybedilmiş (%28.2), 11'ine (%28.2) ise karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir. Destek tedavi ile düzelen hastalar (Grup 1) ile kaybedilen/nakil olan hastalar (Grup 2), yaş ortalamaları, başvuru sırasındaki ensefalopati evreleri, laboratuvar değerleri ve PELD/MELD skorları bakımından karşılaştırılmıştır. Grupların yaş ortalamaları, laboratuvar değerleri ve PELD/MELD skorları Tablo III'te verilmiştir. Grup 2'deki hastaların başvuru sırasında bakılan INR, total ve direk bilirubin düzeyleri ve PELD skorları grup 1'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.022$, $p < 0.0001$, $p=0.003$, $p=0.004$). Grupların ortalama yaşları ve diğer laboratuvar değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur. Grup 2'nin ortalama TSH düzeyleri, grup 1'e göre daha düşük saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, Grup 2'nin ortalama sT4 düzeyleri, grup 1'e göre daha düşük ve ortalama sT3 düzeyleri grup 1'e göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Düşük/normal/yüksek tiroid hormonlarının hasta gruplarına göre sınıflandırılması Tablo IV ve Şekil 1'de verilmiştir.

Tiroid fonksiyon testleri ile hastaların ensefalopati evresi, yukarıda sayılan laboratuvar testleri ve PELD/MELD evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, TSH düzeylerinin ensefalopati evresi ve hemoglobin düzeyi arttıkça azaldığı (sırasıyla $p=0.003$, $r=-0.464$ ve $p=0.046$, $r=-0.367$), sT4 düzeylerinin ise serum albümin düzeyi arttıkça arttığı ($p=0.005$, $r=0.459$) saptanmıştır (Şekil 2). Serbest T3 düzeyleri ile yukarıda sayılan parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Tablo I: Hastaların akut karaciğer yetmezliği nedenleri.

Tanımlar	Hasta sayısı (n=39)
Hepatit A enfeksiyonu	8
Diğer viral hepatitler	8
Nedeni bilinmeyen	7
Metabolik hastalık	6
Wilson hastalığı	4
Otoimmün hepatit	2
Toksik hepatit	2
Diğer	2

Tablo II: Hastaların laboratuvar değerleri ve PELD/MELD skorları.

Laboratuvar bulgusu	Değerler (n=39)
Hemoglobin	9.8 ± 2 g/dL (5.7-15.7 g/dL)
Beyaz küre	$10\ 250 \pm 6250$ /mm ³ (590-25 000/mm ³)
Bilirubin (total)	17.90 ± 11.3 mg/dL (1.5-41.7 mg/dL)
Bilirubin (direk)	10.84 ± 7.6 mg/dL (1-28.9 mg/dL)
INR	4.56 ± 3.18 (1.6-15.8)
Albumin	3.47 ± 0.58 g/dL (2.3-5 g/dL)
Kreatinin	0.41 ± 0.18 mg/dL (0.18-1.2 mg/dL)
CRP	11.79 ± 14.18 mg/dL (0.1-55 mg/dL)
PELD skoru	30.32 ± 12.48 (2-59) (37 hasta)
MELD skoru	29 ± 7 (24-34) (2 hasta)
TSH (N: 0.7-6.4 µIU/mL)	0.81 ± 1.15 µIU/mL (0.011-5.88)
Serbest T4 (N: 0.7-1.48 ng/dL)	1.4 ± 1.17 ng/dL (0.6-7.95) (n=36)
Serbest T3 (N: 1.71-3.71 pg/mL)	1.55 ± 0.66 pg/mL (0.9-4.11) (n=29)
Serbest T3/ serbest T4 oranı (sırasıyla pg/mL, ng/dL birim cinsinden)	0.35 ± 0.61 (0.67-3.48)

CRP: C-reaktif protein, **INR:** International normalized ratio, **MELD:** Model for end-stage liver disease skoru, **PELD:** Pediatric end-stage liver disease skoru, **TSH:** Tiroid uyarıcı hormon, **T4:** Tiroksin, **T3:** Triiodotironin.

Tablo III: Grupların yaş ortalamaları, laboratuvar değerleri ve PELD/MELD skorları.

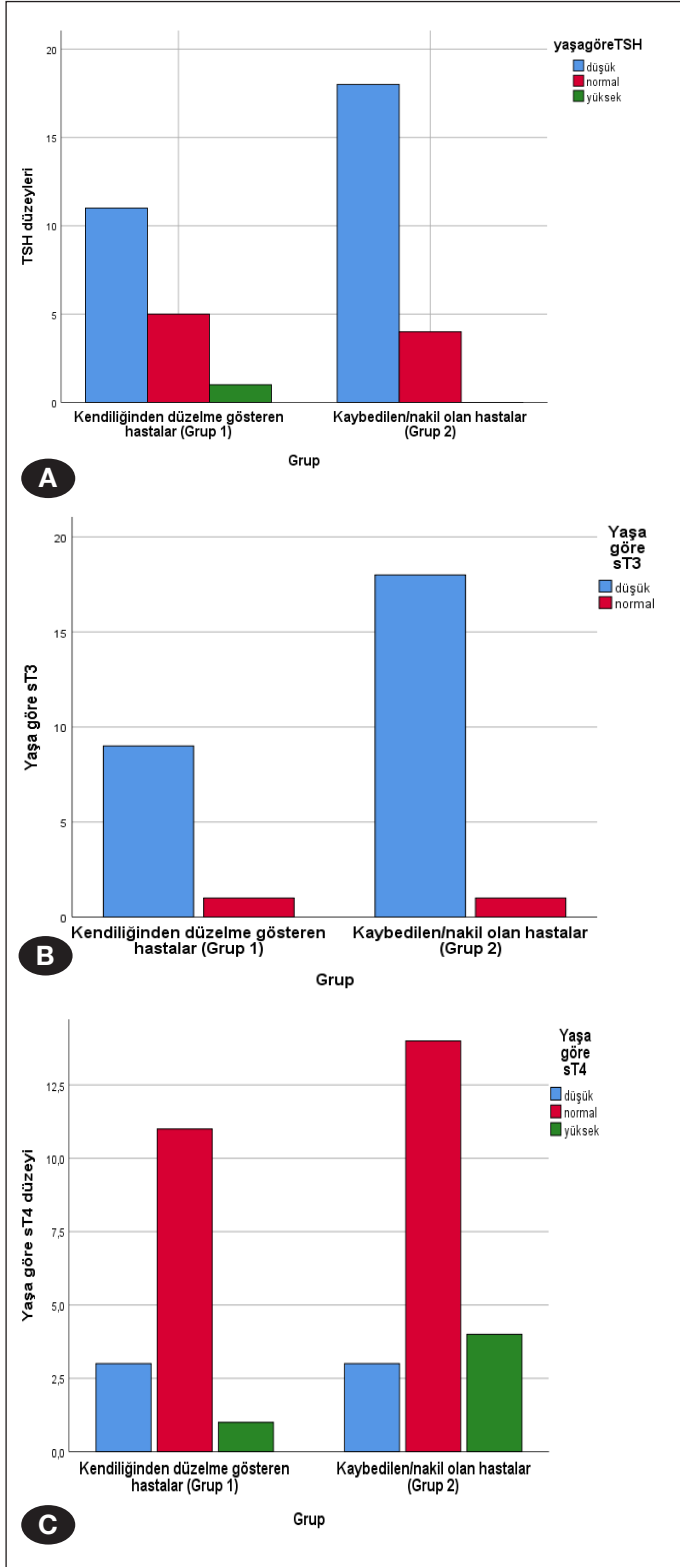
Klinik/laboratuvar özellik	Grup 1 (n=17)	Grup 2 (n=22)	
Yaş	4.4±4.47 yaş (0.11-15.5)	6.02±4.62 yaş (0.13-17)	p>0.05
Hemoglobin	9.4±1.5 g/dL (5.7-11.1 g/dL)	10.1±2.3 g/dL (6.7-15.7 g/dL)	p>0.05
Beyaz küre	12 600±6190/mm ³ (4490-25 000/mm ³)	8400±5800/mm ³ (590-23 300/mm ³)	p>0.05
Bilirubin (total)	10.38±8.5 mg/dL (1.5-26.4 mg/dL)	23.78±9.6 mg/dL (6.9-41.7 mg/dL)	p<0.001
Bilirubin (direk)	6.93±5.87 mg/dL (1-17.8 mg/dL)	13.87±7.51 mg/dL (4.2-28.9 mg/dL)	p=0.003
INR	3.25±1.32 (1.6-6.9)	5.58±3.81 (2.14-15.8)	p=0.022
Albumin	3.45±0.59 g/dL (2.82-4.9 g/dL)	3.48±0.59 g/dL (2.3-5 g/dL)	p>0.05
Kreatinin	0.41±0.15 mg/dL (0.19-0.68 mg/dL)	0.41±0.21 mg/dL (0.18-1.2 mg/dL)	p>0.05
CRP	15.93±15.67 mg/dL (1-55 mg/dL)	8.63±12.48 mg/dL (0.1-53.2 mg/dL)	p>0.05
PELD skoru	23.8±9.5 (2-39) (16 hasta)	35.29±12.37 (14-59) (21 hasta)	p=0.004
MELD skoru	24 (1 hasta)	34 (1 hasta)	
TSH (N: 0.7-6.4 µIU/mL)	1.09±1.49 µIU/mL (0.42-5.88)	0.60±0.77 µIU/mL (0.011-3.35)	p>0.05
Serbest T4 (N: 0.7-1.48 ng/dL)	1.54±1.78 ng/dL (0.6-7.95) (n=15)	1.31±0.39 ng/dL (0.74-2.1) (n=21)	p>0.05
Serbest T3 (N: 1.71-3.71 pg/mL)	1.47±0.96 pg/mL (0.9-4.11) (n=10)	1.59±0.46 pg/mL (1-2.87) (n=19)	p>0.05
Serbest T3/ serbest T4 oranı (sırasıyla pg/mL, ng/dL birim cinsinden)	1.42±0.85 (0.67-3.48)	1.31±0.45 (0.67-2.25)	p>0.05

CRP: C- reaktif protein, **INR:** International normalized ratio, **MELD:** Model for end-stage liver disease skoru, **PELD:** Pediatric end-stage liver disease skoru, **TSH:** Tiroid uyarıcı hormon, **T4:** Tiroksin, **T3:** Triiodotironin.

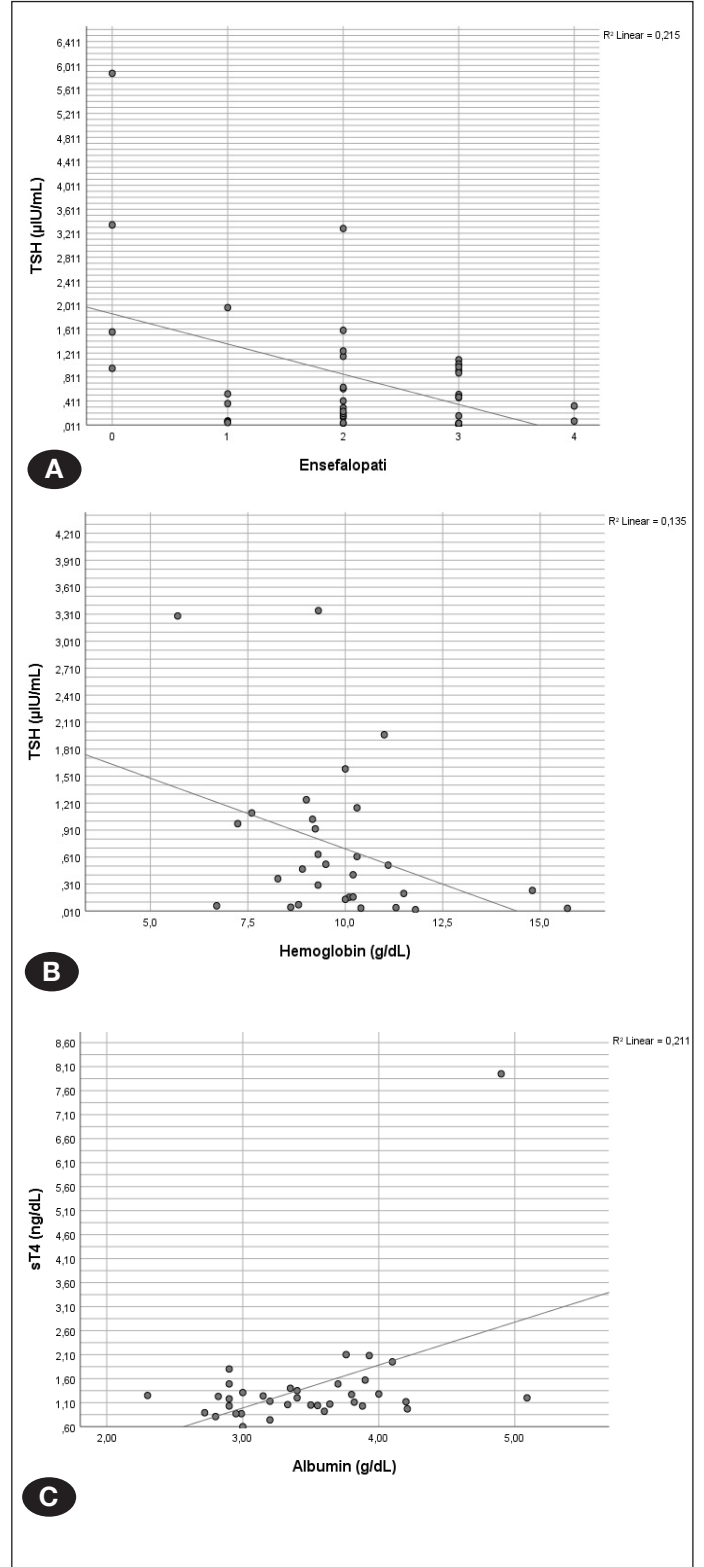
Tablo IV: Tiroid hormon düzeylerinin hasta gruplarına göre sınıflandırılması.

		Gruplar		Toplam	
		Grup 1 (n=17)	Grup 2 (n=22)		
TSH düzeyi (n=39 hasta)	Düşük	11 (%64.7)	18 (%81.8)	29 (%74.4)	>0.05
	Normal	5 (%29.4)	4 (%18.2)	9 (%23.1)	
	Yüksek	1 (%5.9)	-	1 (%2.5)	
sT3 düzeyi (n=29 hasta)	Düşük	9 (%90)	18 (%90)	27 (%93.1)	>0.05
	Normal	1 (%10)	1 (%10)	2 (%6.9)	
	Yüksek	0	0	0	
sT4 düzeyi (n=36 hasta)	Düşük	3 (%20)	3 (%14.4)	6 (%16.7)	>0.05
	Normal	11 (%73.3)	14 (%66.6)	25 (%69.4)	
	Yüksek	1 (%6.7)	4 (%19)	5 (%13.9)	

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, **T4:** Tiroksin, **T3:** Triiodotironin.



Şekil 1: Tiroid hormonlarının hasta gruplarına göre sınıflandırılması ($p>0,05$). Grupların TSH düzeyleri (A), grupların sT3 düzeyleri (B), grupların sT4 düzeyleri (C). **TSH:** Tiroid uyarıcı hormon, **T4:** Tiroksin.



Şekil 2: TSH düzeylerinin ensefalopati evresi (A) ve hemogloblin düzeyi (B) ile (sırasıyla $p=0,003$, $r=-0,464$ ve $p=0,046$, $r=-0,367$) ve sT4 düzeylerinin serum albümin düzeyi (C) ile ($p=0,005$, $r=0,459$) ilişkisi. TSH düzeylerinin ensefalopati evresi ve hemogloblin düzeyi arttıkça azaldığı, serbest T4 düzeylerinin serum albümin düzeyi arttıkça arttığı saptanmıştır. **TSH:** Tiroid uyarıcı hormon, **T4:** Tiroksin.

TARTIŞMA

Yoğun bakım hastalarında tiroid fonksiyon testlerinde anormalliklerin saptanma sıklığı oldukça yüksektir. Hastaların yaklaşık %70'inde total T3 düzeyleri ve yaklaşık %50'sinde total T4 değerleri düşük ölçülmektedir (8,16). Tiroid uyarıcı hormonun ise akut nedenlerle hastaneye yatırılan hastaların %75'inde düşük düzeylerde ölçüldüğü, iyileşme döneminde kısa süreliğine normalden yüksek değerlere çıktığı belirtilmektedir (8,17). Nontiroidal hastalık sendromunun en sık bulgusu total T3'te azalmadır, daha ağır hastalıkta total T4 ve TSH düzeylerinde de azalma görülmektedir (8). Ölçüm tekniklerine göre farklılık göstermekle birlikte, hastalık durumundaki sT3 ve sT4 düzeyleri, genellikle total T3 ve total T4 düzeyleri gibi azalmakta, fakat bu düşüş daha hafif düzeyde kalmaktadır (8,16). Total tiroid hormonlarındaki düşmenin serbest tiroid hormonlarına göre daha fazla olmasının nedeninin, hastalık sırasında akut faz cevabı olarak tiroid bağlayıcı proteinlerin azalması olduğu düşünülmektedir (8,18,19). Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın %93.1'inde sT3 düzeyleri, %74.4'ünde ise TSH düzeyleri normalden düşük saptanmıştır. Buna karşılık sT4 düzeyleri hastalarımızın çoğunda (%69.4) normal değerlerde ölçülmüştür. Karaciğer, T4'ün, aktif hali olan T3'e dönüştüğü başlıca yer olduğundan ve AKY durumunda ağır hücre hasarına bağlı olarak bu görevini yerine getiremeyeceğinden, hastaların sT3 düzeyleri öncelikli olarak etkilenmiş olabilir (3). Çalışmamızın verileri geriye dönük olarak incelendiğinden, hastalarımızın total T3 ve T4 düzeyleri değerlendirilememiştir. Fakat ilginç olarak hastaların sT4 düzeyleri albümin düzeyleri arttıkça artış göstermektedir. Bunun nedeninin tiroid bağlayıcı proteinlerin hastalık sırasında akut faz cevabı olarak azalması ve total ve dolaylı olarak serbest T4 düzeyinde azalmaya yol açması olduğunu düşündük (8). Bunu destekler şekilde, %80'i periferik dokularda deiodinaz enzimleri ile T4'ten dönüştürülerek üretilen sT3 seviyelerinin, albümin düzeyinden etkilenmediğini gördük (8,20).

Çalışmamızda, hastalarımızın büyük çoğunluğunda izlenen sT3 ve TSH baskılanmasından farklı olarak, sT4 seviyelerinin, AKY olan çocukların %83.3'ünde normal veya yüksek olduğunu gördük. Ataoğlu ve ark. (21), hastaneye yatırılan hastalarda azalmış sT3 ve artmış sT4 düzeylerinin mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğunu saptamışlar ve azalmış sT3/sT4 (sırasıyla pg/mL, ng/dL birim cinsinden) oranının ölüm riskini artırdığını belirtmişlerdir. Taş ve ark. (22) ise, farklı olarak, yoğun bakımda yatan sirozlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, düşük sT3 ve sT4 düzeylerinin ölüm riskini artırdığını gözlemişlerdir. Çalışmamızda, kaybedilen veya nakil gerektiren akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda düşük sT3 ve yüksek sT4 sıklığı, kendiliğinden düzelme gösteren hastalara göre daha fazla olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık. Benzer şekilde, hastalarımızın ortalama sT3/sT4 oranını düşük (0.35±0.61 (0.67-3.48) bulmakla birlikte, kendiliğinden düzelen hastalar ile kaybedilen/nakil olan

hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Çalışmamızdaki bu bulgu, literatürde akut karaciğer yetmezliği ve tiroid hormonlarının ilişkisini inceleyen bir diğer çalışma ile de benzerlik göstermektedir (18). Anastasiou ve arkadaşları, akut karaciğer yetmezliği olan erişkin hastalarda düşük TSH düzeylerinin kötü seyir ile ilişkili olduğunu göstermiş, fakat düzelen hastalar ile kaybedilen/nakil olan hastaların sT3 ve sT4 düzeyleri arasında farklılık gözlememişlerdir (18).

Akut karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılan iki çalışmada, düşük TSH düzeylerinin kötü hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18,23). Benzer şekilde, çalışmamızda, TSH düzeylerinin ensefalopati evresi arttıkça azaldığını gözlemledik. Ancak, kaybedilen/nakil olan hastaların TSH düzeylerini, düzelme gösteren hastaların TSH düzeylerine göre daha düşük bulmakla birlikte, iki grubun TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık. Ayrıca, hastalarımızın PELD evreleri ile TSH düzeyleri arasında da bir ilişki bulamadık.

Ağır hastalıkta saptanan düşük TSH düzeyleri (veya düşük T3 ve T4 seviyelerine rağmen TSH'da artış görülememesi), hipotalamik-pitüiter-tiroid aksındaki ayarın bozulmasına bağlı olarak, tiotropin salgılayıcı hormonun (TRH) ve dolayısıyla TSH'nın salınımının azalması ile ilişkilendirilmektedir (8,23-25). Wang ve ark. (23), akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda, TSH düzeylerinin, ensefalopatinin derecesi arttıkça azaldığını göstermişlerdir. Bu durumun, ensefalopatinin ileri evrelerinde görülen serebral ödemin, hipotalamik ve pitüiter fonksiyonları baskılayarak, santral hipotiroidiye yol açması ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (23). Nomura ve ark. (26) ise, çocuk hastalarda sT3/sT4 oranının 2'nin altında olmasını santral hipotiroidizmden çok nontiroidal hastalık sendromu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Biz de çalışmamızda, TSH düzeylerinin ensefalopati evresi arttıkça azaldığını gözlemlemekle birlikte, santral hipotiroidide görülenden farklı olarak 4 hasta dışındaki tüm hastalarda sT3/sT4 oranını <2 bulduk. Bu durum, akut karaciğer yetmezliği olan hastalardaki TSH ve sT3 düşüklüğünün patofizyolojisinde, TSH'nın santral baskılanmasına ek olarak, interlökin-6, TNF-α ve interferon-γ gibi sitokinlerin salınımı ile hormon salgısının azalması, hormonun hücre içine alınarak aktif şekline dönüşümünün azalması gibi farklı mekanizmaların da etkili olabileceğini düşündürmektedir (8).

Kısmi hepatektomi ve ilaca bağlı gelişen akut karaciğer yetmezliğinde T3 hormonu verilmesinin hepatositlerin çoğalmasını artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, hastalık durumunda karaciğer-tiroid hormon aksındaki değişiklikler ve mekanizmaları kesin olarak ortaya konulamadığından, tedavi olarak T3 hormonu desteğinin kullanımı açıklık kazanmamıştır (27-29).

Sonuç olarak, akut karaciğer yetmezliği olan çocuk hastalarda TSH ve sT3 salınımı azalmaktadır. Serum TSH düzeylerinin, ensefalopati evresi arttıkça baskılandığı, kaybedilen veya karaciğer nakli gerektiren hastaların başvuru sırasındaki TSH düzeylerinin, kendiliğinden düzelme gösteren hastalara göre

daha düşük olduğu gözlenmiştir. Serbest T4 düzeyleri ise serum albümin düzeyi arttıkça artmaktadır. Çalışmamızın kısıtlayıcı yanları, geriye dönük bir çalışma olması nedeniyle, total tiroid hormon düzeylerinin ve tüm hastalarda sT3 düzeylerinin bakılmaması olmuştur. Fakat bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız, akut karaciğer yetmezliği olan çocuk hastalarda tiroid fonksiyonlarını değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır. Tiroid hormonlarındaki bu değişimin nedenlerini, hastalık seyri ile ilişkisini ve tiroid hormon desteğinin hastalık seyrine etkisini daha kesin bir şekilde açıklayacak ileriye dönük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Akut karaciğer yetmezliği ile başvuran çocuk hastaların başvuru sırasındaki sT3 ve TSH düzeylerinin ölçülmesinin, hastalığın seyrini belirlemede faydalı olabileceği kanısındayız.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

KAYNAKLAR

- Özdemir S. Thyroid and liver. *Cerrahpaşa J Med* 2005;36:206-12.
- Sheridan P. Thyroid hormones and the liver. *Clin Gastroenterol* 1983;12:797-818.
- Wu Y, You S, Zang H, Liu H, Mao Y, Mao P, et al. Usefulness of serum thyroid-stimulation hormone (TSH) as a prognostic indicator for acute-on-chronic liver failure. *Ann Hepatol* 2015;14:218-24.
- Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107:708-713.
- Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. Rapid down-regulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: is it cardioprotective in patients with angina? *Arch Intern Med* 2002;162:1388-94.
- Den Brinker M, Joosten KFM, Visser TJ, Hop WCJ, De Rijke YB, Hazelzet JA, et al. Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5613-20.
- Kostopanagiotou G, Kalimeris K, Mourouzis I, Kostopanagiotou K, Arkadopoulou N, Panagopoulos D et al. Thyroid hormones alterations during acute liver failure: possible underlying mechanisms and consequences. *Endocrine* 2009;36:198-204.
- Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 2010;205:1-13.
- Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004;117:10-3.
- Borzio M, Caldara R, Borzio F, Piepoli V, Rampini P, Ferrari C. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut* 1983;24:631-6.
- Oren R, Sikuler E, Wong F, Blendis LM, Halpern Z. The effects of hypothyroidism on liver status of cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:162-3.
- Oren R, Brill S, Dotan I, Halpern Z. Liver function in cirrhotic patients in the euthyroid versus the hypothyroid state. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:339-41.
- Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5.
- Kapelari K, Kirchlechner C, Högl W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord* 2008;8:15.
- Ray DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Medicine* 2002;28:1301-8.
- Spencer C, Eigen A, Shen D, Duda M, Qualls S, Weiss S, Nicoloff J. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clinical Chemistry* 1987;33:1391-6.
- Anastasiou O, Sydor S, Sowa JP, Manka P, Katsounas A, Syn WK et al. Higher Thyroid-Stimulating Hormone, Triiodothyronine and Thyroxine Values Are Associated with Better Outcome in Acute Liver Failure. *PLoS One* 2015;10:e0132189.
- Attwood EC, Atkin GE. The T4:TBG ratio: a re-evaluation with particular reference to low and high serum TBG levels. *Ann Clin Biochem* 1982;19:101-3.
- Pilo A, Iervasi G, Vitek F, Ferdeghini M, Cazzuola F, Bianchi R. Thyroidal and peripheral production of 3,5,30-triiodothyronine in humans by multicompartamental analysis. *Am J Physiol* 1990;258:715-26.
- Ataoglu HE, Ahbab S, Serez MK, Yamak M, Kayaş D, Canbaz ET, et al. Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. *Eur J Intern Med* 2018;6205:30290-5.
- Taş A, Köklü S, Beyazit Y, Kurt M, Sayilir A, Yeşil Y, et al. Thyroid hormone levels predict mortality in intensive care patients with cirrhosis. *Am J Med Sci* 2012;344:175-9.
- Wang L, Yu W, Cao W, Lu W. The abnormality of thyroid hormones in patients with type A hepatic encephalopathy. *Oncotarget* 2017;8:67821-8.
- Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4032-6.
- Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM, Swaab DF. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. *Prog Brain Res* 2006;153:189-207.
- Nomura R, Miyai K, Kuge R, Okura T, Goto M, Hasegawa Y. Free T3 to free T4 ratio less than 2.0 suggests low T3 syndrome rather than central hypothyroidism from the age of two to eighteen years. *Endocr J* 2017;64:213-9.

27. Malik R, Mellor N, Selden C, Hodgson H. Triiodothyronine enhances the regenerative capacity of the liver following partial hepatectomy. *Hepatology* 2003;37:79-86.
28. Malik R, Saich R, Rahman T, Hodgson H. During thioacetamide-induced acute liver failure, the proliferative response of hepatocytes to thyroid hormone is maintained, indicating a potential therapeutic approach to toxin-induced liver disease. *Dig Dis Sci* 2006;51:2235-41.
29. Fernández V, Castillo I, Tapia G, Romanque P, Uribe-Echevarría S, Uribe M, et al. Thyroid hormone preconditioning: protection against ischemia-reperfusion liver injury in the rat. *Hepatology* 2007;45:170-7.