



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DAHİLİYE SERVİSİNDE YATAN KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
TİROİD DIŞI HASTALIK SENDROMU SIKLIĞI VE MORTALİTE İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Gizem UZER ÇOKDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DAHİLİYE SERVİSİNDE YATAN KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
TİROİD DIŞI HASTALIK SENDROMU SIKLIĞI VE MORTALİTE İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Gizem UZER ÇOKDOĞAN

Tez DanıŐmanı:

Prof. Dr. Hayriye Esra ATAOLĐU

Uzm. Dr. Ece ÇİFTÇİ ÖZTÖRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TİROİD BEZİ	3
2.1.1 Tiroid Anatomisi	3
2.1.2 Tiroid Embriyolojisi	4
2.1.3 Tiroid Histolojisi ve Fizyolojisi	4
2.1.4 Tiroid Aksının Düzenlenmesi	5
2.1.5 Tiroid Hormon Sentezi	6
2.1.6 Tiroid Hormon Sentezi ve Salınımını Etkileyen Diğer Faktörler	8
2.1.7 Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması	8
2.1.8 Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması	9
2.1.9 Tiroid Testlerinin Klinik Kullanımı ve Değerlendirilmesi	11
2.2 TİROİD DIŞI HASTALIK SENDROMU	13
2.2.1 Tiroid Dışı Hastalık Sendromu Tanımı ve Patogenezi	13
2.2.2 Tiroid Dışı Hastalık Sendromunda Serum Tiroid Hormon Düzeyleri	15
2.2.3 Tiroid Dışı Hastalık Sendromunda Tanı ve Ayırıcı Tanı	17

2.2.4 Tiroid Dışı Hastalık Sendromunda Tedavi	18
2.2.5 Tiroid Dışı Hastalık Sendromunda Prognoz	19
2.3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	20
2.3.1 Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Sınıflandırılması	20
2.3.2 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi	23
2.3.3 Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi	23
2.3.4 Kronik Böbrek Hastalığının Patogenezi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	27
3.2 ETİK KURUL İZİNİ	27
3.3 KATILIMCI SEÇİMİ	27
3.4 ARAŞTIRMA SÜRECİ	28
3.5 İSTATİKSEL ANALİZ	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR	44
8.ÖZGEÇMİŞ	48
EKLER	49

TEŞEKKÜR

Cumhuriyet'in ışığında büyüyen bir kadın olarak, bu satırları bir hekim kimliğiyle yazabiliyorsam; okuyabilmemi, mesleğimi özgürce yapabilmemi ve kendi yolumu çizebilmemi borçlu olduğum, varlığımızın mimarı, Cumhuriyetimizin kurucusu Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e sonsuz minnetle başlamak isterim.

Bu kıymetli yolculukta;

Dahiliyeye ilk adım attığım günlerde, mesai henüz başlamadan önceki nöbet sabahlarının karanlığında koridorlarda yürürken, hocamın kapısının altından sızan o ışığı her görüşümde, ne denli engin bir denizde yüzmeye başladığımı daha iyi fark ederdim. Bu mesleğin derinliğini bana hissettiren; iç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgiye olan bağlılığı, mesleki donanımı ve hekimlik nosyonuyla bana örnek olan kıymetli hocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na;

Tanıdığım ilk günden beri, her konuda elinden gelenin en fazlasını yapan, çevresindeki herkese yorulmadan destek olan, oturduğunu bile nadiren gördüğüm; keskin zekâsı ve etkileyici bilgi birikimiyle beni her zaman hayran bırakan kıymetli kıdemlim, uzmanım ve yardımcı tez danışmanım Uzm. Dr. Ece Çiftçi Öztürk'e;

Uzmanlık eğitimim süresince, iç hastalıkları servis kliniğinde birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarımız Prof. Dr. Süleyman Ahabab, Doç. Dr. Mehmet Yamak, Doç. Dr. Fatih Türker ve Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na; ayrıca eğitimim boyunca bilgi ve katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Serhat Karadağ, Doç. Dr. Sami Uzun, Doç. Dr. Egemen Cebeci, Doç. Dr. Nurhan Demir, Uzm. Dr. Emre Hoca, Uzm. Dr. Bilgehan Yüzbaşıoğlu, Uzm. Dr. Şule Yüzbaşıoğlu, Uzm. Dr. Nilay Ermantaş ve Uzm. Dr. Abdülkadir Çelik'e;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve tüm klinik personelimize;

Berber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili arkadaşlarım Dr. Önder Türk, Dr. Dondi Movlomova ve Dr. Zeynep Doğmuş'a;

Varlıklarıyla beni her zaman sarmalayan, yanımda olduklarını hep bildiğim, seçtiğim ailem 'kız kardeşlerim' Ayça Sümeysa Aykut Sağkan, Esin Çabuk, Dr. Kübra Özkul, Meri Koluvaçık, Dr. Nazlı Murat, Dr. Olgü Kara Şahin ve Dr. Yağmur Karakuş'a;

Tüm eğitim hayatım boyunca desteğini hep hissettiren, daha ben okumayı öğrenmeden eğitimim için varını yoğunu ortaya koyan, benimle birlikte sabahlara kadar ders çalışan ilk öğretmenim, sevgili annem Sevgi Uzer'e;

Henüz çocuk yaşta bana gökyüzünü teleskopla, doğayı mikroskopla tanıma imkânı sunan; kitapçı rafları arasında saatlerce beni sabırla bekleyen sevgili babam Melih Uzer'e;

Hayatımın her evresinde büyük bir olgunlukla, gerektiğinde yanımda, gerektiğinde sessizce arkamda duran en yakın arkadaşım, bir tanecik kardeşim Emin Uzer'e;

Gözlerine her baktığımda huzurla dolduğum, bir insanın kalbinde taşıyabileceği en masum sevgilerden birini bana öğreten Ekin, Tekin, Şirin, Tavus, Titan, Max, Şurup ve Reçel'e;

Hayatıma girdiği günden bu yana sevgisi ve desteğiyle en huzurlu limanım olan eşim Emir Çokdoğan'a;

Gücümle sabrımın ıssız platosunda, kim olduğumu ve neler başarabileceğimi her unuttuğumda, zeytin gözleriyle beni kendime getiren bebeğim, ruhumu doyuran ab-ı hayatım, sıfatlarını sıralamakla bitiremeyeceğim canım oğlum Uygur Çokdoğan'a;

Yaşadığım her şeye rağmen, tezimin son cümlelerini tamamlayacak kadar azimle devam ettiğim bu uzun yolculuğun sonunda, bir şekilde buraya kadar ulaşabilmiş olmamın kıymetini bilen kendime;

Ve bu satırlarda adı geçen ya da geçmeyen, varlığıyla yolumu aydınlatan herkese gönülden teşekkür ederim.

Son sözüm ise dedeme... Tıbbiyeyi kazanmış olmasına rağmen hayat şartları nedeniyle hukuk okuyarak hâkim olan ama içinde hep 'dahiliye mütehassısı' torununu görme hayali taşıyan dedeciğimi gururlandırmış olmanın mutluluğunu yaşıyorum. Tüm ruhumu ve zihnimi miras aldığım, bana kendime güvenmeyi, aklıma yaslanmayı öğreten; en büyük yol göstericim, tanıdığım ilk deham, her gün özlemlerle andığım canım dedem Nurettin Uzer'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gizem Uzer Çokdoğan

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACR/AKR	Albümin / Kreatinin Oranı
CKD	Chronic Kidney Disease
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019
ECM	Ekstrasellüler Matriks
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
fT3	Serbest T3
fT4	Serbest T4
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HbA1c	Hemoglobin A1c
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropini
HCT	Hematokrit
HGB	Hemoglobin
HIF	Hipoksi İndükleyici Faktör
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
ICMA	İmmünokemilüminesan
IL-6	İnterlökin-6
IL-12	İnterlökin-12
IL-18	İnterlökin-18

IRMA	İmmünoradyometrik
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LH	Lüteinizan Hormon
miRNA	MikroRNA
mTOR	Mekanistik Hedef Rapamisin
NIS	Sodyum-İyot Simporter
NTIS	Non-thyroidal Illness Syndrome
PLT	Trombosit
rT3	Revers T3
SMAD	Sma ve Mad homologları; TGF- β süper ailesine ait sinyal iletiminde görevli transkripsiyon düzenleyici proteinler
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TDHS	Tiroid Dışı Hastalık Sendromu
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta

TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Stimulan Hormon, Tirotropin
TTR	Transtiretin
WBC	Lökosit



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tiroid Fonksiyonlarını Etkileyen Bazı İlaçlar ve Mekanizmaları

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri

Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığında Albüminüri Kategorileri

Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığında GFR kategorileri

Tablo 5. Tiroid Fonksiyon Durumuna Göre Mortalite Durumu

Tablo 6. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Survivor ve Exitus Gruplarına
Göre Karşılaştırılması

Tablo 7. TSH, Serbest T3 ve Serbest T4 Düzeylerinin Kategorik Dağılımına
Göre Mortalite Durumu

Tablo 8. Survivor ve Exitus Gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin
Karşılaştırılması

Tablo 9. Tiroid Dışı Hastalık Sendromu Pozitif ve Negatif Hastalarda
Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 10. Komorbiditelerin Survivor ve Exitus Durumlarına Göre Dağılımı

Tablo 11. Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Şekil 2. Gruplara Göre Yaş Ortalamaları ve Cinsiyete Göre Mortalitenin Dağılımı

Şekil 3. Hastaların Kronik Hastalıklarının Dağılımı

Şekil 4. Hastaların Kronik Hastalıklarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Şekil 5. Cox Regresyon Analizine Göre Değişkenlerin Mortalite ile İlişkisi

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada, dahiliye servisinde yatarak izlenen ve kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısı almış hastalarda tiroid dışı hastalık sendromu (TDHS) sıklığı ve bu sendromun mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

01.01.2023 – 01.07.2023 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisine yatırılan, KBH tanısı almış toplam 253 hasta incelendi. 146 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik, klinik ve biyokimyasal verileri ile tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T3, serbest T4) analiz edildi. FT3/FT4 oranı hesaplandı. Takip süresi, son hasta alım tarihinden itibaren en az iki yıl olacak şekilde belirlendi ve bu sürede HBYS üzerinden vefat eden ve yaşayan hastalar tespit edilerek kaydedildi. Mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular:

Hastaların yaş ortalaması $69,65 \pm 14,53$ (22-97) yıl saptandı. Hastaların %52,3'ü kadın ($n=56$) ve %47,7'si erkek ($n=51$) olarak tespit edildi. Tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde, serbest T3 düzeyi survivor grubunda $1,95 \pm 0,53$, exitus grubunda $1,70 \pm 0,62$ pg/mL istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,031$). FT3/FT4 oranı survivor grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($0,167 \pm 0,05$ vs. $0,144 \pm 0,05$; $p=0,027$). Çalışmaya dahil edilen 107 hastanın tiroid fonksiyon durumuna göre hayatta kalım ve exitus oranları incelendiğinde, TDHS olan 81 hastada ise hayatta kalım oranı %53,1, exitus oranı %46,9 olarak bulunmuştur. Tiroid fonksiyon durumu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,453$). Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile mortalite ile ilişkili bağımsız değişkenler değerlendirildi. Modelde yaş ve serum albumin düzeyleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı. Yaş arttıkça mortalite riski artmakta, serum albümin düzeyinin yüksekliği ise mortalite riskini azaltmaktadır. FT3/FT4 oranı, hemoglobin, üre, cinsiyet ve kalp yetmezliği değişkenleri bu modelde anlamlı bulunmamıştır.

Tartışma ve Sonuç:

TDHS yalnızca laboratuvar bulgularına dayanan geçici bir durum olarak değil, KBH'li hastalarda mortaliteyi etkileyebilecek önemli bir klinik sendrom olarak değerlendirilmelidir. TDHS'nin varlığı KBH hastalarında artmış mortalite riskiyle ilişkili olup, bu sendromun erken tanı ve risk sınıflamasında dikkate alınması, hasta yönetiminde klinik fayda sağlayabilir. Gelecekte yapılacak daha büyük örneklemler, çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile elde edilen bulguların doğrulanması ve klinik uygulamaya entegrasyonu önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid dışı hastalık sendromu, kronik böbrek hastalığı, mortalite



ABSTRACT

Objective:

This study aimed to investigate the prevalence of non-thyroidal illness syndrome (NTIS) and its association with mortality in patients diagnosed with chronic kidney disease (CKD) who were hospitalized in the internal medicine ward.

Materials and Methods:

A total of 253 patients with a diagnosis of CKD who were admitted to the Internal Medicine Department of Haseki Training and Research Hospital between 01.01.2023 and 01.07.2023 were evaluated. After excluding 146 patients, data from 107 patients were analyzed. Demographic, clinical, and biochemical data, including thyroid function tests (TSH, T3, T4), were collected, and the FT3/FT4 ratio was calculated. The follow-up period was set to a minimum of two years from the date of last patient inclusion. Mortality data were obtained from the hospital information system (HIS), and survival status was recorded. Multivariate analysis was performed to identify independent predictors of mortality. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results:

The mean age of the patients was 69.65 ± 14.53 years (range: 22–97). Of the patients, 52.3% were female (n=56) and 47.7% were male (n=51). Analysis of thyroid function tests showed that free T3 (FT3) levels were significantly higher in the survivor group compared to the non-survivor group (1.95 ± 0.53 vs. 1.70 ± 0.62 pg/mL, $p=0.031$). The FT3/FT4 ratio was also significantly higher in the survivor group (0.167 ± 0.05 vs. 0.144 ± 0.05 ; $p=0.027$). Among the 107 patients, 81 were diagnosed with NTIS; in this group, the survival rate was 53.1%, and the mortality rate was 46.9%. No statistically significant difference in mortality was observed between patients with and without NTIS ($p=0.453$). In multivariate Cox regression analysis, age and serum albumin level were found to be independently associated with mortality. Increased age was associated with higher mortality risk, while higher serum albumin levels were

associated with lower risk. FT3/FT4 ratio, hemoglobin, urea, gender, and heart failure were not found to be significant in the multivariate model.

Conclusion:

NTIS should not be regarded merely as a transient laboratory finding, but rather as a clinically significant syndrome that may influence mortality in CKD patients. The presence of NTIS appears to be associated with increased mortality risk in this population. Early recognition and inclusion of NTIS in risk stratification may provide clinical benefits in patient management. Further large-scale, multicenter, and prospective studies are warranted to validate these findings and to support their integration into clinical practice.

Keywords: Non-thyroidal illness syndrome, chronic kidney disease, mortality

1. GİRİŞ AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), en az üç ay süreyle devam eden ve böbrek yapısında veya fonksiyonlarında kalıcı patolojilerle karakterize ve sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ciddi komplikasyonları ile küresel sağlık sorunları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ilerleyici azalma ve albüminüri gibi göstergeler ile tanımlanan KBH, özellikle diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların artmasıyla birlikte hem morbidite hem mortalite açısından ciddi sonuçlar doğurmaktadır. KBH'nin ilerlemesi, sadece böbrek fonksiyonlarını değil, aynı zamanda çok sayıda sistemik fizyolojik süreci de etkilemektedir. Bu etkilerden biri de tiroid fonksiyonu üzerindeki değişikliklerdir. Özellikle kritik hastalıklar, sepsis, malnütrisyon ve sistemik inflamasyon gibi durumlarda ortaya çıkan tiroid dışı hastalık sendromu (TDHS), KBH'li hastalarda da sık gözlenmektedir. TDHS, özellikle T3 düzeylerinde düşme, TSH düzeylerinde ise normal ya da hafif azalma ile karakterizedir ve altta yatan tiroid bezi patolojisi olmaksızın gelişir. TDHS'nin, kronik hastalığın şiddetini yansıtan bir biyobelirteç olabileceği; ayrıca proinflamatuvar, katabolik ve kardiyovasküler etkileri ile klinik gidişat ve mortalite üzerinde doğrudan etkili olabileceği bildirilmektedir. Bu hormonal değişikliklerin, bir adaptif yanıt mı yoksa patolojik bir süreç mi olduğu halen tartışmalı olmakla birlikte, çeşitli çalışmalarda TDHS un hastane mortalitesi ve morbiditesiyle ilişkilendirildiği bildirilmektedir.

Kronik böbrek hastalığı bulunan bireylerde hormonal homeostazdaki değişiklikler, hastalığın evresi ve sistemik etkileriyle daha da belirginleşmektedir. TDHS'nin KBH hastalarında görülme sıklığı, bu hasta grubunun yoğun bakım ve yatan hasta hizmetlerinden daha sık faydalanması nedeniyle ayrı bir önem taşımaktadır. Bununla birlikte, TDHS varlığının klinik seyri ve mortalite üzerine olan etkisi henüz net olarak ortaya konamamıştır.

Literatürde KBH ile TDHS arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmakta olup, bu sendromun özellikle ileri evre KBH'de daha sık görüldüğü, ayrıca TDHS varlığının mortaliteyi artırabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Ancak ülkemizde bu konuda ile ilgili yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda, dahiliye servisinde izlenen ve KBH tanısı almış

hastalarda TDHS sıklığının araştırılması, hem bu sendromun tanı ve takibine katkı sağlayacak hem de potansiyel prognostik değeri hakkında fikir verecektir.

Bu çalışma, dahiliye servisinde yatarak takip edilen kronik böbrek hastalığı olan bireylerde TDHS sıklığı ve bu durumun mortalite ile olan ilişkisini irdelemeyi amaçlamaktadır. Elde edilecek veriler, hem klinik yaklaşımda hem de prognoz değerlendirmelerinde hekimlere yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD BEZİ

2.1.1 Tiroid Anatomisi

Tiroid bezi, boynun ön kısmında, C5 ile T1 omurları arasında yer alan, yoğun damar ağına sahip bir organdır. Platysma kası, sternotiroideus kası ve sternohiyoid kasının derininde bulunur. Ağırlığı genellikle 15–20 gramdır ve erkeklerde kadınlara göre daha ağırdır; yenidoğanda yaklaşık 1 gram olan tiroid bezi, 15 yaşına kadar her yıl ortalama 1 gram artış gösterir. İki lobdan (sağ ve sol) ve bunları birbirine bağlayan bir istmustan oluşur. Her bir lob yaklaşık 4 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde ve 2–3 cm kalınlığındadır. İsthmus ise yaklaşık 2 cm genişliğinde, 2 cm yüksekliğinde ve 2–6 mm kalınlığındadır.

Tiroid bezi, derin boyun fasyasının katmanlarıyla çevrilidir; ön taraftan infrahyoid kaslar, daha lateralde ise sternokleidomastoid kas tarafından örtülmüştür. Gerçek tiroid kapsülü beze sıkıca yapışık ve içine uzantılar oluşturarak bezin lob ve lobüllere ayrılmasını sağlayan bölmeler (septalar) oluşturur. Bu kapsülün arka tabakası kalındır. Derin boyun fasyasının orta tabakası arkada yoğunlaşarak tiroid bezi süspansör ligamentini (Berry Ligamenti) oluşturur ve tiroid loblarını krikoid kıkırdak ile ilk iki trakea halkasına bağlar.

Tiroid bezi; superior tiroid arteri, inferior tiroid arteri ve bazen anatomik bir varyasyon olan, kökeni değişkenlik gösterebilen ima tiroid arteri ile beslenir. Venöz drenajı ise; üst ve orta tiroid venleri aracılığıyla internal juguler vene, inferior tiroid veni aracılığıyla da brakioyosefalik vene olur. Sempatik innervasyonu üst, orta ve alt servikal ganglionlar (sempatik zincir) ile, parasempatik innervasyonu ise superior ve rekürren larengeal sinir ile sağlanır. Lenfatik drenajı, sıklıkla isthmus'un hemen üzerinde yer alan prelaringeal lenf nodları, ayrıca pretrakeal ve paratrakeal lenf nodları yoluyla gerçekleşir

Tiroidin lateral loblarının arka yüzeyinde, genellikle dört adet olan paratiroid bezleri (iki üst, iki alt) bulunur.

2.1.2 Tiroid Embriyolojisi

Tiroid bezinin gelişimi, gebeliğin 2 ila 3. haftaları arasında başlar ve ilkel farenksten köken alan orta hat kökenli bir tomurcuklanma şeklinde ortaya çıkar. Ve bu gelişim sırasında tiroglossal kanal boyunca göç eder ve boyundaki son konumunu alır. Bu durum nadiren görülen ve dil kökünde yer alan tiroid dokusu (lingual tiroid) gibi ektopik tiroid durumlarını ve tiroglossal kanal boyunca oluşabilecek kistleri açıklamaktadır. Tiroid hormon sentezi, yaklaşık olarak gebeliğin 11. haftasında başlar.

Ultimobranşial cisimden köken alan nöral krest türevleri, tiroidin medüller C hücrelerine dönüşür. Bu hücreler, kandaki kalsiyum seviyesini düşüren bir hormon olan Kalsitonin üretimini sağlar. C hücreleri tüm tiroid dokusuna yayılmış olmakla birlikte, en yoğun buldukları bölgenin tiroid üst 1/3 ile alt 2/3 seviyesinin sınırı olduğu görülmüştür. C hücreleri özellikle medüller tiroid kanseri ile ilişkisi açısından önemlidir.

Tiroid bezi gelişimi, NKX2-1 (TTF1, TITF1, T/EBP veya NKX2.1 olarak da adlandırılır), FOXE1 (TTF2 veya TITF2 olarak da bilinir) ve PAX8 gibi çeşitli gelişimsel transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir.

Bu faktörler birlikte, tiroid hücrelerinin gelişimini ve tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO), sodyum-iyot simporter (Na^+/I^- , NIS) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) reseptörü (TSH-R) gibi tiroide spesifik genlerin indüksiyonunu düzenler. Bu transkripsiyon faktörlerinde veya onların hedef genlerinde oluşan mutasyonlar, tiroid agenezisinin ve dishormonogenezin nadir sebeplerinden biridir.

2.1.3 Tiroid Histolojisi ve Fizyolojisi

Tiroid dokusu, ince yapılı fibröz septumlarla birbirinden ayrılmış lobüller halinde yapılanmıştır. Bu lobüller, ortası kolloid ile dolu bir lümene sahip ve tek katlı foliküler epitel hücreleri (tirositler) ile çevrili yaklaşık 20–40 adet küresel folikülden

oluşur. Kolloid, büyük miktarda tiroglobulin (tiroid hormonlarının protein prekürsörü) içeren protein yapısında bir sıvıdır. Tiroid folikül hücreleri polarize yapıdadır. Bazolateral yüzeyleri kan dolaşımına, apikal yüzeyleri ise folikül lümenine bakar. Tiroid hormon ihtiyacı arttıkça TSH tarafından düzenlenir. TSH, folikül hücrelerinin bazolateral yüzeyindeki reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma, folikül lümeninden Tiroglobulinin yeniden emilmesine ve sitoplazma içinde parçalanmasına yol açar, böylece tiroid hormonları kana salınmak üzere elde edilir.

2.1.4 Tiroid Aksının Düzenlenmesi

Tiroid aksının düzenlenmesi iki temel mekanizma üzerinden gerçekleşir. Birinci mekanizma, tirotropin (TSH) aracılığıyla tiroid bezinde tiroksin (T₄) ve triiyodotironin (T₃) hormonlarının biyosentezi ve sekresyonunun kontrolüdür. İkinci mekanizma ise beslenme durumu, hormonal etkiler ve sistemik hastalıklar gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle, T₄'ün periferik dokularda T₃'e dönüşümünün düzenlenmesidir. Bu dönüşüm süreci, dokuya özgü farklılıklar gösterebilir.

Ön hipofizde yer alan tirotrop hücreleri, TSH salgılayarak tiroid aksının kontrolünü sağlar. TSH, tiroid hormonlarının üretim ve salınım sürecini yönlendiren en temel fizyolojik belirteçlerden biridir. Glikoprotein yapıda bir hormon olup, α ve β alt birimlerinden oluşur. α alt birimi, lüteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve insan koryonik gonadotropini (hCG) ile benzerlik gösterirken, β alt birimi TSH'ye özgüdür. TSH'nin biyolojik aktivitesi, yapısındaki karbonhidrat modifikasyonlarına bağlıdır ve bu değişimler tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından düzenlenir.

Tiroid aksı, klasik bir negatif geri bildirim mekanizmasıyla kontrol edilir. Hipotalamustan salgılanan TRH, hipofizde TSH üretimini uyarır. TSH ise tiroid bezinde T₄ ve T₃ sentezini teşvik eder. Dolaşımdaki tiroid hormonları, esas olarak tiroid hormon reseptörü β_2 (TR β_2) aracılığıyla TRH ve TSH üretimini baskılar, böylece sistemin dengede kalmasını sağlar. TSH'nin bazal sekresyon düzeyi, tiroid aksının denge noktasını oluşturur. TRH, TSH'nin en güçlü pozitif düzenleyicisidir ve

ekzojen olarak verildiğinde yaklaşık 15 dakika içinde TSH seviyelerinde belirgin bir artış gözlenir.

Bazı nöroendokrin faktörler, TSH sekresyonunu inhibe edebilir. Dopamin, glukokortikoidler ve somatostatin, TSH düzeylerini baskılayabilen bileşenlerdir. Ancak bu etkileri genellikle fizyolojik koşullarda belirgin değildir ve klinik anlam kazanabilmesi için farmakolojik dozlarda uygulanmaları gerekir. Tiroid hormonlarının düşüklüğü, TSH sekresyonunu artırırken, TRH'ye karşı hipofizinin yanıtını güçlendirir. Buna karşın, tiroid hormon seviyelerinin yüksek olması, doğrudan TSH gen ekspresyonunu baskılar ve TRH'nin TSH üzerindeki uyarıcı etkisini inhibe eder. Bu durum, tiroid hormonlarının TSH üretimi üzerindeki baskın düzenleyici rolünü göstermektedir.

TSH'nin sekresyonu, diğer hipofiz hormonları gibi pulsatif özellik gösterir ve belirli bir sirkadiyen ritme sahiptir. Gece saatlerinde en yüksek seviyelere ulaşır, ancak diğer hipofiz hormonlarına kıyasla dalgalanmalar daha sınırlıdır. Bu durum, TSH'nin plazmadaki yarı ömrünün (~50 dakika) uzun olmasından kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla, tek bir TSH ölçümü bile genellikle fizyolojik veya patolojik durumların değerlendirilmesi için yeterli olabilir.

TSH düzeyleri, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip immünoradyometrik (IRMA) veya immünokemilüminesan (ICMA) testler kullanılarak ölçülmektedir. Bu testler, normal ve baskılanmış TSH seviyelerini güvenilir şekilde ayırt edebilir. Bu nedenle, TSH ölçümü, primer hipertiroidizm (düşük TSH) ve primer hipotiroidizm (yüksek TSH) tanısında klinik olarak en değerli biyokimyasal belirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir.

2.1.5 Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid hormonları, tiroid foliküler hücreleri tarafından sentezlenen, büyük ve iyodinize bir glikoprotein olan Tg molekülünden türetilmektedir. Tg, folikül hücreleri tarafından geri alınıp proteolizise uğrayarak T4 ve T3 hormonlarının salınımını sağlar.

Tiroid hormonu biyosentezinin başlangıç aşaması, iyodür alım sürecidir. Besinler yoluyla vücuda alınan iyot, başta albümin olmak üzere çeşitli serum proteinlerine bağlanarak taşınmaktadır. Serbest halde bulunan iyot ise böbrekler aracılığıyla idrar yoluyla atılmaktadır. İyodürün tiroid foliküler hücrelerine alınması, bazolateral membranda bulunan sodyum-iyot simporteri (NIS) tarafından sağlanmaktadır. NIS (sodyum-iyot simporteri) en yüksek düzeyde tiroid bezinde eksprese edilirken, düşük düzeylerde tükürük bezleri, laktasyondaki meme bezi ve plasentada da bulunmaktadır.

İyodür taşınım mekanizması, vücuttaki iyot seviyelerine bağlı olarak dinamik bir şekilde düzenlenmektedir. Düşük iyot seviyeleri, NIS ekspresyonunun artışına ve böylece iyodür alımının uyarılmasına yol açarken, yüksek iyot seviyeleri NIS ekspresyonunu ve iyodür alımını baskılamaktadır.

İyot tiroid bezine girdikten sonra tutulur ve tiroid folikül hücrelerinin apikal membranına taşınır. Burada, TPO (tiroid peroksidaz) ile DUOX (dual oksidaz) ve matürasyon faktörü DUOXA tarafından üretilen hidrojen peroksidin rol aldığı organifikasyon reaksiyonu sırasında oksitlenir. Bu süreç, iyotun tiroglobulin içerisindeki belirli tirozil kalıntılarına bağlanmasını içeren organifikasyon reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır.

İyodine edilmiş tirozil kalıntıları, TPO tarafından katalize edilen bir konjugasyon reaksiyonu ile eter bağları yoluyla birleştirilerek T4 ve T3 sentezini sağlamaktadır. Bu reaksiyon sonucunda, iyotirozinlerde bulunan iyot atomu sayısına bağlı olarak T4 veya T3 hormonları üretir. Ardından, tiroglobulin molekülü foliküler hücre içerisine geri alınarak lizozomal enzimler tarafından parçalanmakta ve böylece biyolojik olarak aktif T4 ve T3 serbest hale getirilmektedir. Organifikasyon sırasında oluşan monoiodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) molekülleri, dehalogenaz enzimi aracılığıyla deiyodine edilerek tekrar kullanılmak üzere geri dönüştürülmektedir.

Tiroid stimulan hormon (TSH), tiroid bezinin işlevlerini düzenleyen temel faktörlerden biridir. Etkisini, yedi transmembran segmentine sahip G protein bağlı reseptörlerden biri olan TSH reseptörü (TSH-R) aracılığıyla göstermektedir. TSH-R,

uyarıcı G proteini (G α) ile etkileşime girerek adenilat siklaz enziminin aktivasyonunu sağlamaktadır. Bu mekanizma, siklik adenzin monofosfat (cAMP) seviyelerinde artışa yol açmaktadır. Buna ek olarak, fosfolipaz C enzimi aracılığıyla fosfatidilinositol döngüsünün aktivasyonu da sağlanmaktadır.

2.1.6 Tiroid Hormon Sentezi ve Salınımını Etkileyen Diğer Faktörler

TSH, tiroid bezinin temel düzenleyicisi olmakla birlikte, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), endotelinler ve çeşitli sitokinler gibi lokal olarak üretilen bazı büyüme faktörleri de tiroid hormon sentezi üzerinde etkili olabilmektedir.

İyot eksikliği, tiroid kan akımını artırarak NIS ekspresyonunun artışına ve böylece iyot alımının daha verimli hale gelmesine neden olmaktadır. Buna karşın, aşırı iyot yüklenmesi, Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinen mekanizma aracılığıyla tiroide iyot organifikasyonunu geçici olarak baskılamaktadır. Normal tiroid fonksiyonuna sahip bireylerde, tiroid bezi bu inhibitör etkiye karşı adaptasyon geliştirerek etkiden kurtulur ve iyodun organifikasyonu yeniden başlar; ancak altta yatan otoimmün tiroid hastalığı bulunan bireylerde, yüksek doz iyodun baskılayıcı etkisi devam edebilir.

2.1.7 Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması

Tiroid bezinde T4 sekresyonu T3'ün yaklaşık yirmi katıdır. Her iki hormon da plazma proteinlerine (tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TTR) ve albumin) bağlı olarak taşınır.

TBG, düşük plazma konsantrasyonuna (1.1–2.1 mg/dL) rağmen, tiroid hormonlarına olan (T4 > T3) yüksek afinitesi nedeniyle bağlı hormonların yaklaşık %80'ini taşır. Albümin ise hormonlara düşük afiniteyle bağlanır, ancak plazmada yüksek konsantrasyonda bulunur (~3.5 g/dL), bu nedenle T4'ün %10'una, T3'ün ise %30'una bağlanır. TTR ise, T4'ün %10'unu, T3'ün de küçük bir miktarını taşır.

Tüm bağlayıcı proteinlerin değerleri birleştirildiğinde, T4'ün %99.98'i ve T3'ün %99.7'si proteinlere bağlanmıştır. T3 daha düşük afiniteyle bağlandığı için

serbest T3 fraksiyonu, serbest T4'ten daha fazladır, ancak T3 daha az üretildiği ve daha hızlı temizlendiği için dolaşımda daha az serbest T3 bulunur. Serbest hormonlar, dokular için biyolojik olarak kullanılabilir olarak kabul edilir. Tiroid eksenini düzenleyen homeostatik mekanizmalar, serbest hormon düzeylerinin korunmasına yöneliktir.

T4, daha güçlü olan T3'ün öncülü olarak düşünülür. T4'ün T3'e dönüşmesi deiyodinaz enzimleri ile gerçekleşir. Tip I deiyodinaz, tiroid, karaciğer ve böbreklerde bulunurken, T4'e afinitesi görece düşüktür. Tip II deiyodinaz ise T4'e yüksek afiniteyle bağlanır ve hipofiz, beyin, kahverengi yağ dokusu ile tiroidde bulunur. Tip II deiyodinazın salgılanması T3 konsantrasyonunu lokal olarak regüle eder. Bu özellik, özellikle levotiroksin (T4) tedavisinde önemlidir. Hipotiroidide bu enzim indüklenir, böylece beyin ve hipofizde T4'ten T3 üretimi artar. T4 → T3 dönüşümü, açlık, sistemik hastalık, travma, bazı ilaçlar (propiltiourasil, propranolol, amiodaron, glukokortikoidler) ve oral kontrast madde alımıyla bozulabilir. Tip III deiyodinaz, T4 ve T3'ü inaktive eder ve revers T3 (rT3) oluşumunun en önemli kaynağıdır. Bu enzim insan plasentasında eksprese edilir, ancak sağlıklı bireylerde aktif değildir. Tiroid dışı hastalık sendromunda (TDHS), özellikle hipoperfüzyon varlığında tip III deiyodinaz, kas ve karaciğerde aktive olur (1).

2.1.8 Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Dolaşımdaki tiroid hormonları, hücrelere pasif difüzyon yoluyla ve monokarboksilat taşıyıcı 8 (MCT8), MCT10 ve organik anyon taşıyıcı polipeptid 1C1 (OATP1C1) gibi özel taşıyıcı proteinler aracılığıyla girer. Hormonlar hücre içine girdikten sonra, esas olarak nükleer reseptörler aracılığıyla etki gösterir; ancak mitokondriyal enzim yanıtlarını uyararak nongenomik etkiler de oluşturabilirler ve ayrıca integrin reseptörleri üzerinden kardiyovasküler sistem üzerinde doğrudan etki gösterir.

Tiroid hormonları, nükleer TR α ve TR β reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanır. Her iki reseptör birçok dokuda bulunur.

- TR α : Beyin, böbrekler, gonadlar, kas ve kalpte fazladır.
- TR β : Hipofiz ve karaciğerde daha yoğundur.

İki reseptör de splicing ile kendilerine özgü izoformu oluşturur.

- TR β 2 izoformu, özgün amino uç yapısıyla hipotalamus ve hipofizde eksprese edilir ve tiroid aksının feedback kontrolünde rol oynar.
- TR α 2 izoformu, tiroid hormonuna bağlanmayı engelleyen özgün bir karboksil uca sahiptir ve diğer TR izoformlarının etkisini baskıladığı düşünülmektedir.

Tiroid reseptörleri, merkezi bir DNA bağlanma bölgesi ve C terminal ligand bağlayan bölgeler içerir. Hedef genlerdeki tiroid yanıt elemanlarına (TRE) bağlanırlar. Bu bağlanma genellikle RXR (retinoik asit reseptörleri) ile heterodimer şeklindedir (nadir olarak homodimer de olabilir).

Aktive olan reseptör:

- Bazı genlerin transkripsiyonunu artırır (örneğin, myozin ağır zincir α),
- Bazılarının ise ekspresyonunu baskılar (örneğin, TSH β -subunit geni).

T3 ve T4 hormonları her iki reseptöre de benzer afinitelerle bağlanır. Ancak, ligand bağlanma bölgelerindeki yapısal farklılıklar, reseptör-selektif agonist ve antagonistlerin geliştirilmesini mümkün kılar; bu tür ilaçlar üzerinde halen çalışmalar sürmektedir.

T3, reseptörlere T4'ten 10–15 kat daha yüksek afinitesiyle bağlanır, bu da onun neden daha potent olduğunu açıklar. T4 fazlasıyla üretilse de, periferik dokularda T4 \rightarrow T3 dönüşümü, T3'ün plazma biyoyararlanımı ve reseptörlerin T3'e olan afinitesinin daha fazla olması nedeniyle reseptörlerin çoğu T3 ile doludur.

Tiroid hormonu, tiroid hormon reseptörlerine bağlandığında, reseptörlerin yapısında değişiklikler meydana gelir ve bu durum, alıcı transkripsiyon faktörleriyle

olan etkileşimleri değiştirir. Eğer tiroid hormonu reseptöre bağlanamazsa, aporeseptörler gen transkripsiyonunu baskılayan represör proteinlerle etkileşime girer. Hormon bağlandığında ise bu ko-represörler ayrılır ve transkripsiyonun artmasını sağlayan ko-aktivatörlerin devreye girmesine olanak tanır. Tiroid hormon reseptörleri ile süpresör proteinler arasındaki etkileşimlerin keşfi, reseptörlerin hormon yokluğunda gen ekspresyonunu nasıl baskıladığını açıklamaktadır. Dolayısıyla, tiroid hormon eksikliği gen ekspresyonu üzerinde oldukça derin bir etkiye sahiptir; çünkü yalnızca hormonun uyarıcı etkisinin kaybına değil, aynı zamanda gen düzeyinde baskılanmaya da yol açar.

2.1.9 Tiroid Testlerinin Klinik Kullanımı ve Değerlendirilmesi

Serum TSH düzeyi, primer tiroid disfonksiyonunun taranmasında en duyarlı test olarak kabul edilir. Tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkili herhangi bir semptomu olmayan bireylerde, yalnızca TSH ölçümüyle tarama yapılması genellikle yeterlidir. Sistemik bir hastalık bulunmadığı sürece, normal TSH düzeyi primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada yaklaşık %99 oranında negatif prediktif değere sahiptir.

Laboratuvarlar çoğunlukla TSH için referans aralığını 0.35–4.5 mIU/L olarak belirtir. Ancak yaşla birlikte TSH düzeylerinde fizyolojik bir artış gözlenmektedir. Bu nedenle yaş gruplarına göre referans aralıkların bilinmesi klinik açıdan önemlidir. NHANES-III verilerine göre, 20–29 yaş grubunda TSH üst sınırı 3.5 mIU/L, 50–70 yaş aralığında 4.5 mIU/L, 80 yaş üzerindekiilerde ise 7.5 mIU/L olarak rapor edilmiştir (2). Yaşa bağlı bu artışın, tiroid fonksiyonlarında adaptif bir yanıtı temsil ettiği düşünülmektedir.

Tiroid fonksiyonlarındaki değişimler genellikle TSH ölçümüyle, periferik tiroid hormon ölçümüne kıyasla daha erken saptanabilir. Ancak TSH düzeyinin referans dışına çıktığı durumlarda, tiroid bozukluğunun şiddetini değerlendirmek için serbest T4 ve T3 düzeylerinin de ölçülmesi gereklidir. TSH, serbest T4 ve T3'teki değişimlere hızlı yanıt verdiği için, tiroid değerlendirmesinde genellikle ilk tercih edilen parametredir. Hipertiroidi belirtileri gösteren hastalarda ise tanıya yönelik olarak TSH ve serbest T4 ile birlikte serbest veya total T3 düzeylerinin de

değerlendirilmesi önerilir. Hipofiz kaynaklı hastalıklar söz konusu olduğunda ise yalnızca TSH ölçümü ile tiroid fonksiyon bozukluğu tanısı konması mümkün değildir.

Bununla birlikte, bazı klinik durumlarda TSH tek başına tiroid fonksiyonunu güvenilir biçimde yansıtmayabilir. Örneğin; şiddetli sistemik hastalıklarda, gebeliğin erken döneminde (β -hCG'nin TSH'ı baskılaması nedeniyle), hipotalamo-hipofizer patolojilerde (TSH normal veya hafif yüksekken serbest T4 düşük olabilir), dopamin, glukokortikoid veya biyotin kullanımı gibi durumlarda TSH düzeyleri yanıltıcı sonuçlar verebilir

Gebelikte fizyolojik değişiklikler nedeniyle hedeflenen TSH düzeyleri trimesterlere göre değişir. Birinci trimesterde <2.5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimesterlerde ise <3 mIU/L olması önerilmektedir.

Dolaşımdaki T4 ve T3 hormonlarının %99'undan fazlası tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) ve diğer taşıyıcı proteinlere bağlıdır; yalnızca serbest fraksiyon biyolojik olarak aktiftir. Günümüzde kullanılan serbest T4 ölçüm yöntemleri çoğu durumda güvenilirdir. Buna karşılık serbest T3 düzeyi daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için, doğru ölçülmesi teknik olarak daha zordur. Bu nedenle çoğu zaman total T3 düzeyi ölçülerek değerlendirme yapılır. Toplam hormon düzeyleri, TBG düzeylerindeki değişimlerden etkilenir. TBG düzeyi; östrojen fazlalığı (gebelik, oral kontraseptif kullanımı), karaciğer hastalıkları ya da östrojen reseptör modülatörleriyle artarken; androjenler, nefrotik sendrom ve bazı ilaçlar (örneğin fenitoin, NSAID'ler, salisilatlar) ile azalır. Bu tür durumlarda serbest hormon düzeylerinin değerlendirilmesi daha doğrudur. Genellikle hipertiroidi tanısı için serbest T4 düzeyi yeterli görülse de, %2–5 hastada yalnızca T3 düzeyinde artış olabilir. Bu nedenle, TSH düşük ve serbest T4 düzeyi normal olan hastalarda serbest T3 düzeyinin de değerlendirilmesi önerilir. Graves hastalığı ve nodüler tiroid otonomisinde, tiroid bezi sıklıkla T3 üretimini tercih eder ve bu nedenle T3/T4 oranı genellikle yüksektir (20/1'den büyük). Buna karşılık, tirodit gibi durumlarda hormonlar depolandıkları şekliyle kana geçtiği için bu oran düşüktür.

2.2 TİROİD DIŞI HASTALIK SENDROMU

2.2.1 Tiroid Dışı Hastalık Sendromu Tanımı ve Patogenezi

Tiroid dışı hastalık sendromu (TDHS), eski adlarıyla ötiroid hasta sendromu veya düşük T_3 sendromu, ilk olarak 1970'li yıllarda fark edilmiştir. Özellikle yoğun bakım veya servis koşullarında kritik hastalık nedeniyle izlenen bireylerde, hipotalamik-pituiter-tiroid aksında ortaya bozulmalar sonucu tiroid fonksiyon testlerinde ortaya çıkan karakteristik değişiklikleri tanımlayan bir klinik durumdur. Herhangi bir akut ve ciddi hastalık, altta yatan tiroid hastalığı olmaksızın dolaşımdaki TSH ve/veya tiroid hormon düzeylerinde anormalliklere neden olabilir ve bu da tiroid fonksiyon testlerinin yanıltıcı olmasına yol açabilir (3).

TDHS neden olabilecek çok sayıda akut veya kronik seyirli kritik hastalık tanımlanmıştır. Bunlar arasında pnömoni, uzamış açlık, anoreksiya nervoza, sepsis, ciddi fiziksel stres, cerrahi travma, kardiyopulmoner bypass operasyonu, miyokard enfarktüsü, malign neoplazmlar, yanıklar, organ nakli, kalp yetmezliği, hipotermi, inflamatuvar barsak hastalıkları, böbrek yetmezliği ve diyabetik ketoasidoz gibi durumlar yer almaktadır. COVID-19 pandemisi döneminde de hastalarda sıklıkla TDHS görüldüğü bilinmektedir.

TDHS patogenezinde, proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve TNF- α 'nın önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (4). Bu süreçte özellikle IL-6'nın merkezi bir düzenleyici etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir. IL-6 düzeyleri, serbest T_3 (s T_3) ile negatif, ters T_3 (r T_3) ile ise pozitif yönde korelasyon göstermektedir. TNF- α 'nın bu süreçteki etkisinin, nükleer faktör kappa beta ' γ 'ı(NF-k β) aktive ederek hem D1 deiyodinaz mRNA düzeyinde T_3 'e bağlı artışı baskılamak hem de ilgili enzimi inhibe etmek olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, interferon- α 'nın etkisini ise IL-6 aracılığıyla gerçekleştirdiği; bu etkinin serbest T_3 ve TSH düzeylerinde azalma ile birlikte, ters T_3 (r T_3) düzeylerinde artış şeklinde kendini gösterdiği belirtilmektedir.

Tiroid hormon reseptörlerinin, TDHS sırasında tiroid hormonlarına karşı duyarlılığının azalması da patogeneizde rol oynayan önemli mekanizmalardan biridir. Özellikle septik şok durumunda, TR α ve TR β 1 reseptörlerinin ekspresyon düzeylerinde belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir (5).

TDHS, TSH'nın TRH'ya yanıtı değişkenlik göstermektedir. Ayrıca, T₃ ve T₄ düzeylerinin düşük olmasına rağmen TSH konsantrasyonlarının normal ya da düşük kalması, dolaşımdaki tiroid hormonlarına karşı hem hipotalamik hem de hipofizer düzeyde yanıtın bozulduğunu düşündürmektedir. Bu bozulmada dolaşımdaki endojen steroidlerin ve tedavi amacıyla uygulanan glukokortikoidlerin etkili olduğu öne sürülmektedir. Deneysel veriler, özellikle hipotalamus bölgesinde D2 deiyodinaz aktivitesinin arttığını; bunun sonucunda lokal T₃ üretiminin yükseldiğini ve bu durumun TSH düzeylerinde anormal baskılanmaya yol açtığını ortaya koymuştur (6). Bu bulgular doğrultusunda, inflamatuvar süreçlerin artmış hipotalamik D2 aktivitesi üzerinden hipofizyotropik TRH nöronlarını baskıladığı ve böylece TDHS sırasında hipotalamo-hipofiz-tiroid (HPT) aksının hipotalamik düzeyde down regülasyonuna neden olduğu düşünülmektedir.

TDHS gelişen hastaların büyük çoğunluğu kritik hastalar olup, bu hastalar tiroid hormon seviyelerini etkileyebilecek pek çok ilaç alabilmektedir. Tiroid fonksiyonlarını etkileyen bazı ilaçlar ve mekanizmaları Tablo 1'de özetlenmiştir (7). Bu ilaçlara dobutamin, okreotid, karbamazepin, rifampin, fenobarbital, biotin, salisilat ve lityum örnek verilebilir.

Tablo 1. Tiroid Fonksiyonlarını Etkileyen Bazı İlaçlar ve Mekanizmaları

İlaç	Mekanizma
Dopamin	TRH'ya TSH yanıtının azalması ve TSH supresyonu
Kortikosteroidler	Hem bazal hem de TRH aracılı TSH salınımı supresyonu, Periferik deiyodinasyon supresyonu
İyot içeren kontrast maddeler	Karaciğerde T4-T3 dönüşümünde azalma, Tiroid hormon sentez ve salınım azalması
Amiodaron	Karaciğerde T4-T3 dönüşümünde azalma, Tiroid hormon sentez artışı, destrüktif tiroidit
Fenitoin	T4-T3 dönüşümünde artış (düşük fT4, düşük total T4), Tiroid bağlayıcı proteine tiroid hormon bağlanmasının supresyonu, Tiroid hormon metabolizması artışı, T4'un hücre alımının artışı
Heparin	Tiroid bağlayıcı proteine tiroid hormon bağlanmasının supresyonu, T4'ün hücre alımının azalması
Propranolol, Propiltiourasil	T4-T3 dönüşümünde azalma
Dobutamin, Oktreotid	TSH salınımı supresyonu
Karbamazepin, Rifampin, Fenobarbital	T4 Klirinde artış
Biotin	İnterferans
Salisilat	Tiroid bağlayıcı proteine tiroid hormon bağlanmasının supresyonu
Lityum	Tiroid hormon salınım azalması, Tiroid glanda iyot girişinin azalması

2.2.2 Tiroid Dışı Hastalık Sendromunda Serum Tiroid Hormon Düzeyleri

TDHS'de en sık görülen hormon modeli, total ve serbest T₃ düzeylerinde azalma ile birlikte T₄ ve TSH düzeylerinin normal kalmasıdır. Bu duruma "düşük T₃ sendromu" da denir. T₃ düzeyindeki düşüşün şiddeti, hastalığın ciddiyetiyle doğru orantılıdır. T₄'ün periferik 5-deiyodinasyon yoluyla T₃'e dönüşümü bozulur ve bu da

rT₃düzeyinin artmasına neden olur. rT₃, 5-deiyodinasyon yoluyla metabolize edildiğinden, eliminasyonu da azalır. Bu nedenle, artmış rT₃'ün temel nedeni, artmış üretim değil azalmış klirenstir. Aynı zamanda T₄, hormon olarak etkisiz olan T₃ sülfat formuna metabolize edilir. Bu düşük T₃ durumunun adaptif olduğu düşünülür; çünkü sağlıklı bireylerde açlık durumunda da benzer şekilde ortaya çıkabilir, T₃ düşüşü aç veya hasta bireylerde katabolizmayı sınırlamak için bir adaptasyon mekanizması olduğu düşünülmektedir.

Kritik hasta bireylerde, total T₄ ve T₃ düzeylerinde dramatik bir düşüş (düşük T₄ sendromu) gözlemlenebilir. Doku perfüzyonunun azalması ile birlikte kas ve karaciğerde tip 3 deiyodinaz enzimi artar ve bu da T₄ ve T₃'ün metabolizmasını hızlandırır. Bu durum kötü prognoz ile ilişkilidir. T₄ düşüşündeki bir diğer önemli neden, TBG bağlanmanın değişmesidir. Yaygın kullanılan serbest T₄ testleri, serum bağlayıcı protein düzeyleri düşük olduğunda artefakt etkisine maruz kalabilir ve gerçek serbest T₄ düzeyini olduğundan düşük gösterebilir. TSH düzeylerindeki dalgalanma da hasta bireylerde tiroid fonksiyon testlerinin yorumunu zorlaştırır. TSH düzeyleri, özellikle dopamin veya glukokortikoid tedavisi alan çok hasta bireylerde <0.1 mIU/L gibi çok düşük değerlere inebilirken, iyileşme evresinde >20 mIU/L'ye kadar çıkabilir. Kritik hastaların %10'unda görülen düşük TSH ile %5'inde görülen yüksek TSH düzeylerinin tam mekanizması bilinmemekle birlikte, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinlerin etkili olabileceği düşünülmektedir.

FT3/FT4 oranı ise, periferik dejodinasyon aktivitesini ve T₄'ün T₃'e dönüşüm kapasitesini yansıtan bir göstergedir. Tiroid dışı hastalık sendromunda periferik dejodinasyon bozulduğu için FT3 düzeyleri azalır ve FT3/FT4 oranı belirgin şekilde düşer.

Herhangi bir ciddi hastalık, tiroid hormon düzeylerinde değişikliğe neden olabilir, ancak bazı bozukluklar kendine özgü bir patern sergiler:

- Akut karaciğer hastalığı, başlangıçta TBG salınımına bağlı olarak total (ama serbest olmayan) T₃ ve T₄'te artış yapar; hastalık karaciğer yetmezliğine ilerledikçe bu düzeyler normalin altına iner.

- Akut psikiyatrik hastaların %5–30’unda, total ve serbest T_4 düzeyleri geçici olarak artar ve genellikle T_3 normaldir. TSH düzeyi bu hastalarda geçici olarak düşük, normal veya yüksek olabilir.
- HIV enfeksiyonunun erken evresinde, T_3 ve T_4 düzeyleri kilo kaybı olsa bile artar. Ancak edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) ilerledikçe T_3 düzeyleri düşer, TSH ise genellikle normal kalır.
- Böbrek hastalıklarında genellikle T_3 düzeyleri düşük, ancak rT_3 düzeyleri normaldir (8). Bu durumun nedeni, rT_3 ’ün karaciğere artmış alımını sağlayan bilinmeyen bir faktördür.

2.2.3 Tiroid Dışı Hastalık Sendromunda Tanı ve Ayırıcı Tanı

TDHS tanısı oldukça zordur. Hastanın öyküsü sınırlı olabilir ve aynı anda birçok metabolik bozukluk bir arada bulunabilir. Değerlendirmede dikkat edilmesi gereken noktalar:

- Önceden bilinen tiroid hastalığı varlığı ve önceki tiroid fonksiyon testleri,
- Hastalığın süresi ve şiddetinin değerlendirilmesi,
- Tiroid fonksiyonunu veya hormon düzeylerini etkileyebilecek ilaçların belgelenmesi,
- rT_3 , serbest tiroid hormonları ve TSH düzeylerinin birlikte ölçülmesi

TDHS tanısı genellikle klinik durum ve laboratuvar sonuçlarına göre varsayımsal olarak konur. Bu bozukluğun kesin olarak saptanması için, test sonuçlarının klinik iyileşmeyle normale dönmesi gerekir.

Bazı hastalarda TSH düzeyindeki artış, baskılanmış hipofizer-tiroid aksının yeniden işlev kazanmakta olduğuna işaret edebilir. Yoğun bakımda izlenen ve nörolojik hastalıkları bulunan bireylerde; hipotermi, bradikardi, respiratuvar asidoz ve plevral efüzyon gibi hipotiroidi ile uyumlu klinik bulgular gözlemlense de, bu

tabloların yalnızca santral hipotiroidiye bağlanmaması, ayırıcı tanıda TDHS'nin de dikkate alınması gerekmektedir.

Özellikle öyküsünde hipotiroidizm olup olmadığı bilinmeyen kritik hastalarda, primer hipotiroidizmi ayırt etmek güç olabilir; çünkü bu hasta grubunda sıklıkla TDHS'ye bağlı olarak serum tiroid hormon düzeyleri, özellikle T₃, azalmıştır. Ancak, primer hipotiroidi ile TDHS'nin bir arada bulunduğu durumlarda TSH düzeyi genellikle yüksek kalır ve bu hastalar levotiroksin tedavisine yanıt verir. Öte yandan, dopamin ya da yüksek doz glukokortikoid tedavisi gören hipotiroidi hastalarında, hastalığın akut fazında serum TSH konsantrasyonunun normal düzeyin altına ineceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, düşük T₄ ve yüksek TSH kombinasyonu her zaman hipotiroidizm lehine yorumlansa da, TDHS'den iyileşme sürecinde olan hastalarda da benzer bir laboratuvar profili görülebilir.

Hipertiroidi şüphesi olan ve TSH düzeyi <0,05 mU/L olan bireylerde, serbest T₄ düzeyi normalin üst sınırında ya da yüksekse, hipertiroidi ile TDHS'yi ayırt edebilmek için total T₃ (gerekirse total T₄) düzeylerinin ölçülmesi gerekebilir. Hipertiroidizm düşündüğümüz kritik hastalarda (TSH genellikle <0,01 mU/L, ancak bazen 0,05 mU/L'ye kadar olabilir; serum T₄ ve/veya T₃ normal veya yüksek) mevcutsa, hastanın klinik durumu stabil hâle geldikten sonra yeniden değerlendirme yapılması planlanmalı ve gerekiyorsa antitiroid ilaç tedavisi başlanmalıdır.

2.2.4 Tiroid Dışı Hastalık Sendromunda Tedavi

Tiroid dışı hastalığın tedavisi tartışmalıdır. Çoğu uzman, hipotiroidiyi düşündürecek belirgin bir klinik veya öykü yoksa, tiroid hormonu verilmeden hastanın tiroid fonksiyon testlerinin iyileşme döneminde izlenmesini önermektedir (1).

Kritik hastalarda düşük serum T₃ ve/veya T₄ düzeylerinin saptandığı durumlarda tiroid hormon replasman tedavisinin rutin olarak önerilmediği ve klinik yarar sağlamadığına dair bulgular mevcuttur (9).

Yanık hastalarında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, düşük serbest T₃ ve T₄ düzeylerine sahip olgulara uygulanan T₃ tedavisinin, plaseboya kıyasla ne

mortaliteyi ne de metabolik hızı anlamlı düzeyde etkilediği gösterilmiştir (10). Ağır sistemik hastalığı olan ve düşük serum T4 seviyeleri tespit edilen 23 hastayı içeren bir çalışmada ise uygulanan T4 tedavisinin klinik gidişat veya ölüm oranları üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir (11). Her ne kadar hayvan deneyleri ve bazı küçük ölçekli insan çalışmaları kardiyopulmoner bypass sonrası T3 replasmanının fizyolojik bazı parametreleri iyileştirebileceğini öne sürse de, daha kapsamlı klinik araştırmalar bu faydayı doğrulamamıştır (12).

Son olarak, hipotalamik nöropeptitler (growth hormone releasing hormone, growth hormone releasing peptide 2, gonadotropin releasing hormone, ve TRH), ön hipofiz bezini uyarmak ve böylece plazma konsantrasyonları ve hormon pulsatilesi açısından endokrin işlevi eski haline getirmek amacıyla uzun süreli kritik hastalığı olan hastalarda kullanılmıştır. Bu nöropeptitler ile tedavinin morbidite ve mortalite açısından klinik fayda sağlayıp sağlamadığı belirsizdir. Mevcut bilgiler ışığında TDHS’de tiroid hormonu replasmanı öneren kanıta dayalı bir fikir birliği veya kılavuz yoktur.

2.2.5 Tiroid Dışı Hastalık Sendromunda Prognoz

Tiroid dışı hastalık sendromu (TDHS) bulunan bireylerde, tiroid fonksiyon testlerinde gözlenen değişikliklerin derecesi genellikle hastalığın şiddeti ile paralellik gösterir. Özellikle ileri sistemik hastalığı olan olgularda, uzamış fazda T₃ ve T₄ düzeylerinde belirgin düşüş saptanmakta ve bu durum, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olup kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Serum T₄ düzeyindeki azalmanın, doğrudan tiroid hormon eksikliğinden ziyade, kritik hastalık sürecinde gelişen çoklu organ yetmezliğinin bir yansıması olduğu düşünülmektedir. Ayrıca revers T₃ (rT₃) düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. İleri derecede hasta olmayan yaşlı bireylerde ise rT₃ düzeylerindeki artışın, yaşam süresi beklentisinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).

Akut hastalıkların başlangıcını izleyen ilk 24 saat içinde saptanan T₃ düzeylerindeki düşüşün miktarı, hem hastalığın ciddiyetine işaret eder hem de

mortaliteyle ilişkili bir biyobelirteç niteliği taşır. Benzer şekilde, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan bireylerde, normal tiroid fonksiyonuna sahip olanlara kıyasla şiddetli TDHS gelişenlerde yoğun bakım ihtiyacı ve mekanik ventilasyon gereksiniminin anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır (14).

2.3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.3.1 Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Sınıflandırılması

Kronik böbrek hastalığı (KBH), en az 3 ay süren ve böbrek yapısında veya işlevinde ortaya çıkan anormalliklerle karakterizedir (15). Bu durumun sağlık üzerinde belirgin etkileri bulunmaktadır. KBH, anormal böbrek fonksiyonları ile ilişkili bir dizi patofizyolojik süreci kapsar ve bu durum sıklıkla glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ilerleyici bir azalma ile birlikte seyreder. KBH'nin kötüleşme riski, hem GFR düzeyi hem de albüminüri miktarıyla yakından ilişkilidir ve kronik böbrek hastalığının tanı ve sınıflama kriterleri Tablo 2’de belirtilmiştir (16). Aşağıdakilerden herhangi birinin en az 3 ay süreyle mevcut olması durumunda;

Tablo 2. KDIGO 2024 Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri

Kategori	Kriterler
Böbrek hasarı göstergeleri (1 veya daha fazlası)	<ul style="list-style-type: none">- Albüminüri (ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol])- İdrar sedimenti anormallikleri- Persistan hematüri- Tübüler bozukluklara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler- Histolojik olarak saptanan anormallikler- Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler- Böbrek transplantasyonu öyküsü
Azalmış GFR	GFR < 60 mL/dk/1.73 m ² (GFR kategorileri G3a–G5)

Hem GFR düzeyi hem albüminüri temel alınarak, GFR'deki olası ilerleyici düşüş riskine göre KBH evrelemesi yapılmaktadır, bu evrelemeler aşağıda Tablo 3 ve Tablo 4 ile gösterilmiştir (16). KBH, nedenine, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kategorisine (G1–G5) ve albüminüri düzeyine (A1–A3) göre sınıflandırılır. Bu üç öge, hastalığın değerlendirilmesinde oldukça önemlidir ve hem hastalığın ciddiyetinin hem de taşıdığı riskin belirlenmesini sağlar.

Tablo 3. KDIGO 2024 Kronik Böbrek Hastalığında Albüminüri Kategorileri

Kategori	AER (mg/24 sa)	AKR (yaklaşık eşdeğer) (mg/mmol)	AKR (yaklaşık eşdeğer) (mg/g)	Tanım
A1	<30	<3	<30	Normal ya da hafif artmış
A2	30–300	3–30	30–300	Orta derecede artmış ^a
A3	>300	>30	>300	Şiddetli artmış

AKR: Albümin/kreatinin oranı; AER: Albümin ekskresyon hızı.

^aGenç erişkin düzeyine göre.

Tablo 4. KDIGO 2024 Kronik Böbrek Hastalığında GFR kategorileri

GFR kategorisi	GFR (ml/dk/1.73 m ²)	Tanım
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60–89	Hafif azalmış ^a
G3a	45–59	Hafif-orta azalmış
G3b	30–44	Orta-şiddetli azalmış
G4	15–29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı.

^aGenç erişkin düzeyine göre. Böbrek hasarı bulgusu yoksa G1 ve G2, KBH kriterlerini karşılamaz.

GFR'nin yaşla birlikte normal olarak gösterdiği düşüş, 20'li yaşlarda ulaşılan ~120 mL/dk/1.73 m²'lik pik seviyeden başlayarak yılda yaklaşık 1 mL/dk/1.73 m² azalma şeklinde ilerler. Bu azalma, 70 yaşında ortalama 70 mL/dk/1.73 m² düzeyine kadar iner, ancak kişiler arası farklar oldukça fazladır. Yaşlanmaya bağlı olarak GFR'de azalma beklenen bir durumdur. Ancak bu azalma, böbrek fonksiyonlarında gerçek bir kaybı gösterir ve buna bağlı olarak KBH komplikasyonları ile ilişkilidir. GFR düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha düşüktür. Örneğin, seksenli yaşlardaki bir kadın hastada serum kreatinini normal aralıkta rapor edilse bile, GFR <50 mL/dk/1.73 m² olabilir. Benzer şekilde, yaşlı bireylerde serum kreatinin düzeyinde hafif bir artış dahi, GFR'de anlamlı bir düşüş anlamına gelebilir.

KBH olan bireylerde sarkopeni varlığı, GFR'nin doğru değerlendirilmesini güçleştiren önemli bir faktördür. Kreatinine dayalı GFR tahmin yöntemleri, kas kütlesi ile doğrudan ilişkili olduğundan, sarkopenik bireylerde serum kreatinin düzeylerinin düşmesine bağlı olarak GFR'yi olduğundan yüksek tahmin etme eğilimindedir. Bu durum renal fonksiyonun yanlış değerlendirilmesine ve tedavi sürecinde gecikmelere neden olabilir. Kreatininden bağımsız bir biyomarker olan Sistatin-C, kas kütlesinden etkilenmediği için bu hasta grubunda alternatif ve daha güvenilirdir.

Albüminüri ölçümü, özellikle kronik glomerüler hastalıklar başta olmak üzere birçok KBH formunda nefron hasarını izlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek açısından oldukça değerlidir. Geleneksel olarak kullanılan altın standart olan 24 saatlik idrar toplama yöntemi uygulanabilirliği zor olduğu için yerini, sabah alınan spot idrar örneklerinde albümin/kreatinin oranı (UACR) ölçümüne bırakmıştır. Proteinüri açısından idrar strip testleri negatif olsa bile, erkeklerde 2.5 mg/mmol ve kadınlarda 3.5 mg/mmol üzerindeki persistan UACR düzeyleri (iki veya üç farklı ölçümde saptanması koşuluyla), sadece primer böbrek hastalıklarının erken tanısında değil, aynı zamanda sistemik mikrovasküler hastalıkların bir göstergesi olarak da değerlidir.

2.3.2 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), dünya genelinde artan prevalansı ve ciddi sağlık yüküyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. 2021 yılı verilerine göre, dünya genelinde KBH prevalansı %8,54 olarak saptanmış ve bu oran 1990 yılına kıyasla %92'lik bir artışı temsil etmektedir (17). Aynı dönemde, KBH'ye bağlı ölüm oranlarında %176'lık bir artış gözlemlenmiştir. Bu artışlar, özellikle düşük ve orta sosyo-demografik endeks bölgelerinde daha belirgin olup, yaşlanan nüfus ve artan risk faktörleriyle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, KBH'nin kadınlarda prevalansı daha yüksekken, erkeklerde mortalite oranları daha yüksektir.

Türkiye'de ise KBH, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak öne çıkmaktadır. Türk Nefroloji Derneği'nin 2009 yılında gerçekleştirdiği CREDIT çalışmasına göre, Türkiye'de erişkin nüfusta KBH prevalansı %15,7 olarak belirlenmiştir (18). Bu oran, her 6-7 yetişkinden birinin KBH ile karşı karşıya olduğunu göstermektedir. Daha güncel verilere göre, 2025 yılı itibarıyla Türkiye'de toplam nüfusun %2,5'ine KBH tanısı konulmuş olup, tanı almamış hastalarla birlikte bu oranın %11,7'ye ulaştığı tahmin edilmektedir. Bu oranın 2027 yılına kadar %12,3'e yükselmesi beklenmektedir.

Bu veriler, KBH'nin hem küresel hem de ulusal düzeyde artan bir sağlık sorunu olduğunu ve erken tanı ile etkili yönetim stratejilerinin önemini vurgulamaktadır. Hastalığın ilerlemesini önlemek ve sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltmak için toplum düzeyinde farkındalık artırıcı programlar ve risk faktörlerine yönelik müdahalelerin hayata geçirilmesi gerekmektedir.

2.3.3 Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi

KBH, çok çeşitli nedenlerle başlayabilen ancak zamanla benzer patofizyolojik süreçlerle ilerleyen karmaşık bir klinik tablodur. Hastalığın etiyolojisi, bireyin yaşına, genetik yapısına, yaşadığı coğrafyaya ve sosyoekonomik durumuna göre değişiklik göstermekle birlikte, tüm dünyada en sık karşılaşılan nedenler arasında diyabetes mellitus ve hipertansiyon yer almaktadır. Bu iki sistemik hastalık, böbrek mikrovasküler sistem ve glomerüler yapıların bütünlüğünde bozulmaya yol açarak

zamanla proteinüri, glomerüloskleroz ve renal fonksiyon kaybı ile seyreden kronik bir süreci başlatır. Özellikle tip 2 diyabetin, küresel ölçekte KBH'ye bağlı mortalitenin en yaygın nedeni olduğu ortaya konmuştur.

Primer glomerüler hastalıklar da önemli etiyolojik faktörlerdendir. Glomerülo nefritler, mezangial proliferasyon, immün kompleks birikimi ve enflamasyon gibi mekanizmalarla glomerüler yapıyı bozar ve kalıcı skar oluşumuna neden olur. Bu grup hastalıklar, özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde kronik böbrek hasarının başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Diğer yandan, çocukluk çağında KBH gelişiminde en sık rol oynayan etmenler arasında üriner sistemin konjenital anomalileri (örneğin posterior üretral valv, vezikoüreteral reflü) ve herediter böbrek hastalıkları (örneğin otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı) bulunmaktadır.

Son yıllarda, özellikle Orta Amerika, Güney Asya ve bazı Afrika ülkelerinde, bilinen klasik risk faktörleri olmaksızın gelişen KBH vakaları dikkat çekmiştir. Bu durum "bilinmeyen etiyolojili kronik böbrek hastalığı" olarak tanımlanmış ve tarımsal pestisitlere maruziyet, ağır metaller, su kirliliği, aşırı sıcaklık ve hidrasyon bozuklukları gibi çevresel faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu, çevresel toksinlerin KBH gelişiminde daha önce düşünülenenden çok daha önemli olabileceğini göstermektedir.

KBH'nin etiyolojisinde genetik faktörlerin de yadsınamaz bir yeri vardır. Özellikle Afrika kökenli bireylerde sık görülen APOL1 gen varyantlarının, primer glomerüler hastalıklara yatkınlığı artırarak KBH gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Genetik yatkınlık, hem otozomal geçişli herediter hastalıklar yoluyla hem de bireyin bağışıklık ve enflamatuvar yanıtlarını etkileyen moleküler düzeydeki farklılıklar aracılığıyla etkisini göstermektedir.

Bunların yanı sıra otoimmün hastalıklar (örneğin sistemik lupus eritematozus), uzun süreli analjezik kullanımı, nefrotoksik ilaçlara maruziyet, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, obstrüktif üropatiler ve taş hastalıkları da KBH'ye yol açabilen önemli nedenler arasında yer almaktadır. Özellikle düşük sosyoekonomik gruplarda bu ikincil nedenler daha sık ve geç tanı alarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur.

Tüm bu etiyolojik faktörler değerlendirildiğinde, KBH'nin gelişimi çoğu zaman multifaktöriyel bir yapıda olup, hem sistemik hem lokal, hem genetik hem de çevresel bileşenlerin etkileşimiyle şekillenmektedir. Bu nedenle KBH'nin önlenmesi, erken tanısı ve yönetimi için etiyolojik faktörlerin doğru tanımlanması büyük önem arz etmektedir.

2.3.4 Kronik Böbrek Hastalığının Patogenezi

Kronik böbrek hastalığı (KBH), başlangıçtaki etiyolojik farklılıklara rağmen ilerledikçe benzer patofizyolojik mekanizmalarla seyreden bir hastalık grubudur. Hastalık sürecinde ortaya çıkan yapısal ve işlevsel bozulmalar, böbrek hücrelerinin kaybı, ekstraselüler matriks (ECM) birikimi ve fibrotik dokunun gelişimiyle karakterizedir. Glomerüler düzeyde en belirgin patolojik değişikliklerden biri glomerülosklerozdur. Bu süreçte, podositlerin hasarlanması ve mezangial hücrelerin proliferasyonu neticesinde glomerüler kapiller yapılar daralır ve fonksiyon kaybı başlar. Podositler, glomerüler filtrasyon bariyerinin ana bileşenlerinden olup, slit diyafram yapısının bozulmasıyla proteinüri gelişir. Bu durum, hem glomerüler hasarı ilerletir hem de hastalığın proteinürik bir seyir kazanmasına yol açar. Podositlerin terminal farklılaşmış hücreler olması nedeniyle hasar gören hücrelerin yerini yenileri alamaz ve bu durum patolojinin geri dönüşsüzlüğünü belirler.

Tübülointerstisyel düzeyde ise fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast ve perisit aktivasyonu ile başlar. Epitelyal-mezenkimal ve endotelyal-mezenkimal geçiş gibi hücresel dönüşümlerle birlikte miyofibroblastlar ortaya çıkar ve bu hücreler aşırı ECM üretimiyle interstisyel dokuda birikime yol açar. ECM'nin yıkımının azalması da bu birikimi artırarak fibrozisin ilerlemesine katkı sağlar.

KBH'nin ilerleyişinde rol oynayan başlıca moleküler sinyal yolları arasında renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) önemli bir yer tutar. RAAS, hem hemodinamik hem de inflamatuvar etkileriyle glomerüler hipertansiyona, podosit ve endotel hücre hasarına neden olurken, aynı zamanda TGF- β üretimini artırarak fibrotik süreci şiddetlendirir. Bu nedenle RAAS inhibitörleri, KBH tedavisinde temel yaklaşımlar arasında yer alır.

Transforming growth factor- β (TGF- β) sinyal yolu, fibrojeniz, hücre proliferasyonu, apoptoz ve hipertrofi gibi süreçlerde merkezi rol oynar. Hem SMAD (Sma ve Mad homologları; TGF- β süper ailesine ait sinyal iletiminde görevli transkripsiyon düzenleyici proteinler) bağımlı hem de bağımsız mekanizmalarla etki göstererek ECM üretimini uyarır ve böbrek hücrelerinde fenotipik değişimlere neden olur. Glomer skleroz ve tubulointerstisyel fibrozisin patogenezinde temel aracılardan biri olarak kabul edilir.

Buna ek olarak, Wnt- β -katenin sinyal yolu da özellikle podosit ve tübüler epitel hücrelerinde fenotip değişikliklerine ve proteinürik süreçlere neden olur. Sürekli aktive kalması durumunda bu yolak, fibrotik süreci derinleştirir. mTOR sinyal yolu ise hücre büyümesi, metabolizma ve mitokondriyal enerji üretimi üzerinde belirleyici olup, özellikle mTORC1 kompleksinin aşırı aktivasyonu glomerüler hipertrofi, proteinüri ve glomer skleroz ile ilişkilendirilmiştir.

MikroRNA'lar (miRNA), gen ekspresyonunu posttranskripsiyonel düzeyde düzenleyen ve KBH patogenezinde giderek daha fazla önem kazanan k  uk RNA molekülleridir. TGF- β ile ilişkili olarak bazı miRNA'lar (orneğin miR-21 ve miR-192) fibrozisi teşvik ederken, bazıları (orneğin miR-29 ailesi) antifibrotik etki gösterir. Bu k  uk moleküller hem tanı hem de potansiyel tedavi hedefleri olarak değerlendirilmektedir.

Hipoksi indükleyici faktörler (HIF-1 α ve HIF-2), doku oksijenlenmesinin bozulduğu durumlarda aktive olur. Hipoksi, kapiller seyrelme ve fibroblast aktivasyonu yoluyla KBH'nin ilerlemesine katkıda bulunur. Özellikle peritübüler kapiller kaybı, hipoksik ortamı derinleştirerek fibrozisi pekiştirir.

Son olarak, enerji metabolizması bozuklukları da KBH patogenezinde önemli bir yer tutar. Mitokondriyal fonksiyon kaybı, yağ asidi β -oksidasyonundaki azalma ve glikolize artan bağımlılık, hücre içi enerji dengesini bozar. Bu durum hem podosit hem de tübüler epitel hücrelerinin işlevini olumsuz etkiler ve hücre ölümünü hızlandırarak fibrotik süreci tetikler.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Tek merkezli, retrospektif kesitsel bir çalışmadır.

3.2 ETİK KURUL İZİNİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 12.12.2024 tarihli ve 106-2024 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

3.3 KATILIMCI SEÇİMİ

Araştırmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisine 01.01.2023 – 01.07.2023 tarihleri arasında herhangi bir sebepten yatarak takip ve tedavisi yapılmış 18 yaş üstü ve böbrek hasarı tanısı olan 253 hasta Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)'den tarandı. Bu hastalardan TSH, T3 ve T4 değerleri ilk yatışları sırasında en az 1 kez bakılmış 153 adet hasta çalışmaya dahil edildi. 2023 yılının ilk altı ayı içerisinde mükerrer yatışı olan hastaların ilk yatış verileri değerlendirilip diğer yatış verileri çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 107 hasta ile çalışma yapıldı.

Dahil Etme Kriterleri:

- Herhangi bir sebepten dahiliye servisinde yatan,
- 18 yaş ve üzeri olan,
- Kronik böbrek hasarı tanısı olan hastalar

Dışlama Kriterleri:

- TSH, T3 ve T4 düzeyleri bakılmamış olanlar
- Hastalardan mükerrer yatışı olanların ilk yatışı dışındaki yatışları
- Solid organ/Hematolojik malignitesi öyküsü olanlar
- Child-Pugh C karaciğer sirozu olanlar
- Karaciğer ve böbrek transplant öyküsü olanlar
- Tanı konulmuş bir tiroid hastalığı olanlar

- Herhangi bir tiroid hastalığı için ilaç kullanan, tedavi alan hastalar
- Tiroidektomili hastalar

3.4 ARAŞTIRMA SÜRECİ

Çalışma için gerekli etik kurul onayı alındıktan sonra, hasta verileri HBYS ve e-Nabız platformu üzerinden temin edilmiştir. Hasta seçim sürecinde bireylerin daha önce konulmuş tanılarını, mevcut ilaç raporları ve kullandıkları ilaçlar detaylı bir şekilde incelenmiştir. Ayrıca hastaların geçmişe yönelik epikriz kayıtları da değerlendirilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen hastalara ait yaş, cinsiyet, yatış tarihi, yatış süresi, eşlik eden hastalıklar [diyabetes mellitus, serebrovasküler olay (SVO), hiperlipidemi, hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı (KAH)] gibi demografik ve klinik bilgiler kayıt altına alınmıştır. Laboratuvar verileri arasında T3, T4, TSH, lökosit (WBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), trombosit (PLT), ferritin, kortizol, prolaktin, parathormon, glukoz, kreatinin, üre, ürik asit, alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), C-reaktif protein (CRP), total kolesterol, trigliserid, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), laktat dehidrogenaz (LDH), fosfor, magnezyum, hemoglobin A1c (HbA1c) (%), albumin, kalsiyum, total protein ve prokalsitonin düzeyleri yer almıştır. Tüm bu veriler HBYS üzerinden temin edilerek Microsoft Excel ortamına aktarılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, TSH , ft4, ft3 seviyelerine göre kategorize edildi: Ötiroidi, hipotiroidi ve TDHS. Ötiroidi grubu, TSH düzeyleri normal aralıkta (TSH: 0,55 - 4,78) ve ft3, ft4 düzeyleri referans aralıkta (ft3: 2.3 – 4.2 / ft4: 8.9 - 17.6) olan hastaları içermektedir. Hipotiroidi grubu, yüksek TSH düzeylerine (TSH > 4.78) ve düşük ft3, ft4 düzeylerine (ft3 < 2.3 / ft4 < 8.9) sahip hastalardan oluştu. TDHS grubu ise TSH normal (TSH: 0,55 - 4,78) ve serbest T3 düşük (ft3 < 2.3) serbest T4 normal veya yüksek (ft4: 8.9 – 17.6 veya ft4 > 17.6) hastaları kapsadı. Her hastanın tiroid fonksiyon testleri ve referans aralıkları

hastanemiz labratuvar verilerinden retrospektif olarak alındı ve bu sınıflandırmaya göre uygun gruba dahil edildi.

Belirlenen dahil etme ve dışlama kriterleri doğrultusunda 107 hasta çalışma grubuna alınmıştır. Takip süresi, son hasta alım tarihinden itibaren en az iki yıl olacak şekilde belirlenmiş ve bu sürede HBYS üzerinden vefat eden ve yaşayan hastalar tespit edilerek kaydedilmiştir.

Tüm veriler, istatistiksel analiz amacıyla SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımına aktarılmış ve değerlendirmeye alınmıştır.

3.5 İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics v22.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SS), medyan, minimum ve maksimum değerler hesaplanmış; kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

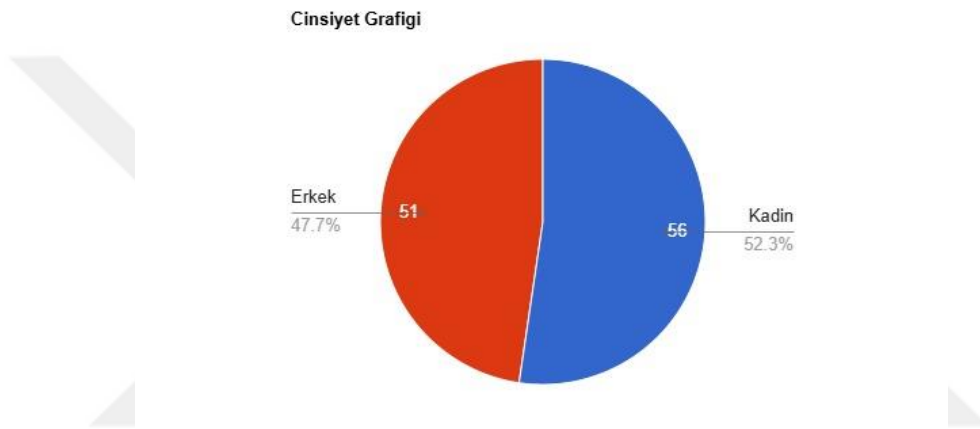
Serbest T3 (FT3) ve serbest T4 (FT4) düzeylerinden elde edilen FT3/FT4 oranı, normal dağılım göstermesi nedeniyle iki grup arasında bağımsız örneklem t-testi ile analiz edilmiştir.

Mortalite ile ilişkili bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla çok değişkenli Cox regresyon analizi uygulanmıştır. Bu modele dahil edilecek değişkenler, ön analizlerde anlamlı bulunan ve klinik açıdan önemli kabul edilen parametreler arasından seçilmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

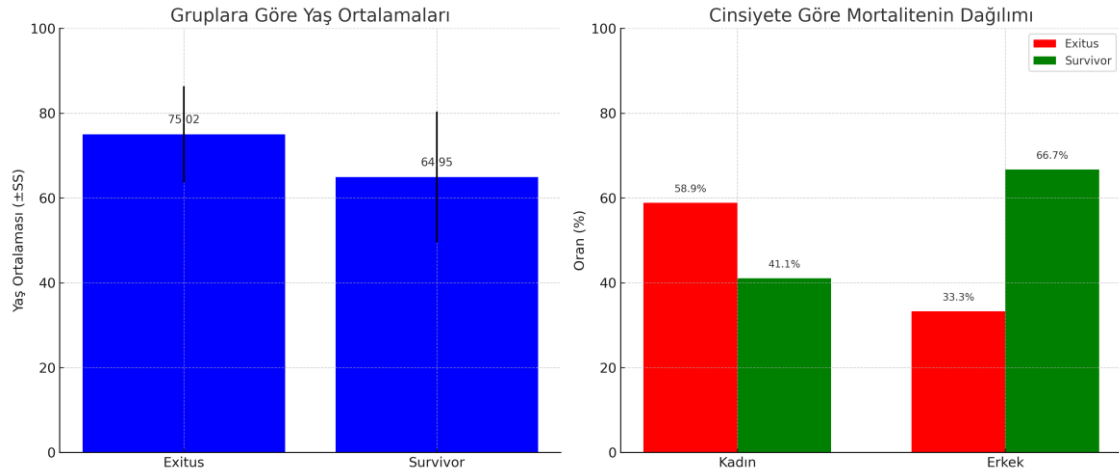
Çalışmaya dahiliye servisinde yatan ve kronik böbrek hasarı tanısı olan 107 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $69,65 \pm 14,53$ (22-97) yıl saptandı. Hastaların %52,3'ü kadın (n=56) ve %47,7'si erkek (n=51) olarak tespit edildi. Hastaların cinsiyet dağılımı şekil 1 ile gösterilmiştir.

Şekil 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı



Hastalar, hastaneye yatış tarihinden itibaren iki yıl sonunda ölenler (exitus grubu, n=50) ve iki yıl içinde yaşayanlar (survivor grubu, n=57) olarak iki gruba ayrıldı. Exitus grubunun yaş ortalaması $75,02 \pm 11,35$ yıl iken, survivor grubunun yaş ortalaması $64,95 \pm 15,45$ yıl olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Cinsiyete göre mortalite dağılımı incelendiğinde, kadın hastaların %58,9'unun (n=33), erkek hastaların ise %33,3'ünün (n=17) exitus olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,008$) (Şekil 2).

Şekil 2. Gruplara Göre Yaş Ortalamaları ve Cinsiyete Göre Mortalitenin Dağılımı



Çalışmaya dahil edilen 107 hastanın tiroid fonksiyon durumuna göre hayatta kalım ve exitus oranları incelendiğinde; ötiroidi olan 22 hastanın %59,1'i hayatta kalmış, %40,9'u exitus olmuştur. Hipotiroidi tespit edilen 4 hastanın %25,0'i hayatta kalmışken, %75,0'i exitus olmuştur. TDHS olan 81 hastada ise hayatta kalım oranı %53,1, exitus oranı %46,9 olarak bulunmuştur. Tiroid fonksiyon durumu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,453$) (Tablo 5).

Tablo 5. Tiroid Fonksiyon Durumuna Göre Mortalite Durumu

	Hayatta Kalan (n, %)	Exitus (n, %)	Toplam (n, %)	p değeri
Ötroidi	13 (59,1%)	9 (40,9%)	22 (20,6%)	
Hipotiroidi	1 (25,0%)	3 (75,0%)	4 (3,7%)	
TDHS	43 (53,1%)	38 (46,9%)	81 (75,7%)	
Toplam	57 (53,3%)	50 (46,7%)	107 (100%)	0,453

Tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde, serbest T3 düzeyi survivor grubunda $1,95 \pm 0,53$, exitus grubunda $1,70 \pm 0,62$ pg/mL istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,031$). Serbest T4 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,901$), FT3/FT4 oranı survivor grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu

(0,167 ± 0,05 vs. 0,144 ± 0,05; p=0,027). TSH düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi (p=0,633) (Tablo 6)

Tablo 6. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Survivor ve Exitus Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Parametre	Survivor (n=57)	Exitus (n=49/50)	p değeri
Serbest T3 (pg/mL)	1,95 ± 0,53	1,70 ± 0,62	0,031
Serbest T4 (ng/dL)	12,13 ± 3,00	12,05 ± 3,41	0,901
FT3/FT4 oranı	0,167 ± 0,05	0,144 ± 0,05	0,027
TSH (mIU/L)	1,64 ± 1,18	1,78 ± 1,89	0,633

TSH, ft3 ve ft4 düzeylerinin kategorik dağılımı ile mortalite arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7. TSH, Serbest T3 ve Serbest T4 Düzeylerinin Kategorik Dağılımına Göre Mortalite Durumu

Parametre (Kategori)	Survivor (n, %)	Exitus (n, %)	Toplam (n, %)	p değeri
TSH <0,55	6 (37,5%)	10 (62,5%)	16 (15,0%)	
TSH 0,55–4,78	50 (56,8%)	38 (43,2%)	88 (82,2%)	
TSH >4,78	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (2,8%)	
TOPLAM	57 (53,3%)	50 (46,7%)	107 (100%)	0,283
FT3 <2,3	43 (51,2%)	41 (48,8%)	84 (78,5%)	
FT3 2,3–4,2	14 (63,6%)	8 (36,4%)	22 (20,6%)	
FT3 >4,2	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (0,9%)	
TOPLAM	57 (53,3%)	50 (46,7%)	107 (100%)	0,327
FT4 <8,9	5 (35,7%)	9 (64,3%)	14 (13,1%)	
FT4 8,9–17,6	51 (58,0%)	37 (42,0%)	88 (82,2%)	
FT4 >17,6	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5 (4,7%)	
TOPLAM	57 (53,3%)	50 (46,7%)	107 (100%)	0,094

Hematolojik parametrelerden hemoglobin düzeyi survivor grubunda $10,38 \pm 2,03$ g/dL, exitus grubunda ise $9,24 \pm 2,26$ g/dL olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Hematokrit düzeyleri de exitus grubunda daha düşük bulunmuş olup bu fark anlamlıydı ($p=0,010$). Buna karşılık, WBC ve PLT gibi diğer hematolojik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde, albumin düzeyi survivor grubunda $34,65 \pm 5,10$ g/L, exitus grubunda ise $32,00 \pm 4,79$ g/L olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$). Üre düzeyi, exitus grubunda belirgin şekilde daha yüksek olup, survivor grubunda $92,81 \pm 42,26$ mg/dL, exitus grubunda ise $115,68 \pm 56,24$ mg/dL olarak ölçülmüş ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,018$). Kreatinin, glukoz, ürik asit, ALT, kortizol, prolaktin, parathormon, ferritin, PLT, WBC, LDH, CRP, prokalsitonin, trigliserid, HDL kolesterol, total kolesterol, fosfor, magnezyum, kalsiyum, total protein, GGT, AST ve HbA1c düzeyleri açısından survivor ve exitus grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Survivor ve Exitus Gruplarında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Survivor (Ort ± SS)	Exitus (Ort ± SS)	p değeri
WBC (10 ³ /μL)	7.48 ± 2.71	9.64 ± 2.91	0.094
HGB (g/dL)	10.38 ± 2.03	9.24 ± 2.26	0.001
HCT (%)	31.64 ± 5.06	28.95 ± 6.00	0.010
PLT (10 ³ /μL)	227.27 ± 81.65	220.8 ± 84.63	0.690
Ferritin (ng/mL)	428.43 ± 671.82	634.70 ± 1166.93	0.299
Kortizol (μg/dL)	15.89 ± 5.95	13.55 ± 4.21	0.215
Prolaktin (ng/mL)	13.58 ± 6.45	15.47 ± 3.05	0.376
PTH (pg/mL)	144.30 ± 112.03	150.58 ± 180.10	0.864
Fosfor (mg/dL)	3.99 ± 1.34	4.06 ± 1.38	0.806
Magnezyum (mg/dL)	1.89 ± 0.33	1.93 ± 0.39	0.546
HbA1c (%)	6.74 ± 2.03	6.54 ± 1.64	0.551
Albumin (g/L)	34.65 ± 5.10	32.00 ± 4.79	0.007
Kalsiyum (mg/dL)	8.35 ± 0.93	8.46 ± 1.26	0.605
Total Protein (g/L)	60.06 ± 7.18	57.59 ± 6.96	0.075
Prokalsitonin(ng/mL)	8.89 ± 2.46	3.97 ± 14.96	0.135
Kreatinin (mg/dL)	3.01 ± 2.11	3.18 ± 2.48	0.702
Üre (mg/dL)	92.81 ± 42.26	115.68 ± 56.24	0.018
Ürik Asit (mg/dL)	6.88 ± 3.00	7.57 ± 4.34	0.345
CRP (mg/L)	51.24 ± 66.10	56.86 ± 62.45	0.654
Total Kolesterol (mg/dL)	139.86 ± 50.20	141.73 ± 38.69	0.849
Trigliserid (mg/dL)	164.39 ± 94.96	143.75 ± 72.67	0.270
HDL (mg/dL)	31.84 ± 10.41	35.20 ± 12.63	0.184
LDH (U/L)	269.69 ± 125.30	288.10 ± 175.32	0.530
ALP (U/L)	154.72 ± 101.90	127.80 ± 85.13	0.151
AST (U/L)	25.91 ± 23.93	23.60 ± 21.73	0.604
ALT (U/L)	26.93 ± 35.84	21.90 ± 35.79	0.470
GGT (U/L)	44.54 ± 49.99	65.90 ± 107.25	0.191
Glukoz (mg/dL)	137.21 ± 72.91	137.50 ± 69.07	0.983

Tiroid dışı hastalık sendromu (TDHS) olan ve olmayan hastaların tanımlayıcı klinik ve biyokimyasal parametreleri aşağıdaki tabloda karşılaştırılmıştır. TDHS (+) grubundaki hastalar anlamlı derecede daha yaşlı olup, kadın oranı daha düşüktür. Ayrıca hemoglobin, albümin ve FT3 düzeyleri TDHS (+) grubunda anlamlı olarak daha düşüktür. Üre düzeyleri ise anlamlı şekilde yüksektir. FT4 ve TSH düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Tiroid Dışı Hastalık Sendromu Pozitif ve Negatif Hastalarda Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

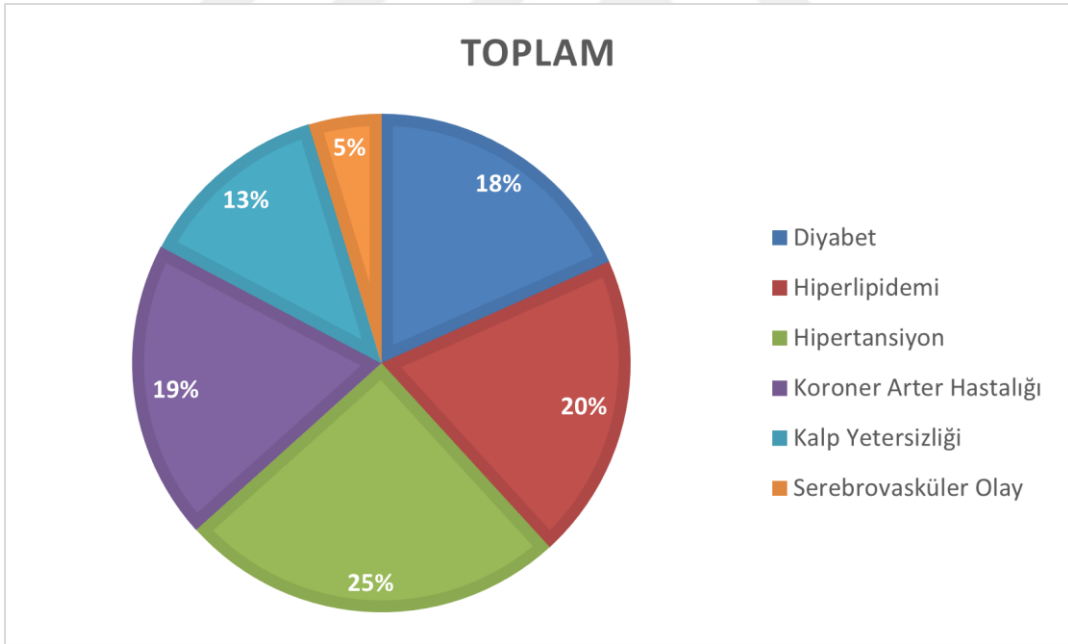
Parametre	TDHS (+)	TDHS (-)	p
Yaş (yıl)	74,2 ± 11,8	66,1 ± 15,3	0,004
Kadın cinsiyet (%)	40,0 %	59,3 %	0,045
Hemoglobin (g/dL)	9,15 ± 2,10	10,4 ± 1,86	0,001
Albumin (g/L)	31,8 ± 4,7	34,3 ± 5,3	0,006
Üre (mg/dL)	110,5 ± 56,2	91,4 ± 46,5	0,021
FT3 (pg/mL)	1,54 ± 0,52	2,10 ± 0,46	<0,001
FT4 (ng/dL)	1,09 ± 0,31	1,13 ± 0,28	0,529
TSH (mIU/L)	2,33 ± 2,64	2,19 ± 1,56	0,833

Kalp yetmezliği ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,030). Bu bulgu, KY tanısı alan hastaların prognozunun daha kötü olduğunu ve dikkatli izlenmeleri gerektiğini göstermektedir. Diğer kronik hastalıklar (diyabet, hiperlipidemi, KAH, SVO, HT) ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 10).

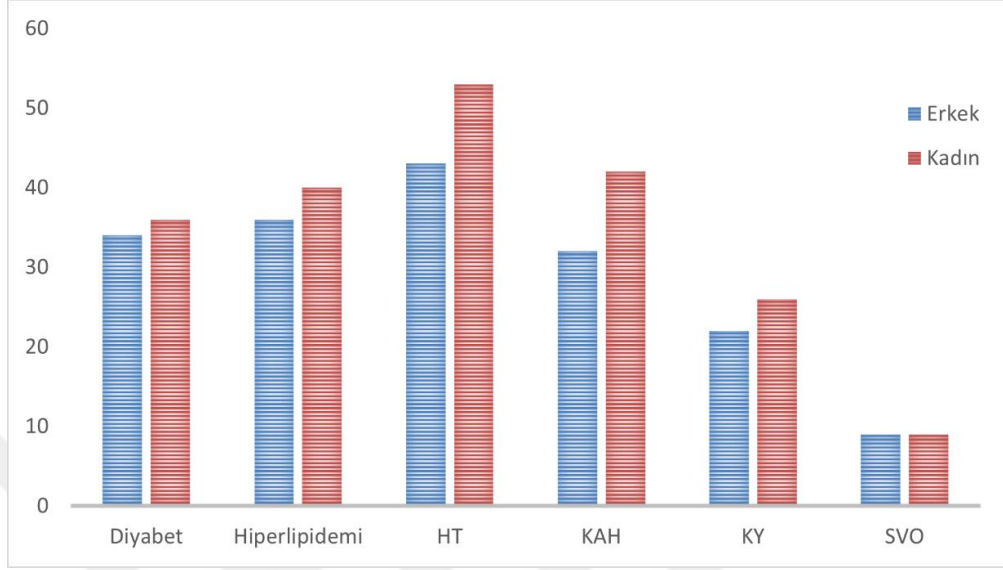
Tablo 10. Komorbiditelerin Survivor ve Exitus Durumlarına Göre Dağılımı

Değişken	Toplam (n)	Survivor (%)	Ex (%)	p
Diyabet	106	55,1%	44,9%	0,714
Hiperlipidemi	107	55,3%	44,7%	0,518
KAH	107	54,1%	45,9%	0,808
KY	107	41,7%	58,3%	0,030
SVO	107	55,6%	44,4%	0,831
HT	107	51,0%	49,0%	0,172

Şekil 3. Hastaların Kronik Hastalıklarının Dağılımı



Şekil 4. Hastaların Kronik Hastalıklarının Cinsiyete Göre Dağılımı



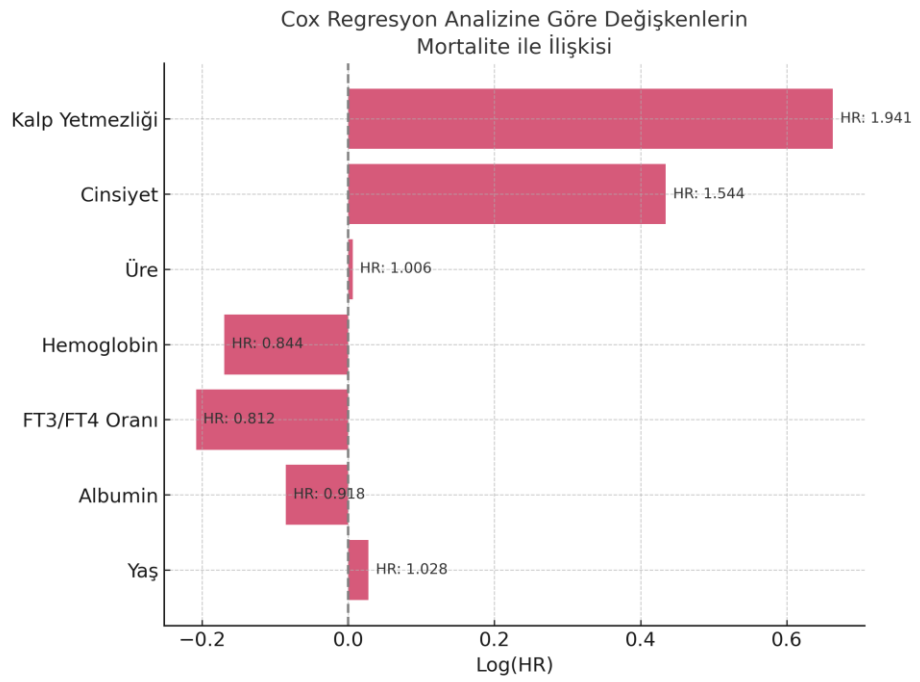
Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile mortalite ile ilişkili bağımsız değişkenler değerlendirilmiştir. Modelde yaş ve serum albumin düzeyleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Yaş arttıkça mortalite riski artmakta, serum albümin düzeyinin yüksekliği ise mortalite riskini azaltmaktadır. FT3/FT4 oranı, hemoglobin, üre, cinsiyet ve kalp yetmezliği değişkenleri bu modelde anlamlı bulunmamıştır. Aşağıdaki tabloda, mortalite ile ilişkili bulunan bağımsız değişkenlere ait hazard oranı (HR), %95 güven aralıkları ve p değerleri sunulmuştur.

Tablo 11. Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	HR (Exp(B))	95% GA (Alt)	95% GA (Üst)	p değeri
Yaş	1.028	1.002	1.055	0.031
Albumin	0.918	0.861	0.979	0.009
FT3/FT4 Oranı	0.812	0.001	970.089	0.954
Hemoglobin	0.844	0.667	1.068	0.159
Üre	1.006	0.999	1.012	0.077
Cinsiyet	1.544	0.865	2.755	0.141
Kalp Yetmezliği	1.941	1.026	3.673	0.041

Yaşın artışı mortalite riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmaktadır (HR: 1.028; %95 GA: 1.002–1.055; p=0.031). Serum albümin düzeyindeki artış ise mortalite riskini anlamlı olarak azaltmaktadır (HR: 0.918; %95 GA: 0.861–0.979; p=0.009). Diğer değişkenler modelde anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Kalp yetmezliği değişkeni p=0.041 ile sınırda anlamlılık göstermektedir, ancak klinik anlamlılığı desteklemek için daha ileri analizlere gerek duyulabilir.

Şekil 5. Cox Regresyon Analizine Göre Değişkenlerin Mortalite ile İlişkisi



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, KBH tanısı ile dahiliye servisinde yatarak izlenen hastalarda TDHS sıklığı ve bu durumun mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Bulgularımıza göre, TDHS varlığı, KBH hastalarında artmış mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur ($p=0.030$). Özellikle FT3 düzeyleri ve FT3/FT4 oranı düşük olan hastalarda mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0.031$, $p=0.027$). Çalışmamızda, mortalite oranı yüksek grupta FT3 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük saptanmış; FT3/FT4 oranı da benzer şekilde anlamlı olarak azalmıştır. Bu durum, TDHS varlığının, KBH hastalarında prognoz için önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, literatürde daha önce yapılan ve düşük T3 düzeylerinin KBH hastalarında daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu bildiren meta-analiz bulgularını desteklemektedir. 4593 hastayı içeren 17 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde düşük T3 düzeyine sahip hastalarda mortalite oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (19). Çalışmamızda serbest T4 ve TSH düzeyleri açısından bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,901$, $p=0,633$). Akut iskemik hastalarda TDHS sıklığı ve mortalitesi değerlendirilen bir çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde, FT4 ve TSH düzeyleriyle mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (20). Bu da TDHS tanısında FT3 ve FT3/FT4 oranının daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, tiroid dışı hastalık sendromu (TDHS) olan hasta grubunda yaş ortalamasının anlamlı şekilde daha yüksek ($p=0.004$), hemoglobin ($p=0.001$) ve albümin düzeylerinin ise anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur ($p=0.006$). Kreatinin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiş; ancak üre düzeyi, mortalitesi yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.018$). Hematolojik parametreler değerlendirildiğinde, düşük hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin ($p=0.010$) mortalite ile ilişkili olduğu, serum albümin düzeylerinin düşüklüğünün de benzer şekilde kötü prognozu yansıttığı görülmüştür. Bu durum, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireylerde protein-enerji malnütrisyonu ve aneminin prognoz üzerindeki etkisini bir kez daha ortaya koymaktadır. Yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışma, hastalarda bakılan BNP,

APTT, HGB, PLT, kreatinin ve albümin düzeylerinin TDHS ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, çalışmada yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre, TDHS riski BNP, APTT ve kreatinin ile pozitif yönde (OR > 1), HGB, PLT ve albümin ile negatif yönde (OR < 1) ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli regresyon analizinde ise BNP, PLT ve albümin düzeylerinin TDHS için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla BNP, PLT ve albümin, TDHS'nin erken tanı ve ayırıcı tanısında önemli biyobelirteçler haline gelebilir (21). T3 düzeylerinin erken dönemde azalması ve bunun albümin düzeylerindeki düşüşle ilişkili olması, TDHS'nin sistemik hastalık şiddetiyle olan bağlantısını desteklemektedir. Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka retrospektif bir çalışmada, diyabetik ketoasidoz ile takip edilen 396 yetişkin hastasının %57.8'inde TDHS saptanmış ve bu hastaların yaş, diyabet süresi, enfeksiyon, akut böbrek hasarı ve asidoz parametrelerinde anlamlı bozulmalarla birlikte daha uzun hastane yatışı ve daha yüksek tedavi maliyetleri olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada FT3 düzeylerinin, albümin, eGFR, lipid profili ve asidoz belirteçleri ile pozitif korelasyon gösterdiği; buna karşın inflamatuvar ve renal hasar belirteçleriyle negatif korele olduğu bildirilmiştir (22). Bu doğrultuda, çalışmamızda elde edilen bulgular, TDHS'nin yalnızca bir laboratuvar bulgusu olarak değil, aynı zamanda klinik prognoz açısından dikkate alınması gereken bir durum olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda kalp yetersizliği tanısı almış hastalarda ise mortalite oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,030), bu da TDHS'nin prognoz belirteci olarak kardiyovasküler hastalıklar bağlamında da önemini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, TDHS ile kalp yetmezliği prognozu arasındaki ilişkiyi inceleyen güncel bir meta-analiz ile uyumludur. 18 çalışmanın dahil edildiği bu meta-analize göre, KY hastalarında TDHS varlığı tüm nedenlere bağlı mortalite ve majör kardiyovasküler olay (MACE) riski ile anlamlı şekilde ilişkilidir. Özellikle taburculuk sonrası mortalite açısından TDHS önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmış, ancak hastane içi mortaliteyle olan ilişkisi net gösterilememiştir (23). Bizim çalışmamızda, KY varlığı genel mortalite ile anlamlı ilişki göstermiştir; bu da TDHS ve KY birlikteliğinin, KBH hastalarında prognozu daha da kötüleştirebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, serebrovasküler olay (SVO) öyküsü ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.831). O'Keefe ve arkadaşları

tarafından yapılan çalışmada TDHS tanısı almış akut iskemik inme hastalarında düşük FT3 düzeyleri ile kötü prognoz arasında ilişki saptanmış, ancak bu ilişki çok değişkenli regresyon analizinde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (20). Öte yandan, çalışmamızda diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı gibi sık rastlanan kronik komorbiditelerin mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gösterilememiştir.

Cox regresyon analizinde ise yaş mortalite ile pozitif yönde, albümin düzeyi ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir (sırasıyla ($p=0.031$, $p=0.009$)). Üre ($p=0.077$), hemoglobin ($p=0.159$) ve FT3/FT4 oranı ($p=0.954$) ise çok değişkenli analizde anlamlı bulunmamıştır. Tanımlayıcı analizlerde FT3/FT4 oranı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olsa da çok değişkenli modellerde bu oran anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p=0.027$). Bu bulgu, FT3/FT4 oranının TDHS tanısında önemli bir biyokimyasal belirteç olabileceğini, ancak mortaliteyi öngörmede tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. ROC analizinde de FT3/FT4 oranının mortaliteyi ayırt etme gücünün sınırlı olduğu görülmekte, bu da söz konusu parametrenin klinik karar süreçlerinde diğer göstergelerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Wang ve arkadaşları tarafından yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, diyalize girmeyen 905 KBH hastası değerlendirilmiş ve TDHS'nin hastalar arasında çalışmamızla uyumlu olarak oldukça yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızda 107 hastanın 81'inde TDHS saptanmıştır (%75,7). Ancak örneklem sayısının düşük olması sebebiyle tiroid hormon bozuklukları ve mortalite karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p:0,453$). Aynı çalışmada FT3 düzeylerinin GFR ile pozitif korelasyon gösterdiği, buna karşın FT4 ve TSH düzeylerinde anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir. Ayrıca TDHS varlığı; düşük HGB, düşük albümin ve yüksek CRP (C reaktif protein) düzeyleri gibi anemi, malnütrisyon ve inflamasyon göstergeleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmada yapılan çok değişkenli regresyon analizinde HGB ($p=0.016$), CRP ($p=0.023$) ve albümin ($p=0.029$) düzeyleri, TDHS için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir (24).

Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli bir çalışmadır. Verilerimiz 6 ayı kapsamaktadır. Dışlama kriterleri değerlendirildiğinde hasta sayısı son olarak 107'e

düşmüştür. Hastaların hastane bilgi yönetim sistemindeki kayıtlarından bilgileri alındığı için, hastaların tiroid bozuklukları için kullandığı ilaçlar dışında, tiroid hormon seviyelerinin etkileyecek her ek tedavilerine ulaşamamıştır. Bunlar da çalışmamızın kısıtlılıkları arasında değerlendirilebilir.



6. SONUÇ

Bu çalışma, KBH tanısı ile yatarak takip edilen hastalarda TDHS sıklığını ve bu sendromun mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Elde edilen bulgular, TDHS'nin KBH'li hastalarda dikkate değer bir sıklıkta görüldüğünü ve bu sendromun artmış mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Serbest T3 düzeylerinin ve FT3/FT4 oranının düşük olduğu hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek bulunması, bu parametrelerin sadece tanı koymada değil, aynı zamanda prognostik değerlendirmede de potansiyel birer biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Ancak, çok değişkenli analizlerde FT3/FT4 oranının istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmaması, bu göstergenin klinik karar süreçlerinde tek başına yeterli olmayabileceğini, diğer klinik ve laboratuvar parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Ayrıca, TDHS ile yaş, düşük serum albümin ve hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Serum albümin düzeyinin mortalite ile ters yönde ilişkili olması, protein-enerji malnütrisyonunun KBH'li hastalarda prognozu etkileyen temel faktörlerden biri olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, kalp yetersizliği öyküsü olan hastalarda mortalitenin belirgin şekilde yüksek bulunması, kardiyovasküler komorbiditelerin TDHS ile birlikte klinik seyri daha da ağırlaştırabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, TDHS yalnızca laboratuvar bulgularına dayanan geçici bir durum olarak değil, KBH'li hastalarda mortaliteyi etkileyebilecek önemli bir klinik sendrom olarak değerlendirilmelidir. TDHS'nin varlığı KBH hastalarında artmış mortalite riskiyle ilişkili olup, bu sendromun erken tanı ve risk sınıflamasında dikkate alınması, hasta yönetiminde klinik fayda sağlayabilir. Gelecekte yapılacak daha büyük örneklemlili, çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile elde edilen bulguların doğrulanması ve klinik uygulamaya entegrasyonu önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1.DeGroot LJ. The non-thyroidal illness syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. [cited 2025 May 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285570/>

2.Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed—a review for primary care. *Clin Med Res.* 2016;14(2):83–92.

3.Moran C, Schoenmakers N, Halsall D, Oddy S, Lyons G, van den Berg S, et al. Approach to the patient with raised thyroid hormones and nonsuppressed TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Apr;109(4):1094–1108. doi:10.1210/clinem/dgad681

4.Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res.* 2011 Oct;31(10):721–731. doi:10.1089/jir.2011.0049

5.Rodriguez-Perez A, Palos-Paz F, Kaptein E, Visser TJ, Dominguez-Gerpe L, Alvarez-Escudero J, et al. Identification of molecular mechanisms related to nonthyroidal illness syndrome in skeletal muscle and adipose tissue from patients with septic shock. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 May;68(5):821–7. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03102.x

6.Fonseca TL, Correa-Medina M, Campos MPO, Wittmann G, Werneck-de-Castro JP, Arrojo e Drigo R, et al. Coordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression. *J Clin Invest.* 2013 Apr;123(4):1492–500. doi:10.1172/JCI61231

7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2025*. 8. Baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2025. p.297–305.

8. Rhee, C. M., & Kalim, S. (2018). Thyroid Status in Chronic Renal Failure Patients. *Textbook of Nephro-Endocrinology*, 477–492. doi:10.1016/b978-0-12-803247-3.00028-3

9. Maiden MJ, Torpy DJ. *Thyroid Hormones in Critical Illness*. *Crit Care Clin*. 2019;35(2):375-388. doi:10.1016/j.ccc.2018.11.012

10. Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG, et al. *Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury*. *Crit Care Med*. 1982;10:870.

11. Brent GA, Hershman JM. *Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:1.

12. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. *Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery*. *N Engl J Med*. 1995;333:1522.

13. Pappa TA, Vagenakis AG, Alevizaki M. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(2):212–20. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02395.x

14. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2025*. 8. Baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2025. s. 297–306

15. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1294–1304. doi:10.1001/jama.2019.14745

16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* (2024);105(4S):S117–S314.
17. Li Y, Xu T, Shen Y, Xu X, Zhang J, Zhang Y, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease and its attributable risk factors, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):17
18. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Başçi A, Derici Ü, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862–1871. doi:10.1093/ndt/gfq656
19. Xiong H, Yan P, Huang Q, Shuai T, Liu J, Zhu L, Lu J, Shi X, Yang K, Liu J. A prognostic role for non-thyroidal illness syndrome in chronic renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019 Oct;70:44-52. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.08.019. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31437639
20. O’Keefe LM, Conway SE, Caturegli G, Vandergrift LA, Dobs AS, Kittner SJ, et al. Clinical significance of non-thyroidal illness syndrome in ischemic stroke patients. *Neuroendocrinology*. 2015;101(1):1–9. doi:10.1159/000371670
21. Guo J, Hong Y, Wang Z, Li Y. Analysis of the Incidence of Euthyroid Sick Syndrome in Comprehensive Intensive Care Units and Related Risk Factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 9;12:656641. doi: 10.3389/fendo.2021.656641. PMID: 34177801; PMCID: PMC8220065
22. Zhou D, Yang M, Wang L, et al. The prevalence, hospitalization outcomes and risk factors of euthyroid sick syndrome in patients with diabetic ketosis/ketoacidosis. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):56. doi:10.1186/s12902-023-01451-x

23. Qi X, Qiu L, Wang S, Chen X, Huang Q, Zhao Y, Ouyang K, Chen Y. Non-thyroidal illness syndrome and the prognosis of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect.* 2023 Jul 5;12(8):e230048. doi: 10.1530/EC-23-0048. PMID: 37183926; PMCID: PMC10388663

24. Pan B, Du X, Zhang H, Hua X, Wan X, Cao C. Relationships of Chronic Kidney Disease and Thyroid Dysfunction in Non-Dialysis Patients: A Pilot Study. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(2):170-178. doi: 10.1159/000499201. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31013508.

