



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**KANSER TANISI YENİ ALMIŞ VE  
TEDAVİ BAŞLANMAMIŞ ÇOCUK HASTALARDA  
HASTA ÖTİROİD SENDROMU SIKLIĞI**

**DR. ALİ DUYU  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. ELVAN ÇAĞLAR ÇITAK**

**MERSİN, 2017**



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**KANSER TANISI YENİ ALMIŞ VE  
TEDAVİ BAŞLANMAMIŞ ÇOCUK HASTALARDA  
HASTA ÖTİROİD SENDROMU SIKLIĞI**

**DR. ALİ DUYU  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. ELVAN ÇAĞLAR ÇITAK**

**Bu tez 2016 -1-TP3-1432kodlu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından desteklenmiştir.**

**MERSİN, 2017**

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasından tamamlanmasına kadar tüm aŐamalarında büyük desteğini ve yardımını gördüğüm, aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. E. Çağlar ÇITAK 'a,

Eğitimim süresince bana emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Tezimde yardımları olan,

Prof.Dr. Serhan KÜPELİ, Ganiye Begül YAĞCI KÜPELİ, Prof. Dr. Hatice Gülçin ESKANDARI ve ArŐ. Gör. Dr. Őenay BALCI FİDANCI'ya,

İstatistik konusunda yardımcı olan Prof. Dr. Bahar TAŐDELEN ve ArŐ.Gör.Dr Didem DERİCİ YILDIRIM 'a ,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışma olanağı bulduğum tüm uzman, asistan ve intörn arkadaşlarıma,

Tezimde emeği geçen herkese,

Ve zorlu asistanlık sürecinde yanımda olan, bana destek çıkan, hayatta mutluluğu kendilerine borçlu olduğum eşim ZEYNEP ve biricik oğlum ALİ KEREM'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Ali DUYU

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR .....	3
ÖZET .....	5
ABSTRACT .....	6
GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER .....	8
Tiroid Bezinin Anatomisi.....	8
Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi .....	9
Tiroid Hormonları .....	11
Tiroid Peroksidaz .....	14
Hidrojen Peroksit.....	14
İyot .....	15
Plazma Total T4.....	20
Plazma Total T3.....	20
Plazma Serbest T4 (sT4) .....	22
Plazma Serbest T3.....	22
Katekolaminler .....	24
Nöropeptidler .....	24
Hasta Ötiroid Sendromu.....	26
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
Serbest T3 çalışma yöntemi.....	30
Serbest T4 çalışma yöntemi.....	31
TSH çalışma yöntemi .....	31
IL-1 $\beta$ , rT3 , IL-6 ve TNF- $\alpha$ Çalışma Yöntemleri .....	32
rT3 çalışma yöntemi.....	32
IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ çalışma yöntemi.....	32
İstatiksel Yöntem.....	33
Wilms T-NWTS-5 Evreleme Sistemi .....	33
Nöroblastom evreleme sistemi.....	33
Karaciğer tümörleri için evreleme sistemi.....	34
Non- Hodgkin lenfomada evreleme sistemi ( Murphy Evrelemesi ) .....	34

Hodgkin lenfomada evreleme sistemi (Ann Arbor sınıflaması ).....	34
Yumuşak doku sarkomlarının evreleme sistemi.....	35
Kemik tümörleri evreleme sistemi .....	35
Ewing sarkomu evreleme sistemi.....	35
Nazofarenks kanseri evreleme sistemi.....	36
BULGULAR .....	37
TARTIŞMA .....	52
SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR.....	62
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	69
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ .....	71
TABLolar DİZİNİ .....	73

## ÖZET

Hasta ötiroid sendromu özellikle yoğun bakımlarda ve ciddi sistemik hastalıklar nedeniyle yatarak takip edilen kronik hastalarda sık görülen bir sendromdur. Genellikle tiroid ve hipofiz bezinde herhangi bir patoloji olmadan, tiroid dışı akut ve kronik sistemik hastalıklar sebep olmaktadır. Hastalığın tanısı laboratuvar bulgularına dayanır ve iki ayrı tanımlaması mevcuttur. Biri sT3 düşüklüğü ile beraber sT4' ün normal veya düşük, TSH'ın normal olduğu tanımlamadır. Diğerinde ise sT3 düşüklüğü ile beraber rT3 yüksek, sT4' ün normal veya düşük, TSH'ın normaldir.

Kanser tanısını yeni almış ve herhangi bir tedavi almamış ,0-18 yaş aralığında olan 80 olguda HÖS sıklığını, HÖS'ün hastalığın prognozu,evresi ile olan ilişkisini,hasta ötiroid sendromunun patogenezinde sitokinlerin ( IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ) etkilerini araştırdık. Çalışmamızda kullanılan iki tanı kriterlerinden rT3 temelli değerlendirmeye göre 9 olguda (% 11,2 ), sT3 temelli değerlendirmeye göre ise 13 olguda (%16,2) HÖS saptadık. Olgulardan 8 tanesini evre I, 37 tanesini evre II, 25 tanesini evre III ,10 tanesini de evre IV olarak saptadık ve HÖS ve hastalıkların evreleri arasında anlamlı bir fark bulamadık.Hasta ötiroid sendromunun cinsiyetle olan ilişkisini irdeledik ve her iki grup arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Her ne kadar çalışmamızda HÖS'ün hastalığın evresi ile olan ilişkisi ve sitokinlerin HÖS'ün meydana gelmesindeki rolünü tam olarak saptayamadıysak da, çalıştığımız hasta grubunun kanser tanısını yeni almış olmalarından dolayı, hastaların takiplerinde her iki konuda da daha kesin sonuçlara ulaşılabilir.

Sonuç olarak yeni kanser tanısı almış çocuk hastalarada öneli oranda hasta ötiroid sendromu saptadık ve hasta ötiroid sendromunun özellikle kronik hastalıklardaki önemine vurgu yaptık.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, Ötiroid, Kanser

## ABSTRACT

### Cancer Knowledge Children Without Utilizing Treatment Patient Euthyroid Syndrome Expansion

Patient euthyroid syndrome is a common syndrome especially in intensive care patients and chronic patients who are followed up due to serious systemic diseases. It is usually caused by acute and chronic systemic diseases other than thyroid without any pathology in the thyroid and pituitary gland. The diagnosis of the disease is based on laboratory findings and two different definitions . It is defined that fT4 is normal or low and TSH is normal with low fT3. In the other, fT3 is low, rT3 is high, fT4 is normal or low, TSH is normal.

We compared the frequency of patient euthyroid syndrome with the prognosis and the progression of the disease of the patient and the cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF) in the pathogenesis of the patient euthyroid syndrome in 80 cases of newly diagnosed and untreated cancer, We found 9 cases (11,2%) according to the rT3-based evaluation and 13 cases (16,2%) according to the fT3-based evaluation of the two diagnostic criteria used in our study. We detected 8 cases as stage I, 37 as stage II, 25 as stage III and 10 as stage IV and we did not find any significant difference between the stages of patient euthyroid syndrome and diseases. We did not find any significant difference between the two groups

Although our study did not pinpoint the role of patient euthyroid syndrome in disease progression and the role of cytokines in the development of patients with euthyroid syndrome, definitive results could be achieved in patients' follow-ups, as patients were newly diagnosed with cancer.

In conclusion, we have emphasized the importance of patient euthyroid syndrome especially in chronic diseases in children with pre-existing cancer diagnosed with new cancer diagnosis.

**Keywords:** Child, Euthyroid, Cancer.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hasta ötiroid sendromu; hipofiz ya da tiroid bezinde herhangi bir patoloji olmaksızın akut veya kronik olaylara bağlı serum tiroid hormon düzeylerinde anormallik olarak tanımlanmaktadır<sup>1</sup>.

Tanı kriterleri serbest T3 (sT3) düşüklüğü, normal ya da düşük serbest T4 (sT4) ile birlikte Tiroid Stimulan Hormon (TSH) seviyesinin normal olması ya da sT3 düşüklüğü ile beraber rT3 ün yüksek, sT4'ün normal veya düşük ve TSH seviyesinin normal olmasıdır. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte tip I ve tip II deiyodinaz enziminde bir dengesizlik sonrası, tiroid hormonlarına hipofiz ve hipotalamusta azalmış bir duyarlılık vardır.

Hasta ötiroid sendromu sistemik hastalıklara bir cevap olarak karşımıza çıkar. Tiroid hastalığı, diyabet, protein kaybetiren enteropati, nefrotik sendrom, AIDS hastalığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, malnutrisyon, malignite ve ilaç kullanımı sonrasında görülebilmektedir<sup>2</sup>. Tanı sırasında hasta ötiroid sendromu sıklığı ile ilgili gerek erişkin gerekse çocuklarda az sayıda çalışma vardır. Çocuklarda hodgkin lenfoma tanısı almış yedi hasta üzerinde yapılan bir çalışma mevcuttur<sup>3</sup>. Erişkinlerde ise özellikle akciğer kanseri başta olmak üzere diğer tiplerinde incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur<sup>4</sup>.

Sağlıklı çocuklarda hasta ötiroid sendromu sıklığı ile ilgili kesin bir veri yoktur. Etyopatogenezinde IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  suçlanmaktadır. Erişkin çalışma verilerinde hasta ötiroid sendromunun yaşam sürelerini etkilediği, malnutrisyonlu hastalarda daha sık görüldüğü malign hastalıklarda hastalığın evresi ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir.

Çalışmamızın amacı kanser tanısını yeni almış ve tedavi başlanmamış olgularda HÖS sıklığını, klinik ve laboratuvar parametrelerle olan ilişkisini belirlemek, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  'nın hasta eutiroid sendromu etyopatogenezindeki rolünü araştırmaktır.

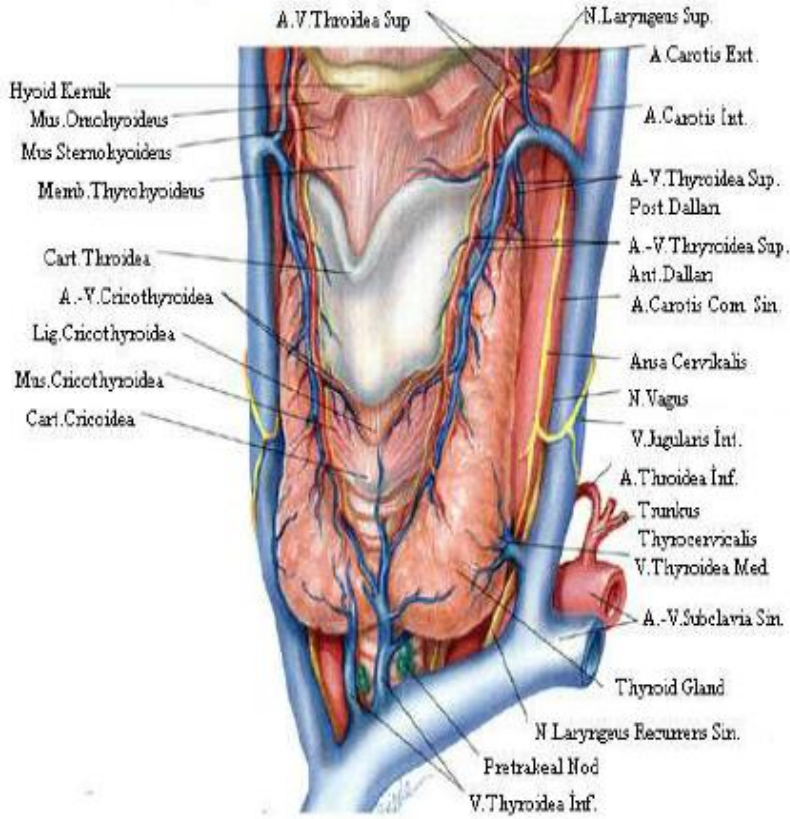
Böylece çocukluk çağı kanserlerinde tanı anında hasta ötiroid sendromunun önemine tekrar vurgu yapmaktır



## GENEL BİLGİLER

### Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi boyunda krikoid kıkırdağın önüne yerleşik, iki lateral lob ve bu lobları birbirine bağlayan istmustan oluşan kalkan biçimli bir bezdir. Yaklaşık üç kişiden birinde istmustan yukarı doğru uzanan piramidal lob bulunur. Genellikle orta hattın biraz solunda ve tiroid kıkırdağına kadar uzanır. Normal tiroid ağırlığı 15-20 gr, hacmi ise 10-30 ml arasındadır<sup>5</sup>.



Şekil : 1 Tiroid bezinin anatomisi

Her bir lob trakea lateralinde yer alıp; superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda sternotiroid ve sternohiyoid kasları bulunur. Arka medialde, özefagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. Tiroid,

normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior suspansuar ligaman (Berry ligamanı), aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışmıştır ve rekurren laringeal sinirin en çok hasara uğradığı bölge olma özelliği vardır<sup>7</sup>.

Tiroid bezi, derin servikal fasyanın ön ve arka yaprakları arasında gevşek bir bağ dokusu tarafından sarılır. Tiroid larinkse asılıdır ve trakeaya tutunur. Yutkunma sırasında larinkse birlikte yukarı hareket eder. Tiroidin gerçek kapsülü; tiroide yapışık ve doku içinde yalancı lobüller oluşturan septaları olan, ince fibröz bir tabakadır.

### **Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi**

Tiroid bezi, fetüste ilk gelişen endokrin bezdir. Fertilizasyondan yaklaşık 16-17 gün sonra farinks tabanında, dilin ön ve arka taslakları ağız boşluğu tabanını döşeyen bir endoderm kalınlaşmasından oluşmaya başlar. Embriyo ve dil büyürken tiroid bezi taslağı, gelişen hyoid ve larinks kıkırdaklarının ventralinden geçerek aşağıya iner.

Tiroid bezi embriyolojik hayatın üçüncü haftasında farinks tabanından başlayan bir tomurcukla aşağıya iner ve bifurkasyon yapıp trakeanın önünde iki lob ve istmusu oluşturur. Altıncı haftada iniş kanalı olan duktus tiroglossus kapanır<sup>8</sup>.

Yedinci haftada trakea ve tiroid kıkırdağının ön yüzündeki normal lokalizasyonuna yerleşir. 8-9. haftalarda isthmus ve lateral loblardan oluşan görünümünü kazanır, Tiroid normal lokalizasyonuna ilerlerken arkasında tiroglossal kanal olarak bilinen epitelyum hücrelerinden oluşan bir kalıntı bırakır. Tiroglossal kanal gebeliğin 7-8. haftalarına kadar kaybolur. Tiroidin köken aldığı bölge dilin 2/3 ön ve 1/3 arka kısmının birleşmesinden küçük bir çöküntü (foramen caecum) halinde kalırken kanalın en alt bölümündeki hücrelerin farklılaşması ise piramidal lobu oluşturur<sup>9</sup>.

Tiroidin fetal dönemde iki loblu görünümü 7. gestasyonel haftada, tiroglobulin sentezi gebeliğin sekizinci haftasında, iyot tutulması 10.haftada başlar. 10-12.haftada tiroid folikül hücreleri ve kolloid formasyonu gözükür. T4 ve T3 sekresyon ve sentezi 12.gestasyonel haftada meydana gelir.

Tiroid bezinin oluşumunda, farklılaşmasında ve migrasyonunda Tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF1), Tiroid transkripsiyon faktör-2 (TTF2) ve Paired-Box-Protein 8 (PAX8) adı verilen 3 transkripsiyon faktörünün rolü vardır. Bu faktörler tiroglobulin promotor bölgesine ve tiroid peroksidaz genine bağlanır ve böylece tiroid

hormon fonksiyonlarını etkiler<sup>10</sup>. Diğer bir transkripsiyon faktörü Pit-1 de tiroid bezinin büyümesinde ve farklılaşmasında önemli rol oynar.

TTF-1 geni kromozom 14q12-13,3 bölgesinde yer alır. TTF-1 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde ağır akciğer hipoplazisi ve solunum yetmezliği, tiroid ve hipofiz bezi aplazisi ve ağır nörolojik defektler gösterilmiştir. Heterozigot TTF-1 gen mutasyonu olan insanlarda ağır solunum güçlüğü sendromu tanımlanmıştır<sup>11</sup>.

TTF-2 geni kromozom 9q22 bölgesinde yer alır. Yapılan bir çalışmada TTF-2 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde ağır yarık damak olduğu ve doğum sonrası 48. saatte olduğu rapor edilmiş. Bu farelerde tiroid bezi normal yerleşiminde bulunamamıştır<sup>57</sup>. Homozigot TTF-2 gen mutasyonu tanımlanan iki kardeşte ise tiroid disgenezi, yarık damak ve koanal atrezi gösterilmiştir<sup>12</sup>.

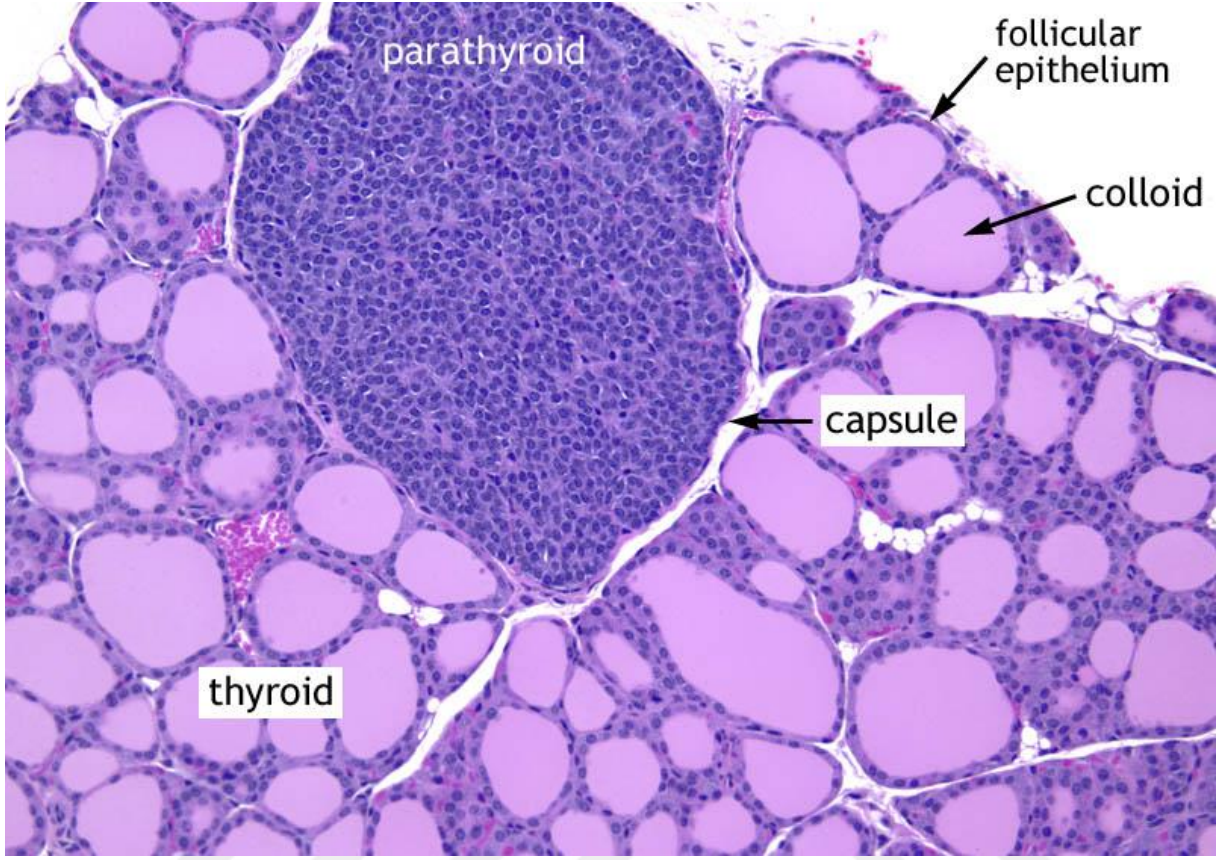
PAX-8 geni kromozom 2q12-14 lokalizasyonunda yer alır. PAX-8 geni durdurulmuş farelerde tiroid hipoplazisi ve renal anomaliler tanımlanmışken bugüne kadar insanlarda homozigot PAX-8 gen mutasyonu gösterilememiştir. Ancak heterozigot PAX gen mutasyonu olan üç hastada farelerdekine benzer tiroid hipoplazisi ve renal agenezi bildirilmiştir<sup>12</sup>. PAX-8 gen mutasyonu sonucu tiroid foliküler yapısının tamamen kaybolduğu, sadece kalsitonin salgılayan parafoliküler hücrelerin korunduğu tespit edilmiştir.

Bu bilgiler ışığında; TTF-1 ve TTF-2 genleri hem foliküler hem parafoliküler hücrelerin gelişiminden sorumlu iken, (PAX-8)'in sadece foliküler hücrelerin gelişiminden sorumlu olduğu ortaya çıkmaktadır<sup>13</sup>.

Tiroid bezinin fonksiyonel birimleri; kolloidle dolu 15-500 µm çapındaki küresel foliküllerdir. Follikül 0,2 – 0,9 mm çapındaki sferik kist benzeri yapılardır. Duvarları tek katlı yassı veya kübik bir folliküler epitelle çevrelenmiştir. Follikül lümeni jel kıvamında bir madde olan kolloid ile doludur. Folliküler hücrelerin apikal yüzleri kolloidle temasta iken, bazal yüzelleri tipik bir bazal lamina üzerine oturur<sup>15</sup>.

Her follikül, hormonları kolloid içinde birkaç hafta saklayabilir. Parankimaya gelen bağ dokusu septaları, kan damarları, lenfatik damar ve sinir liflerinin için de yol oluşturur. Çoğunlukla retiküler fibrilleri ve zengin fenestratalı kapiller pleksusu içeren ince bir bağ dokusu her bir follikülü çevreler, fakat bağ dokusu folliküller ve parafoliküler hücrelerden bir ince bazal lamina ile ayrılır. Nadiren komşu folliküllerin folliküler hücreleri birbiri ile temas eder ve bazal laminanın sürekliliğini bozarlar. Follikül tek sıralı kübik epitelle çevrilidir ve bu hücreler kolloidin başlıca maddesi olan

tiroglobulini sentezler. Bu hücrelerin hemen yanında seyrek olarak kalsitonin salgılayan parafoliküler hücreler bulunur<sup>14</sup>.



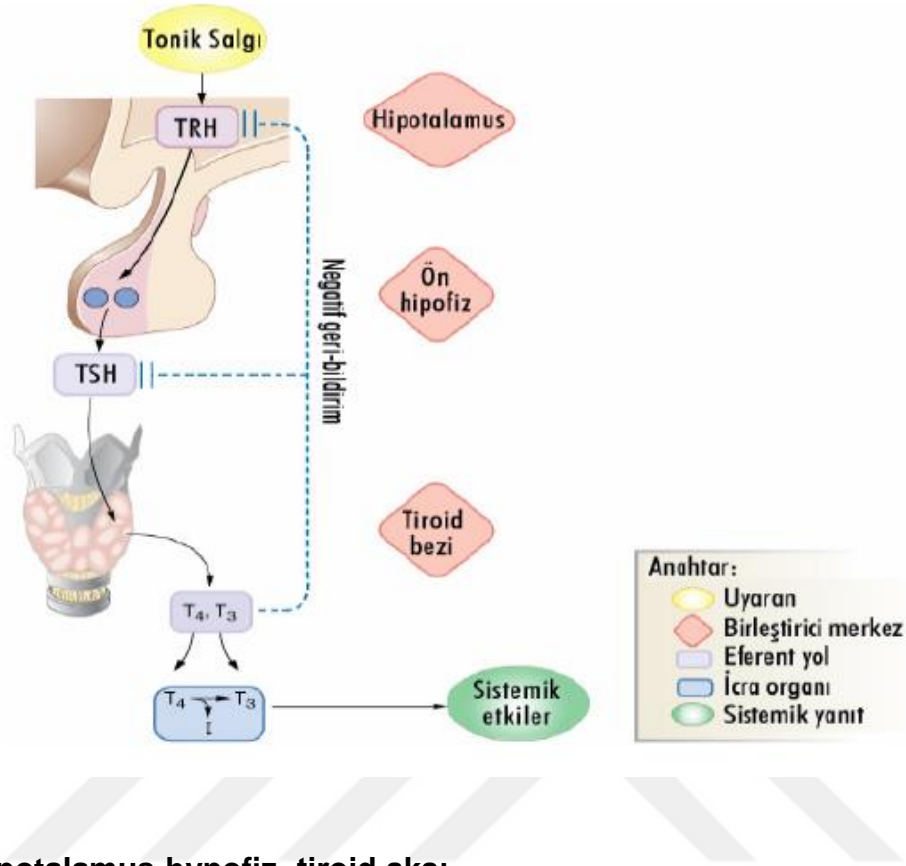
**Şekil 2: Tiroid bezinin histolojik yapısı**

### **Tiroid Hormonları**

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipotalamusun paraventricüler nükleuslarında bulunan parvosellüler nöronal sistemde yapılır. Aksonlar tarafından median eminesteki birincil pleksusa taşınan bu hormon, daha sonra portal ven aracılığıyla ön hipofize ulaşır<sup>10</sup>. TRH, hipotalamusta pro TRH halinde sentezlenir. ProTRH, 29000 dalton molekül ağırlığında olup, glisin-histidin-prolin-glisin aminoasit dizilerinin beş tane kopyasını içerir. Beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek, aktif TRH haline gelir<sup>10</sup>.

TRH, tirotroplardaki TRH almaçlarına bağlanarak; TSH (tiroid stimulan hormon) geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'nin sentezlenmesini sağlar. Sentezlenen TSH'nin salınması da TRH'nin kontrolü altındadır. TRH'nin yarı

ömrü çok kısadır. Bu süre, hipertiroidili hayvanlarda 3 dakika, hipotiroidili hayvanlarda 6 dakika dolayındadır<sup>10</sup>.



**Şekil 3: Hipotalamus-hipofiz- tiroid aksı**

Tiroid hormon sentezi, ön hipofizden salgılanan Tiroid Stimulan Hormon (Tirotropin, TSH ) tarafından bir negatif feed-back mekanizmasıyla kontrol edilir. TSH salgılanması ise hipotalamustan salınan Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH) ile ayarlanır. Ayrıca tiroid hormon sentez aşamasında otheregülatuar mekanizmalar da önemli rol oynamaktadır<sup>17</sup>.

TSH, glikoprotein yapısında bir hormon olup; ön hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. 28000-30000 D arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir. 92 aminoasitte oluşan  $\alpha$  ve 118 aminoasitten oluşan  $\beta$  olmak üzere; iki polipeptit zincirinin non-kovalen bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin katılması ile meydana gelmiştir<sup>10</sup>.

TSH'nin yapım ve salınmasına etki eden bir çok uyaran vardır. Bunlardan TRH,  $\alpha$  reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı etki gösterirken; somatostatin, dopamin ve tiroit hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir<sup>10</sup>.

TSH'nin salınması belirli bir ritim içindedir. Sağlıklı bir insanda; uykudan bir kaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece en yüksek düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru en düşük düzeye düşer. Buna TSH'nin sirkadiyen ritmi denir<sup>10</sup>.

TSH, tiroidin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen bir hormondur. Bir yandan tiroisitlerin gelişmesini kontrol ederken; diğer yandan tiroisitlerde tiroid peroksidaz ve tiroglobulin yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, T3-T4 hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol eder<sup>18</sup>. Tüm bu fonksiyonlar; foliküler hücre membranında bulunan özgül almaçlar aracılığıyla adenilat siklazı aktive edip, siklik adenozin monofosfat (cAMP) yapım ve depolanmasını artırarak gösterir. Noradrenalin ve diğer adrenerjik ajanlar da tiroid hücre membranlarına bağlanarak cAMP yapımını artırır<sup>19</sup>.

TSH salgılanması, hipotalamusta sentez edilen bir tripeptid olan TRH tarafından düzenlenir. TRH üretimi, periferik ve santral ısı reseptörleri aracılığıyla çevre ısısına göre uyarılır. Çevre ve vücut ısısının düşmesi, TRH salgısını artırır ve TSH salgısı artar<sup>20</sup>.

**Tablo 1 : Çocuklarda serum TSH normal düzeyleri**

Serum TSH	mIU/L
Doğum-4 gün	1,0- 38,9
1 hafta	0,7- 27,0
2-20 hafta	1,7- 9,1
5 ay-20 yaş	0,7- 6,4

Glukokortikoidler hipotalamik düzeyde TSH salınımını baskılar. Somatostatin ve dopamin TSH salgısını hipofiz düzeyinde baskılayabilir. Norepinefrin ve serotoninin de TSH salgısını baskıladıkları sanılmaktadır<sup>5</sup>. TRH ilk olarak TSH



salınımına etki eder ve sonra da TSH sentezini uyarır. Tiroid hormonları ise TSH salınımı ve sentezini baskılar. Hipofiz T3 hormonuna daha duyarlıdır<sup>5</sup>. Feedback mekanizması ile tiroid hormonları TSH üretimini baskıladığı kadar TRH'yı da baskılar<sup>19</sup>.

Tiroglobulin (Tg), tiroidin en önemli glikoproteinlerinden biri olup; tirod hormonlarının yapımı ve depolanmasında önemli rol oynar. Tiroglobulin, intrauterin hayatta ilk kez 7. haftada saptanır, ancak olgun yapısına 28. haftadan sonra ulaşır<sup>22</sup>.

TSH, Tg geninde transkripsiyonu başlatan en önemli hormondur. TSH etkisiyle retiküler endoplazmik retikulum'da (rER) yapımı başlayan Tg; daha sonra golgi cisimlerine geçerek glikolize olur. Glikolizasyonu tamamlanan Tg'de 134 adet tirozil grubu vardır. Normal şartlar altında bunların 18 tanesi iyodinize olur. Bunlardan bazıları, seçici olarak iyodinize edilir ve iyodotirozinler (MIT-DIT) ortaya çıkar. Olgun tiroglobulin molekülü olarak kolloid lümene salgılanır. Tiroglobulin salınma hızı yaklaşık olarak günde 100 mg'dır, yarı ömrü ise 30 saattir<sup>22</sup>.

Tiroglobulinler, kullanılacakları zaman endositoz yoluyla kolloid lümeden lizozomlara gelir. Burada enzimatik aktiviteyle, T3 ve T4 ayrılır ve Tg'nin %90'ı lizozomal enzimler tarafından aminoasitlere parçalanır. Geriye kalan Tg molekülleri, lenfatik sistem aracılığıyla dolaşıma geçer. Dolaşıma geçen Tg moleküllerinin, nasıl parçalandığı tam olarak bilinmemesine karşılık hepatositlerde metabolize oldukları düşünülmektedir.

### **Tiroid Peroksidaz**

TPO, hemoglikoprotein yapısında bir enzim olup, foliküler lümenin apikal membranına yerleşmiştir. TPO'nun tam yapısı, ancak domuz hücrelerinde gösterilmiştir. 9000 D ağırlığında olan bu molekül 926 aminoasit içerir. Hidrojen peroksit ile birlikte inorganik iyodürün, organik iyodin haline gelmesi ve tiroglobuline bağlanmasında önemli rol oynar<sup>22</sup>.

### **Hidrojen Peroksit**

Bazı araştırmacılara göre; hidrojen peroksit, apikal membranın sitozol kısmında, diğerlerine göre; kolloid lümen tarafında yapılmaktadır. Her iki görüşte de gerekli sistemler; nikotinamidadenin-dinukleotid fosfat (NADPH), NADPH oksidaz ve kalsiyumdur. TPO'nun katalize edeceği reaksiyonlar için hidrojen peroksite gereksinim vardır<sup>22</sup>.

## İyot

Tiroid hormonlarının ana maddesi tirozin ve iyottur. İyot ince barsaklardan iyodür olarak emilir, dolaşım ile tiroide gelir. Hormonların sentez ve metabolizması kısaca şu aşamalardan geçer<sup>17</sup>.

1. İyodürün tutulması, peroksidaz ile oksidasyonu ve serbestleştirilmesi
2. Tirozin içeren tiroglobulin sentezi
3. İyodun tirozine bağlanması ve organifikasyonu
4. Monoiodotironin (MİT) ve diiodotironin (DİT)' in birleşerek Triiodotironin (T3) ve tiroksin(T4 ) oluşturması
5. Kolloid tiroglobulinin hidrolizi ile MİT, DİT, T3, T4'in serbestleşmesi ve dolaşıma salgılanması
6. MİT ve DİT'lerin deiodinasyonu ve iyodun tekrar tiroid içinde kullanımı.

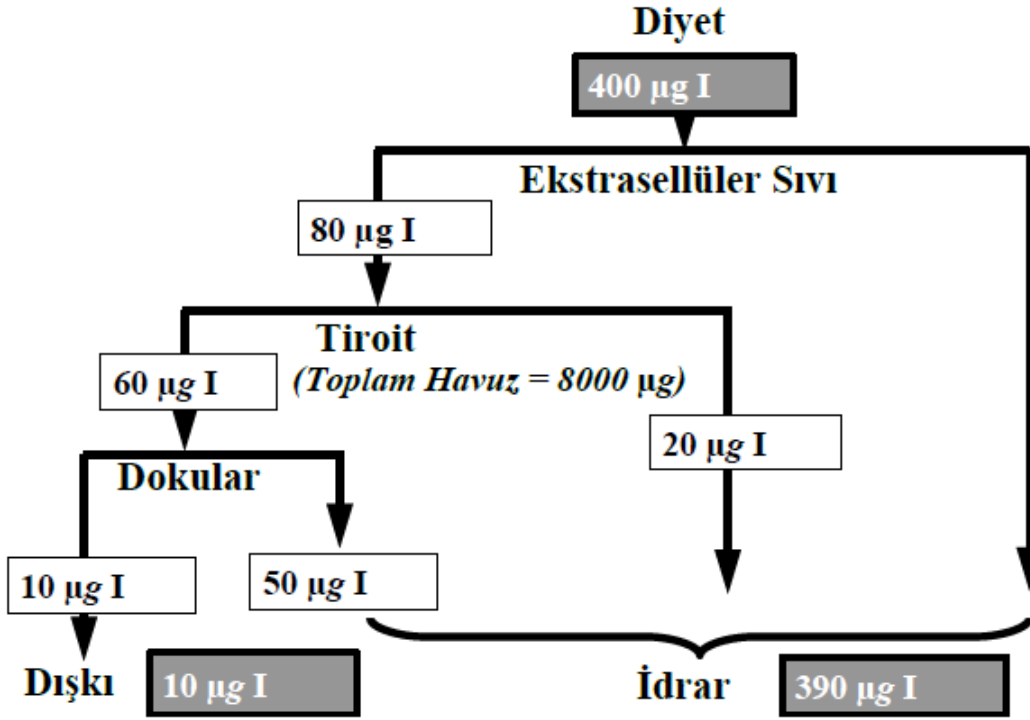
Plazmada total T4 konsantrasyonu 5-12 µg/dl, total T3 konsantrasyonu ise 80-200 µg/dl kadardır. Bu hormonların büyük kısmı, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) ve albumine bağlı olarak bulunur. Normalde kandaki T4 'ün yaklaşık %0,03'ü, T3 'ün ise %0,3'ü serbest şekilde bulunur. Aktif olan kısım serbest kısımdır. Tiroid bezinin salgıladığı asıl hormon T4 'dür. T3 'ün % 96-98'i periferde T4'ün 5'-Monodiodinaz (5'-MDI) enzimi ile deiodinasyonu sonucunda oluşur. T3 yapımının asıl yolu T4'deki dış zincirinden enzimatik deiodinasyondur. Alternatif olarak T4 iç halkasından deiodinize olur ve revers T3 (rT3 ) meydana gelir, bu T3'ün inaktif formudur. Üç tip iodotironin deiodinaz enzimi mevcuttur. Bu enzimler karaciğer, böbrek, beyin, tiroid, fetal dokular, plasentada bulunurlar. Bir çok ilaç ve fizyolojik durum yanında siroz, kronik böbrek yetmezliği, sepsis, açlık ve cerrahi girişimlerin periferdeki T4'ün T3'e dönüşümünü baskıladığı bilinmektedir. Deiodinasyonlar devam eder ve metabolitler idrarla atılır, bir kısmı ise safra yoluyla atılır. T4'ün yarılanma süresi 8 gün, T3 'ün yarılanma süresi ise 24 saattir<sup>18</sup>.

Günlük diyetle alınması gereken iyot miktarı yenidoğanlar için 30-50 mcg/g, çocuklar için 70-120 mcg/g, adolesan ve erişkinler için 150 mcg/g dir<sup>23</sup>. Alınan iyodun 50 mcg/g altına düşmesi belirgin iyot eksikliğine yol açar. İyot ince bağırsaklardan iyodür olarak emilir, dolaşıma geçer ve tiroid bezi tarafından alınır. Tiroid hormon sentezindeki ilk ve hız belirleyen aşama iyodun ekstraselüler sıvıdan tiroid bezi hücrelerine ve foliküllere taşınmasıdır. Tükürük bezleri, mide mukozası,



uterus, meme dokusu, ince bağırsaklar da inorganik iyodu konsantre edebilir ancak iyodoprotein sentezi yapamazlar<sup>24</sup>.

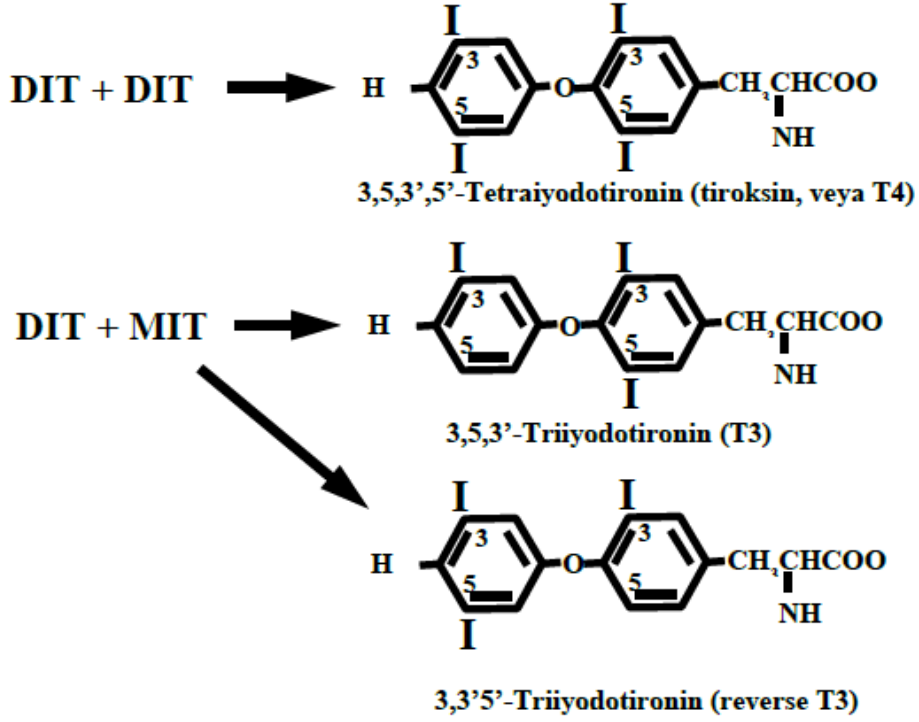
Diyetle alınan iyodun %30-40'ı tiroid tutulur, %60-70'i idrarla atılır, feçes ile atılım yoktur.



Şekil 4: Vücutta iyot mekanizması

İyodun tiroglobulin molekülü ile bağlanmasına organifikasyon denir. Tirozine bir iyot bağlanarak monoyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanarak diiyodotirozin (DIT) oluşturulur. İki diiyodotirozin birleşerek tiroksini (T4), bir molekül monoyodotirozinle bir molekül diiyodotirozin birleşerek triiyodotironini (T3) oluşturur. Bu birleşme işlemine ikilenme adı verilir. Tüm bu işlemler oksidatif bir reaksiyon olup, peroksidaz enzimi tarafından katalize edilir. TSH birleşme sürecini hızlandırır. İyodinyasyon ve ikilenme işlemlerinden sonra üzerinde tiroid hormonlarını taşıyan tiroglobulin kolloid içinde depolanır. Hormonun dolaşıma verilmesi için önce tiroglobulin, TSH etkisiyle folikül hücrelerine girer. Hücre içine alınan kolloid damlacıklarının proteolitik enzim içeren lizozomlarla birleşmesi ile fagolizozomlar oluşur. Tiroglobulin fagolizozomların

içinde proteolize uğrar. Serbest duruma geçen T3 ve T4 hücre sitoplazmasına bırakılır ve buradan kana geçer.

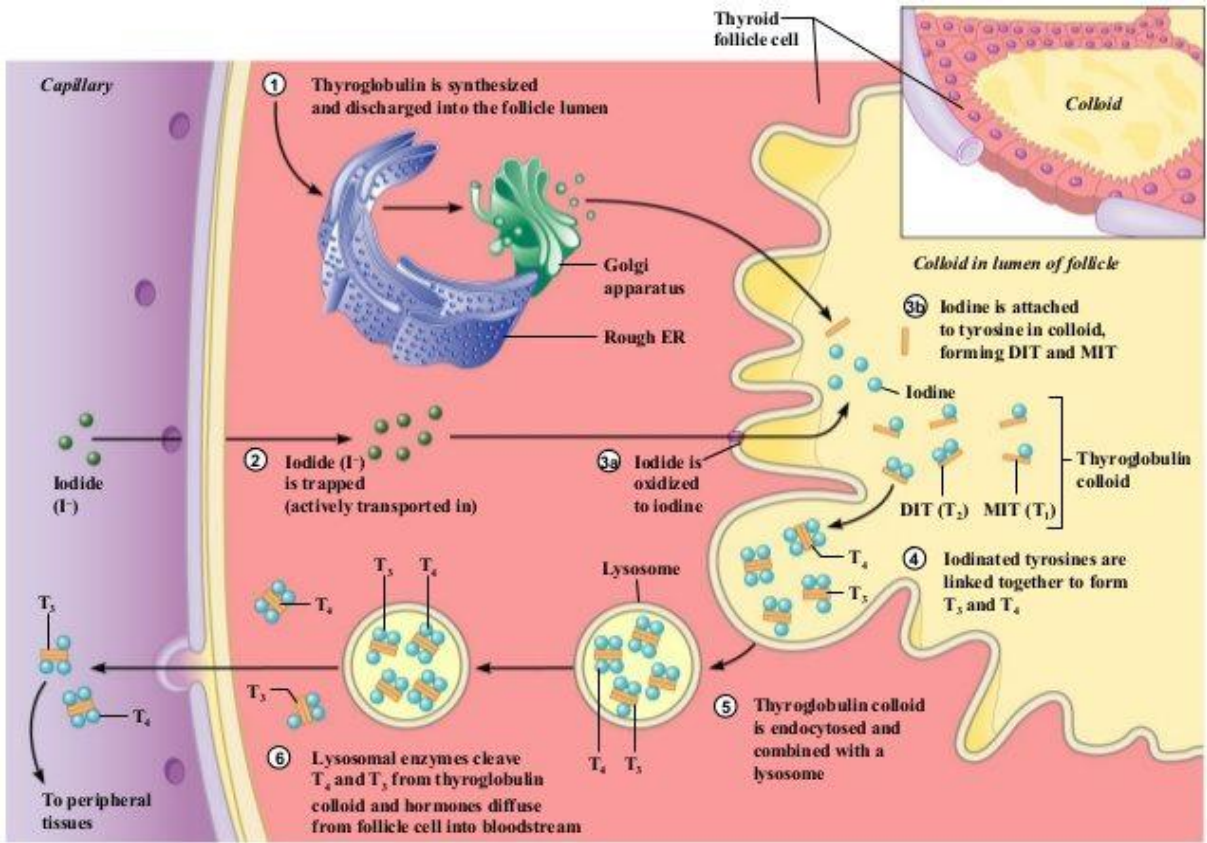


Şekil 5. Tiroid hormonlarının biyokimyasal yapısı

Fagolizozomlardan T3 ve T4 yanında MIT ve DIT de serbestleşir. Ancak tiroid dokusunun dış bölgelerinde bulunan Tip 1 5'-deiyodinaz enzimi etkisi ile MIT ve DIT'in büyük bir bölümü deiyodinize olur, açığa çıkan iyot intraselüler iyot havuzuna girer ve tiroid bezinde yeniden hormon sentezi için kullanılır<sup>27</sup>. Buna intratiroidal siklus denir.

Normalde MIT ve DIT'in küçük bir bölümü dolaşıma geçer. İyodotirozin deiyodinaz eksikliği durumunda MIT ve DIT'ler dolaşıma geçerek idrarla atılırlar. Bu organizmadan önemli oranda iyot kaybına yol açar<sup>22</sup>.

Tiroid bezi tarafından en fazla salgılanan hormon tiroksindir (T3). Dolaşımdaki T4'un tek kaynağı tiroid bezi iken, dolaşımdaki T3'un %20'si tiroid tarafından sekrete edilir, geri kalan T4'un karaciğer, bobrek ve diğer periferik dokularda tip 1 5' deiodinaz ile deiyodinasyonu ile oluşur. Selenosistein iyodotironin deiodinaz merkezinde bulunur ve indirekt olarak normal büyüme ve gelişmede rol alır<sup>28</sup>.



**Şekil 6: tiroid hormonunun deiyodinasyonu**

Deiyodinizasyon iyodotironinlerin en önemli metabolizma yoludur ve monodeiyodinizasyon ya dış halka (fenolik) ya da iç halka (tirozil) iyodotironin molekülleri ile meydana gelir. Tiroksinin dış halka deiyodinizasyon ürünü hücrenel nükleer reseptörlerin afinitesinin yüksek olduğu aktif tiroid hormonu olan T3'dür. Tiroksinin iç halka monodeiyodinizasyonu yolu ile inaktif bir metabolit olan rT3 üretilir. Dolaşımdaki T3'un % 70-90'ı T4'un periferel dönüşümü ile, % 10- 30'u tiroid bezinden direkt salgı yoluyla oluşur. Dolaşımdaki rT3'un tamamına yakını periferel dönüşüm ile, çok az bir kısmı ise direkt tiroid bezinden salgı ile oluşur.

T3 ve rT3, tironin'in hiçbir biyolojik aktivitesi olmayan diiyodo, monoiyodo ve iyotsuz formlarına dönüştürülerek metabolize edilir. İki tip dış halka iyodotironin monodeiyodinaz tanımlanmıştır. Tip I, yoğun olarak karaciğer ve böbrekten salgılanır, selenyum içerir ve propiltiourasil ile baskılanırken, tiroid hormonları ile aktivitesi artırılır. Tip II, yoğun olarak beyin, hipofiz ve kahverengi yağ dokusunda bulunur, sistein içerir ve tiroid hormonları tarafından baskılanır<sup>30</sup>. Tip I karaciğer, böbrek ve

kasta T4'un deiyodinizasyonundan sorumludur. Tip II beyin ve hipotalamusta T3'un lokal intraseluler düzeyinin artışından sorumludur. Tip I ve II dış halka iyodotironin monodeiyodinaz 3. trimester fetusta bulunur<sup>31</sup>. İç halka iyodotironin monodeiyodinaz plasentayı da içeren çoğu fetal dokuda bulunur<sup>30</sup>. Bu enzim sistemi T3'un rT3 ve diiyodotironine dönüşümünü katalize eder. Bu enzim sisteminin olgunlaşması primer olarak sıçan ve koyunlarda incelenmiştir. Sıçan fetuslarında T3 plazma düzeyleri çok düşük olmasına rağmen serebral kan konsantrasyonu erişkin seviyesine erişir<sup>31</sup>.

Fetal tiroid hormon metabolizması özellikle karaciğer, böbrek ve plasentada olan tip III enzim aktivitesinin baskısı altındadır. Fetus dolaşımında artmış rT3 düzeyi tip III enzim aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Yenidoğanda birkaç hafta rT3 düzeyinde yükseklik saptanması tip III monodeiyodinaz aktivitesinin plasenta dışı dokulardan da kaynaklandığını gösterir. Fetal dönemde yüksek rT3 düzeylerinin fetusu aşırı T3'den korumaya yönelik fizyolojik bir mekanizma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>5</sup>.

Kandaki T3 ve T4; TBG, tiroksin bağlayıcı prealbumin (transtiretin) ve albumin gibi proteinlerle ilişki içindedir<sup>30</sup>. T3 ve T4'un primer taşıyıcı proteini TBG'dir; total T4'un % 70'i , T3'un % 40-60'ı TBG'e bağlanır. TBG plazma proteinleri içerisinde alfa ile alfa 2 fraksiyonları arasında yer alır. Geriye kalan serbest T4 ve T3 tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin ile taşınır. T3 tiroksin bağlayan globulin ve albumine bağlanır fakat tiroksin bağlayan prealbumine bağlanamaz<sup>32</sup>.

TBG düzeyleri çocuklarda yetişkinlerden daha fazladır ve adolosan döneminde giderek azalır ve erişkin düzeyine iner<sup>32</sup>. TBG, tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin karaciğerde sentezlenir ve gebeliğin son haftalarında sentez miktarlarında artış olur.

Hepatik TBG üretimi, östrojen tarafından uyarılır. Gebeliğin son dönemlerinde östrojen artışına paralel olarak gebeliğin ortasından 34 - 35. haftalara kadar T4 konsantrasyonunda artış saptanır. Bununla beraber serbest T4 düzeyinde de artış görülür<sup>33</sup>. T3 düzeyi de 30. gebelik haftasından önce ölçülemeyecek düzeyde iken term fetusta 50 ng/dl olacak şekilde artar, serbest T3 düzeyi de buna eşlik eder. TBG düzeyleri hamilelikte ve yenidoğan döneminde, östrojen, ferfenazin ve eroin etkisiyle artar. Androjenler, anabolik steroidler, glukokortikoidler, L-asparaginaz etkisiyle azalır. Fenitoin hepatic enzimleri indükleyerek T4' ün hepatic atılımını ve T4'ün dokulara transportunu arttırır. Fenobarbital ve karbamazepin de benzer etkilere sahiptir<sup>32</sup>.

Plazma proteinlerinin tiroksine olan ilgisi T3 ile kıyaslandığında 10 kat daha fazladır. T4'un ancak %0.1 kadarı kanda serbest şekilde iken T3'un %1 kadarı serbest şekilde bulunur.

### **Plazma Total T4**

Tiroid bezi fonksiyonunu degerlendirmek için kullanılır. Normal değerleri 5-12 µg/dl. Gebelikte, östrojen alımında, TBG yüksekliğinde, salisilat alımında yüksek seviyeler ölçülür. Androjen, kortikosteroid, antikonvülzan alanlarda, kronik böbrek ve karaciger hastalıklarında düşük seviyeler saptanır.

İki DİT molekülünün birleşmesi ile ortaya çıkar. Tiroglobulindeki iyodinin %30-40'ı T4 üzerinde olup; serumda proteinlere bağlı iyodinin %90'ı T4'e aittir. T4 hormonunun tamamı tiroitte yapılır. Normalde, ötiroid insanlarda yapım ve salınım hızı ortalama 90-100 µg/gün'dür. Serum normal değeri ortalama 7,5 µg/ml olup, yarı ömrü 7 gündür. T4'un çok az bir kısmı (%0,03) serumda serbest halde bulunur<sup>14</sup>.

Tiroksin hormonu (T4), tiroid bezi tarafından salgılanan ana üründür ve hipotalamus-ön hipofiz tiroid düzenleyici sisteminin integral bir bileşenidir. Bazal metabolizma hızını artırır ve tüm insan vücut hücrelerinin gelişiminde önemli bir rol oynar. Tiroksin, tiroid bezinde iki DİT molekülünden (3,5-diiodotirozin) bir bağlanma reaksiyonunda oluşur. Tiroid foliküllerinin lümenleri içinde tiroglobuline bağlı şekilde saklanır ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) etkisi altında gerektiğinde salgılanır<sup>34</sup>.

Serumda total tiroksinin %99 'dan fazlası proteine bağlı formda bulunur. Serumda taşıma proteinlerinin konsantrasyonları ekzojen ve endojen etkilere bağlı olduğundan, serumda tiroid hormonu konsantrasyonunun değerlendirmesinde bağlayıcı proteinlerin durumu da hesaba katılmalıdır. Bu dikkate alınmazsa, bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikler ; tiroid metabolik durumunun hatalı değerlendirmelerine yol açabilir<sup>35</sup>.

T4 düzey analizi; hipertiroidizmin saptanması, primer ve sekonder hipotiroidizmin saptanması ve TSH-süpresyon tedavisinin izlemesi için kullanılır<sup>36</sup>.

### **Plazma Total T3**

TBG 'deki değisikliklerden etkilenir. Normal düzeyi 80-200 ng/dl'dir. T3 hormonunun tiroidden günlük salınma miktarı ortalama 30 µg'dır. Normalde, ötiroid bir insanda serum total T3 düzeyi 110-180 ng/dl olup, %0,3'u serbest halde bulunur. T3'ün yarı ömrü bir gündür. Dolaşımdaki T3'un %20'si tiroidden salınırken; %80'i periferik dokularda 5' iyodinaz enzimi aracılığı ile T4'den oluşur<sup>14</sup>.

Triiyodotironin (T3), tiroid hormonlarının çeşitli hedef organlar üzerindeki etkilerinin gelişmesinden esas olarak sorumlu hormondur.

T3 (3,5,3'-triiodotironin) genel olarak, T4'ün enzimatik 5'-deiyodinasyonu ile tiroid dışı olarak, özellikle karaciğerde oluşur. Buna bağlı olarak, serumdaki T3 konsantrasyonu tiroid bezinin salgısal performansından çok periferik dokunun fonksiyonel durumun bir yansımasıdır .

T4'ün T3'e dönüştürülmesindeki bir azalma, T3 konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Propranolol, glukokortikoidler veya amiodaron gibi ilaçların etkisi altında ve tiroid dışı ciddi hastalıklarda meydana gelir ve "düşük T3 sendromu" olarak adlandırılır. T4'te olduğu gibi, T3'ün % 99'undan fazlası taşıma proteinlerine bağlıdır. Ancak T3'ün bu proteinlere afinitesi yaklaşık 10 kat daha düşüktür<sup>37</sup>.

T3'ün düzey tayini, T3 hipertiroidinin tanısında, erken evre hipertiroidizmin saptanmasında ve tirotoksikoz factitia için tanı belirtilmesinde kullanılır.

**Tablo 2 : Çocuklarda serum Total T3 normal düzeyleri**

Serum total T3	ng/dl	nmol/L
Kordon kanı	30-70	0,46- 1,08
Yenidoğan	75-260	1,16- 4,00
1-5 yaş	100-260	1,54- 4,00
5-10 yaş	90-240	1,39- 3,70
10-15 yaş	80-210	1,23- 3,23
Erişkin	115-190	1,77- 2,93

**Tablo 3 : Çocuklarda serum Total T4 normal düzeyleri**

Serum total T4	mcg/dl	nmol/L
1-3 gün	8,2- 19,9	106-256
1 hafta	6,0- 15,9	77-205
1-12 ay	6,1- 14,9	19-192
1-3 yaş	6,8- 13,5	88-174
3-10 yaş	5,5 -12,8	71-165
Puberte - erişkin	4,2-13,0	54-167

### Plazma Serbest T4 (sT4)

Radyoimmünassay yöntemiyle yapılan test tiroidin fonksiyonel durumunu belirten en iyi testtir. Gebelik ve TBG'yi etkileyen faktörlerden etkilenmez.

**Tablo 4: Çocuklarda sT4 ün normal düzeyi**

Serum serbest T4	ng/dl	pmol/L
Yenidoğan	2,0- 4,9	26-631
3 gün	0,9- 26	12-33
Prepubertal	0,8- 2,2	10-28
Pubertal- erişkin	0,8- 2,3	10-30

### Plazma Serbest T3

Radyoimmünassay yöntemiyle seviyesi tespit edilebilir. Gebelik ve TBG'yi etkileyen diğer faktörlerden etkilenmez. Akut ve kronik tiroid dışı hastalıkların büyük kısmında serum T3 düzeyi azalmıştır. Değişik hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılmış hastaların önemli bölümünde serum T3'ünün azalmış olduğu, bunların %70'inde bu azalmanın hipotiroidi sınırları içinde olduğu gösterilmiştir. Düşük serum T3 değeri, diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı, akut ve kronik infeksiyonlar, böbrek, kalp ve akciğer hastalıkları ve neoplastik hastalıklarda ve cerrahi girişim ve travma sonrasında görülebilir.

Akut ve kronik açlıkta, protein-kalori malnütrisyonunda ve normal fetus ve birkaç saat süreyle yeni doğanda, serum T3 değerinde azalma yanında, T3 yapımında da azalma saptanır. Bu durumdaki T3 düşüşünün sebebi, tiroid dışı dokularda, başlıca Deiyonidaz 1 (D1) enzimi ile ayarlanan, T4-T3 dönüşümünün azalmasıdır. Kandaki T3'ün yaklaşık %90'ı D1 enziminin etkisiyle meydana geldiğinden T3 azalması büyük ölçüde Deiyonidaz 2 (D2) enziminden ziyade, D1 enzim aktivitesinin azalmasına bağlıdır.

Çeşitli dokularda tespit edilen enzim değişiklikleri farklı yönlerde olabilir. Gerçekten de açlık, hipotiroidizm ve fetal hayatta veya yenidoğan döneminde, beyin ve hipofiz dokusunda, D2 enzim aktivitesi ve buna bağlı olarak T3 neogenezi artarken, beyin dışındaki dokularda D1 enziminin azalması ve T3 yapım azalması daha belirgindir. Tiroid dışı hastalıklarda T3 azalmasına yol açan çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür.

Sistemik hastalıkların büyük kısmında, makrofaj ve monositlerden salgılanan sitokinlerin Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), İnterlökin -2 (IL-2), İnterlökin-6 (IL-6) uyardığı "doku inhibitörü", D1 enzimini etkileyerek serum T3 düzeyinde azalma meydana getirir. Propranolol, propiltiyourasil ve kolesistografi ilaçları ise doğrudan D1 enzimini inhibe ederek, serum T3 düzeyini azaltırlar.

Diğer muhtemel mekanizmalar arasında, hücreye yeterli substratın (T4) ulaşmaması, enzim kofaktör eksikliği, ekstraselüler ve intraselüler T4 bağlanma defektleri ve T3 sülfat (T3S) konjugasyonunun hızlanması, ileri sürülmüştür. T3 düşüklüğü ile seyreden hasta ötiroid sendromunda genellikle total ve serbest T4 normal, serum rT3 ise yüksektir. T3 ve rT3 arasındaki bu ters yönde değişimden, 5-deiyodinaz enzimi sorumludur. 5-deiyodinaz enzim aktivitesindeki azalma, T4'ün T3'e dönüşümünü azaltırken, rT3'ün de diiyodotironin (T2)'e yıkılmasını azaltır. T4 ve TSH değerleri normal sınırlar içinde olduğundan, düşük T3 ile seyreden Hasta HÖS'nun hipotiroidizmden ayrılması zor değildir.



**Tablo 5: Çocuklarda sT3 ün normal düzeyi**

Serum serbest T3	pg/dl	pmol/L
Kordon kanı	20-240	0,3- 3,7
1-3 gün	200-610	3,1- 9,4
6 hafta	240-560	3,7- 8,6
Erişkin	230-660	3,5- 10

### **Katekolaminler**

Tiroid üzerinde hem baskılayıcı hem de uyarıcı etkiye sahiptirler. Bu etkilerin, tiroid kan akımındaki değişikliklere bağlı olduğu bildirilmesine karşın; foliküller arasındaki sempatik sinir uçlarının da bu hücrelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Katekolaminler, TSH salınmasını da uyarabilirler. Ayrıca katekolaminlerin; tiroid kan akımı üzerinde yaptığı değişiklikler sonucu, TSH'nin tiroitteki dağılımı ve tiroid hormonlarının tiroitten salınması da değişebilmektedir<sup>17</sup>.

Katekolaminler ve TSH, beraber kullanıldığında tiroid hormon salınması üzerinde aditif etki gösterebilecekleri gibi, tiroidin o andaki aktivitesine ve hormonların verilmiş sırasına göre antagonistik etki de gösterebilirler. Yapılan çalışmalar katekolaminlerin , tiroid hormon salınmasını daha ziyade foliküler hücreler üzerindeki etkileriyle artırdığını göstermektedir. Yine katekolaminlerin; foliküler hücreleri uyarak iyodun hücreye girmesini ve T3-T4 yapımını da artırdığı saptanmıştır<sup>17</sup>.

Sempatik etki yanında, parasempatik etkinin de; tiroid aktivitesinde rol oynadığı bilinmektedir. Kolinerjik etkinin, foliküler hücrelerdeki muskarinik reseptörler aracılığı ile oluştuğu gösterilmiştir. Bu etkiler, sempatik etkinin aksine tiroid hormon salınmasını azaltıcı niteliktedir<sup>17</sup>.

### **Nöropeptidler**

Tiroitteki sinir uçlarında bulunur. Buradan eksojen olarak verilen vazoaktif intestinal peptid (VIP), adenilat siklaz sistemi üzerinden tiroid hormon salınmasını uyarken, tiroid kan akımını ve iyot tutulumunu da artırır. VIP'nin etkisi; kolinerjik ajanlarla baskılanabilir<sup>17</sup>.

Tiroid hormon ve metabolitleri, serumda çeşitli proteinlere bağlı olarak taşınırlar. T4'ün %0.03'u, T3'ün %0.3'u, dokuların hormon gereksinimini karşılamak ya da metabolik ürünlere dönebilmek için serbest halde bulunur. Hormon taşıyan serum proteinleri; tiroksin bağlayan globulin (TBG), transtiretin veya tiroksin bağlayan prealbumin (TTR veya TBPA), albumin ve lipoproteinlerdir. TTR'nin yapım hızı ve serum konsantrasyonu; TBG'den fazla, albuminde azdır. Hormonların TTR'ye afinitesi ise TBG'den az, albüminden fazladır<sup>14</sup>.

Yapılan çalışmalarda; tiroid hormonu taşıyan proteinlerin serum miktarlarının azalması veya artmasının, tiroid hormonlarını ya da tiroid hormonlarının etkilerini değiştirmedeği gözlenmiştir.

TBG, hepatositlerde yapılan ve salınan 54 kd ağırlığında bir moleküldür. Serum konsantrasyonu 1.5 µg/dl olup; yarı ömrü 5 gündür. T4'ün TBG'ye bağlanma eğilimi T3'e göre on kat fazladır. T4'un %70'i, TBG tarafından taşınır. TBG'nin dolaşımdaki konsantrasyonu, TTR'ye göre 20 kat az olmasına karşın; T4'e bağlanma yatkınlığı TTR'ye göre 100 kat fazladır<sup>14</sup>.

TBG konsantrasyonundaki değişiklikler, total T4 düzeyini etkiler. TBG'nin serum düzeyinin azalmasının en önemli nedeni; tiroid dışı kronik hastalıklar ve glukokortikoid kullanımıdır<sup>17</sup>.

TTR, büyük bölümü karaciğerde yapılan ancak; pankreas adacık hücrelerinde ve beyin koroid peksusunda da yapıldığı gösterilmiş, 55 kd ağırlığında bir moleküldür. Yarı ömrü 1-2 gündür. Oligosakkarit içermeyen molekülün polipeptit zincirinde, başta triptofan olmak üzere çok sayıda aromatik halkalı aminoasit vardır.

Yarı ömrünün kısalığı ve triptofan içeriğinin fazla olması nedeniyle; triptofandan yoksun diyetle beslenenlerde serum düzeyi kısa sürede düşer. Dolayısıyla TTR ölçümü; protein kalori malnütrisyonda gösterge olarak kullanılır<sup>17</sup>.

T4'un TTR'ye bağlanma eğilimi TBG'den az, albüminden fazladır. Ortalama olarak T4'un %10'u TTR ile taşınır. T3'un TTR'ye bağlanma eğilimi T4'den 10 kat daha azdır ve T3'ün TTR'ye bağlandığı tam olarak gösterilememiştir.

Diğer proteinler gibi karaciğerde yapılan albümin 66.5 Kd molekül ağırlığında olan bir proteindir. Hormonların albümine bağlanma eğilimi; TBG ve TTR'den azdır. Ancak serum albümin düzeyi çok yüksek olduğundan; T4 'ün %15-20'si, T3' un %10'u albüminle taşınır.

Tiroid hormonlarının, lipoproteinlere bağlanmasının önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hormonlar, en çok yüksek dansiteli lipoproteinlere

bağlanarak taşınır. T4'un %6'sı ve T3'un %3'ü yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile taşınır<sup>17</sup>.

Serum taşıyıcı proteinlerin en önemli görevi; tiroid hormonlarının tiroid dışında depolanmalarını ve hormonların istenilen bölgelere gitmesini temin etmektir.

Böylece;

- Dokuların gereksinimi kadar hormon serbest hale geçirilir,
- Dokular yüksek serbest hormon aktivitesinden korunur,
- Hormonların yıkım bölgesine daha az gitmesi sağlanır,
- Her biri enerji gerektiren hormon yapım ve yıkımı en uygun düzeyde tutulur,
- Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde iyot miktarı korunmaya çalışılır.

### **Hasta Ötiroid Sendromu**

Hasta ötiroid sendromu (HÖS) herhangi bir tiroid hastalığı olmadan ya da hipotalamo-hipofizer aksta ve tiroid bezinde disfonksiyon olmaksızın meydana gelen tiroid fonksiyonlarındaki bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Hasta ötiroid sendromu, özellikle yoğun bakım ünitelerinde takip edilen ve bilinen tiroid hastalığı olmayan kritik hastalarda gözlenir. Serum tirotropin (TSH) seviyeleri normal iken total triiyodotironin (TT3) seviyelerinin düşük olması ile karakterizedir<sup>38</sup>.

Bir başka tanımlamaya göre ise; serum serbest T3 değeri düşük, rT3 değeri yüksek, serbest T4 değeri düşük veya normal ve TSH değeri normal olan olgular da hasta ötiroid sendromu olarak değerlendirilir.

Hasta ötiroid sendromunun patolojisinde bir çok neden mevcuttur. Açlık, kemik iliği transplantasyonu, by-pass cerrahisi, miyokard infarktı, cerrahi, sepsis ve kanser bu nedenler bazılarısıdır. İnsidansı belirlerken labratuar hatalarını göz önünde bulundurmak gerekir. Ciddi sistemik sorunlar nedeniyle hastanede yatarak takip edilen hastalarda sık görülen bir durumdur. Hasta ötiroid sendromuna yol açabilen tiroid dışı akut ve kronik sistemik hastalıklara bu durumlar örnektir: Ateşli hastalıklar, travmalar (özellikle cerrahi travma), beslenme bozuklukları (açlık, karbonhidrattan fakir beslenme, anoreksia nervoza), anestezi uygulanması, yüksek doz kortikosteroid verilmesi, yoğun bakım koşullarında takip gerektiren patolojiler, ağır stres, psikiyatrik hastalıklar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, ketoasidoza yol açmış diabetes mellitus, miyokard infaktusu, akut solunum yetersizliği bunlara örnek olarak verilebilir.

Sistemik hastalıklara bağlı tiroid hormon düzeylerinde değişiklik olduğu bilinmektedir. Tiroid dışı hastalıklar hormon sekresyonu, transportu ve metabolizmasını etkileyerek HS gelişimine neden olabilir<sup>39</sup>.

Sağlıklı bireylerde, dolaşımdaki T3'n %20'si tiroid bezinden, %80'i ise T4'n periferik dokularda T3'e dönüşmesinden (deiyodinasyon) sağlanır. HS'de tiroid bezinde T3 retimi normal olmasına karşın, periferde T4'ten T3 oluőunu azalmıştır. T4'n periferik deiyodinasyonundaki bozukluk plazmadaki düşük T3 konsantrasyonu için başlıca sebep olarak görülmektedir<sup>38</sup>. Bu değişikliklerin alta yatan hastalığa fizyolojik bir cevap mı, yoksa bozulmuő bir adaptasyon mu olduğu konusu halen tartıőılmaktadır. Ancak hasta ötiroid sendromunun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hasta tiroid sendromu patofizyolojisindeki bilinmezlik, bu konuda çok sayıda çalışmanın yapılmasına yol açmıőtır<sup>40</sup>. Bu alıőmalar, HS gelişiminde sitokinlerin rolü üzerine odaklanmıőtır. Özellikle interlökin IL-1, IL-6, tümör nekroz faktörü TNF- $\alpha$  ve interferon IFN- $\beta$ 'nin HS'de rol oynadığı düşünülmektedir. Bu sitokinlerin T4'n periferik dokularda T3'e dönüşmesini sağlayan 5-deiyo dinaz enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>40</sup>. Feelders ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kanserli hastalardan HS saptananlarda saptanmayanlara göre TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinin anlamlı Şekilde yüksek olduğu bulunmuştur<sup>27</sup>.

HS'n temel özelliği; sadece sT3'n veya sT3 ve sT4'n birlikte düşüklüğü ile TSH'nin normal veya normalin altında olmasıdır<sup>14</sup>. TSH düzeyi, HS'l hastaların %80'inde normal veya normalin alt sınırında olduğu, ancak %10 hastada belirgin azalma gösterdiği ve bu olguların prognozlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir<sup>41</sup>.

Tanı laboratuvar bulgularına dayanır. Sendroma özgü laboratuvar bulguları; düşük total ve serbest T3, normal ya da düşük total T4, artmış "reverse" T3 konsantrasyonları ile karakterizedir. TSH konsantrasyonu sıklıkla normal aralıklar içinde bulunur. Hasta tiroid sendromuna neden olan patoloji öncesinde hipotiroidi ya da hipertiroidi varlığı tanıyı zorlaőtırabilir. Serum total T3 ve T4 düzeylerinin birlikte düşük olması kötü prognoz göstergesidir. Hasta tiroid sendromunda serbest T4 düzeyleri sıklıkla normal sınırlardadır. Fakat altta yatan patolojiye bağlı olarak düşük ya da hafifçe yüksek bulunabilir. Özellikle akut psikiyatrik tablolarda geçici bir süre icin total T4 düzeyleri yüksek bulunabilir. Bir grup hastada TSH düzeyleri düşük bulunabilir. Altta yatan hastalığın iyileőme döneminde TSH düzeyleri geçici olarak > 20 mIU/L'ye varabilecek Şekilde yükselebilir. Hasta tiroid sendromu gelişmesi beklenen bir hastada T3 düzeylerinin yüksek bulunması hipertiroidi düőündürmelidir.

Santral hipotiroidiye yol açabilecek hipotalamo-hipofizer sistem hastalığı olanlarda ayırıcı tanıda klinik bulgular ve laboratuvar bulguları göz önüne alınmalıdır.

HÖS sekonder hipotroidi tipindedir, serum ve doku hormon düzeyi gerçekte düşüktür, Serum tiroksin seviyesi 4 µg/dL altında olursa tedavi edilmesi gerekir. Bu sendromda karaciğer tip 1 -5 deiodinaz (5 D-I) enziminde azalma mevcuttur. 5 D-I enzimi tiroksini T3' e transkripsiyon düzeyinde uyarır. Tiroid hormon düzeyine bağlı olarak hipotalamik –hipofizer aks feedback mekanizma ile düzenlenir. Ön hipofizden salgılanan TSH tiroid hormon sekresyonunu artırır. sT3, TRH ve TSH hormonlarını feedback mekanizması ile baskılar. Bu regülatör mekanizma cerrahi strese, ağır hastalıklarda bozulmaktadır. Düşük sT3'e rağmen normal sınırlarda TSH görülmektedir.

HÖS çok iyi anlaşılacakla birlikte etyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Hem santral hem de periferik defektler gözlenmektedir. Santral defekt dolaşımında düşük sT3 seviyesine rağmen düşük veya normal TSH düzeyi gözlenmesidir. Periferde ise tiroid hormonun hem dağılımında hem de metabolizmasında defektler gözlenmektedir. Fakat en önemli neden T4 den T3' e dönüşümde azalmadır.

HÖS'ün altta yatan hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği ve düşük hormon seviyelerinin (özellikle de sT3 ve sT4'ün birlikte düşüklüğünün) kronik hastalıklarda kötü prognozu öngördüğü gösterilmiştir<sup>34</sup>. Caregaro ve arkadaşları, sirotik hastalarda %30 oranında HÖS saptamışlar ve HÖS'ün sirozun ağırlık derecesini gösteren Child sınıflaması ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir<sup>42</sup>.

HÖS'ün oluşumunda nütrisyonel eksikliklerin, uzamış açlığın ve kalori kısıtlamasının rol oynadığı bildirilmektedir<sup>43</sup>. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan olgularda iştahsızlık ve katabolizma artışı nedeniyle beslenme yetersizliğinin görüldüğü ve nütrisyonel eksiklik yarattığı bilinmektedir<sup>44</sup>. Grivent ve arkadaşları, acil operasyona girecek yaşlı hastaların ameliyat öncesi tiroid fonksiyonlarını ve nütrisyonel durumlarını değerlendirmiş, HÖS saptanan olguların HÖS saptanmayan olgulardan daha düşük albumin düzeylerine ve triseps cilt kıvrımına sahip olduklarını bildirmişlerdir. Ayrıca, serum albumin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile HÖS arasında kuvvetli ilişki saptamışlardır<sup>43</sup>.

Bozuk tiroid fonksiyon testleri, tiroid dışı hastalıklarda en az tiroid hastalıklarında oldukları kadar siktir. HÖS de görülen tiroid fonksiyon bozuklukları gerçek tiroid bozukluklarını bazen taklit eder, bazen de gizleyebilirler. Ayrıca, tiroid fonksiyon değişikliklerinin şiddeti ve niteliği, malign hastaların prognozunu sezdirebilir.

Erişkin kanser hastalarında HÖS prevalansı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Tanı sırasında hasta ötiroid sendromu sıklığı ile ilgili gerek erişkin gerekse çocuklarda az sayıda çalışma vardır. Çocuklarda hodgkin lenfoma tanısı almış yedi hasta üzerinde yapılan bir çalışma mevcuttur<sup>3</sup>. Erişkinlerde ise özellikle akciğer kanseri başta olmak üzere diğer tiplerinde incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur<sup>4</sup>.

Sağlıklı çocuklarda hasta ötiroid sendromu sıklığı ile ilgili kesin bir veri yoktur. Çalışmamızda amacımız kanser tanısı alan ve tedavi başlanmamış çocuklarda, HÖS sıklığını tespit etmek ve klinik parameter ile sitokinler arasındaki ilişkiyi irdelemektir. Böylece kanser tanısını yeni almış çocuk hastalarda hasta ötiroid sendromunun önemine tekrar vurgu yapmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Kliniği'ne, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniği'ne ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Kliniği'ne 2015 -2016 yılları arasında başvuran kanser tanısı almış ve tedavisi başlamamış on sekiz yaş altında 80 adet hasta dahil edildi. Tiroid hastalığı olan, propiltiyourasil, levotroksin, amiodaron, betabloker, steroid, sukralfat, furosemid, fenobarbital, karbamazepin, fenitoyin, salisilat ve rifampin kullanan hastalar ile diyabet, protein kaybetiren enteropati, nefrotik sendrom, AIDS hastalığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastaların serum serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerine bakıldı. Her olgu için tiroid hormon düzeylerinin saptanması için 5 ml, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  ve rT3 düzeyleri için de 5 ml venöz kan alındı. Numuneler – 80 ° C de biyokimya laboratuvarında muhafaza edildi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan çalışma için onay alındı. Numuneler aynı gün hastanemizin biyokimya laboratuvarında ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

### Serbest T3 çalışma yöntemi

Toplam test süresi: 18 dakika.

1. inkübasyon: 30  $\mu$ L numune ve rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş T4'e özgü antikor; bağlı T3, 8 -anilino-1-naftalin sülfonik asidin (ANS) ile numunedeki bağlayıcı proteinden serbest bırakıldı.

2. inkübasyon: Streptavidin kaplı mikropartiküller ve biotinlenmiş T3 eklendikten sonra, işaretlenmiş antikorun halen serbest kalan bağlanma yerleri, antikor haptent kompleksi oluşumuyla dolu hale geldi. Biotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla, tüm kompleks katı faza bağlanmış hale geldi.

Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edildi. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırıldı. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunu indüklendi, bu da bir fotoçoğaltıcı ile ölçüldü.

Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edildi. sT3 (1.71-3.7 pg/ml) (sT3 diametra kiti ,katalog no: DKO044 , ABD ) esas alındı.

### **Serbest T4 çalışma yöntemi**

Toplam test süresi: 18 dakika.

1. İnkübasyon: 9 µL numune ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş T4'e özgü antikor; bağlı T4 numunede bağlayan proteinlerden ANS ile salındı.

2. inkübasyon: Streptavidin kaplı mikropartiküllerin ve biotinlenmiş T4'ün eklenmesinden sonra, işaretlenmiş antikorun halen boş olan bağlanma yerleri, antikor-hapten kompleksinin oluşumuyla dolduruldu. Biotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla, tüm kompleks katı faza bağlanmış hale geldi

Reaksiyon karışımı ölçüm hücrelerine aspire edildi ve burada mikropartiküller manyetik olarak elektrodun yüzeyi üzerine toplandı. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell II M ile uzaklaştırıldı. Elektroda voltaj uygulanması, fotoçoğaltıcı ile ölçülen kemilüminesan emisyonu başlatıldı.

Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyonla cihaza özgü bir şekilde oluşturulan bir kalibrasyon eğrisi ve cobas link aracılığıyla sağlanan bir ana eğri ile belirlendi sT4 (0.7-1.48 ng/dl) ( diametra kiti , katalog no : DKO045 , ABD ) esas alındı.

### **TSH çalışma yöntemi**

Toplam test süresi: 18 dakika.

1. inkübasyon: 30 µL numune, biotinlenmiş monoklonal TSH'ye özgü antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal TSH'ye özgü antikor reaksiyona girerek bir sandviç kompleksi oluşturuldu.

2. inkübasyon: Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale geldi.

Reaksiyon karışımı ölçüm hücrelerine aspire edildi ve burada mikropartiküller manyetik olarak elektrodun yüzeyi üzerine toplandı. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell II M ile uzaklaştırıldı. Elektroda voltaj uygulanması, fotoçoğaltıcı ile ölçülen kemilüminesan emisyonunu başlatıldı.

Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyonla cihaza özgü bir şekilde oluşturulan bir kalibrasyon eğrisi ve cobas link aracılığıyla sağlanan bir ana eğri ile belirlendi. TSH değeri 0.34-5.6 mIU/mL ( diametra kiti , katalog no : DKO013 ,ABD) esas alındı.



### **IL-1 $\beta$ , rT3 , IL-6 ve TNF- $\alpha$ Çalışma Yöntemleri**

Önceden santrifüj edilip hazırlanmış ve ölçüm gününe kadar -20 derecede muhafaza edilmiş olan serum örnekleri, oda ısısına gelene kadar bekletildikten sonra analiz edildi. Bu çalışmada IL-1 $\beta$ , rT3, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ELISA yöntemiyle saptandı.

#### **rT3 çalışma yöntemi**

rT3 düzeyi ELISA yöntemi ile SunRed Bio Human ReverseTri-iodothyronine Elisa kiti (Shanghai, Lot no: 201604) kullanılarak ölçüldü. Standartlar ve örnekler, sabitlenmiş antikorları bağlamak üzere kuyucuklara pipetlendi. Biotin eklendikten sonra inkübasyona bırakıldı. Wellwash Microplate Washer (Thermo Fisher Scientific, MA USA) cihazıyla yapılan yıkama sonrası bağlanmayan biotinlenmiş antikorlar uzaklaştırıldıktan sonra Chromogen A ve B solüsyonu eklendi ve bağlı rT3 miktarıyla orantılı renk oluştu. Stop solüsyonuyla mavi renk sarıya değişti. Renk yoğunluğu 450 nm dalga boyunda, Multiskan GO microplate Spectrophotometer cihazıyla (Thermo Fisher Scientific, MA USA) ölçüldü. Standartların absorbansları ve konsantrasyonları ile oluşturulan eğriye göre örneklerin içerdiği rT3 miktarı hesaplandı.

#### **IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ çalışma yöntemi**

IL-1 $\beta$  düzeyi Boster Human IL-1 $\beta$  Enzymeimmunoassay Kit (USA, Lot No: 114111120119405), IL-6 düzeyi Boster Human IL-6 Elisa Kit (USA, Lot No: 1311239405) ve TNF- $\alpha$  düzeyi Boster Human TNF- $\alpha$  Elisa Kit (USA, Lot No: 2391243503) kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. Standartlar ve örnekler, sabitlenmiş antikorları bağlamak üzere kuyucuklara pipetlendi. Kuyucukların yıkanmasından sonra biotinlenmiş antikor eklendi. Yıkamayla bağlanmayan biotinlenmiş antikorlar uzaklaştırıldıktan sonra ABC solüsyonu pipetlendi. İnkübasyondan sonra kuyucuklar tekrar yıkandı, Tetrametilbenzidin (TMB) substrat solüsyonu eklendi ve bağlanma miktarıyla orantılı renk oluştu. Stop solüsyonuyla mavi renk sarıya değişti. Renk yoğunluğu 450 nm dalga boyunda, Multiskan GO microplate Spectrophotometer cihazıyla (Thermo Fisher Scientific, MA USA) ölçüldü. Standartların absorbansları ve konsantrasyonları ile oluşturulan eğriye göre örneklerin içerdiği IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  miktarı hesaplandı.

T3 değeri: 0,8-1,3 ng / ml (sT3 diametra kiti ,katalog no: DKO044,ABD ) ,T4 değeri 6.4-13.3 mcg/dL(sT4 diametra kiti , katalog no : DKO045,ABD ), TSH değeri 0.34-5.6 mIU/mL (TSH diametra kiti , katalog no : DKO013 ,ABD) ,rT3 değeri ;10-24 ng/dL ( ELİSA Kit, E-ELH1251 Ebioscience,USA ) sınırları referans olarak alındı. sT3 düzeyi düşük, sT4 düzeyi düşük ve ya normal, TSH değeri normal olan hastalar sT3 'e göre HÖS olarak kabul edildi. sT3 değeri düşük, rT3 değeri yüksek, T4 düzeyi düşük veya normal, TSH değeri normal olan hastalar da rT3 'e göre HÖS olarak değerlendirildi.

### **İstatiksel Yöntem**

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım varsayımı sağlayan değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma cinsinden özetlenirken, varsayımı sağlamayan değişkenler medyan [25P.-75P.] (P.=Persentil) şeklinde özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Çapraz tabloların analizinde Ki kare testinden yararlanıldı. Grup karşılaştırmalarında normal dağılım şartı sağlanmadığında iki grup için Mann Whitney U testi, varsayım sağlandığı durumda ise Independent Sample t testinden yararlanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi..

Olguların tanılarına göre kanser evrelemeleri şu aşağıdaki kriterler göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

### **Wilms T-NWTS-5 Evreleme Sistemi**

Evre I: Tümör böbrekte sınırlı ve tamamen rezeke edilmekte - Renal kapsül intakt

Evre II: Tümör böbrek ötesine uzanmakta ama tamamen çıkarılabilir

Evre III: Residual nonhematogen tümör vardır ve abdomende sınırlıdır

Evre IV: Abdominopelvik bölge dışına hematogen metastaz veya lenf nodu metastazı vardır.

Evre V: Tanı anında bilateral böbrek tutulumu vardır<sup>45</sup>.

### **Nöroblastom evreleme sistemi**

Evre 1: Gross olarak komplet rezeksiyonu mümkün olan tümör, mikroskopik residü var veya yok.

Evre 2: Gros olarak rezeke edilemeyen tümör

Evre 3: Primer tümör komlet veya inkomplet rezeke edilebilir, ama primere yapışık olmayan intrakaviter nodlullerde histolojik olarak tümör pozitifliği.

Evre 4: İntrakaviter nodüllerin de ötesine disseminasyon vardır (ekstrakaviter nodlar, karaciğer, deri, kemik iliği, kemik gibi)

Evre 4(S): Evre 1 ve 2 olan tümörün karaciğer infiltrasyonu veya kemik iliğine metastazı (S=spesiyal)<sup>46</sup>.

### **Karaciğer tümörleri için evreleme sistemi**

Evre I Primer hepatik tümörün komplet rezeksiyonu. Bilinen residü hastalık yok.

Evre II Total gross rezeksiyon, mikroskopik residü hastalık bulgusu var, İntrahepatik / ekstrahepatik

Evre III Cerrahi sonrası gross residual tümör var. Komplet rezeke edilen primer hepatik tümör fakat nodüller pozitif veya tümör spill sözkonusu.

Evre IV Metastatik hastalı, komplet rezeke edilen primer hepatik tümör, komplet rezeke edilemeyen primer hepatik tümör<sup>47</sup>.

### **Non-Hodgkin lenfomada evreleme sistemi ( Murphy Evrelemesi )**

Evre I Tek anatomik bölgede nodal veya ekstranodal tutulum ( karın, göğüs dışı)

Evre II Toraks tutulumu dışında, diyafragmanın tek tarafında çoklu nodal tutulum veya ekstranodal + nodal tutulum Tam çıkarılmış GİS tümörler ( mezenter tutulum olabilir)

Evre III Torakal tümörler Tam çıkarılmayan GİS tümörleri Diyaframın iki tarafında nodal / ekstra nodal tutulum Paravertebral, epidural tümöler

Evre IV Kİ ve SSS tutulumu<sup>48</sup>.

### **Hodgkin lenfomada evreleme sistemi (Ann Arbor sınıflaması )**

Evre I Tek bir lenf nodu bölgesinin veya tek bir ekstralenfatik organın tutulumu

Evre II Diyaфраğmanın aynı tarafındaki iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesinin etkilenmesi veya diyaфраğmanın aynı tarafındaki bir ya da daha fazla lenf nodu ve ekstralenfatik organın tutulumu

Evre III Diyaфраğmanın her iki tarafındaki lenf nodu bölgelerinin etkilenmesi, Dalak tutulumu (IIIs) veya lokalize ekstralenfatik bir organ tutulumu (III E) veya her ikisi (III SE).

Evre IV Lenf nodu etkilenmesi ile birlikte veya olmadan bir yada daha fazla ekstra lenfatik organın yaygın olarak etkilenmesi<sup>49</sup>.

### **Yumuşak doku sarkomlarının evreleme sistemi**

Evre IA: Lokalize, kaynaklandığı bölgede sınırlı, tam çıkartılmış tümör

IB: Lokalize, çevre dokulara infiltre, tam çıkartılmış tümör

Evre IIA: Lokalize, gros total çıkartılmış, mikroskopik kalıntı var

IIB: Lokal olarak tam çıkartılmış tümör

IIC: Total çıkartılmış, mikroskopik kalıntı var

Evre IIIA: Lokalize tümör, biopsi sonunda gros kalıntı hastalık

IIIB: Lokalize tümör, rezeksiyon sonrasında gros kalıntı hastalık

Evre IV : Herhangi bir boyuttaki primer tümör, bölgesel lenf nodları tutulmuş veya tutulmamış, cerrahi müdahaleden bağımsız uzak metastaz olması<sup>50</sup>.

### **Kemik tümörleri evreleme sistemi**

Kemik tümörlerinin evrelendirilmesinde 3 temel kriter ele alınır. Bunlar histolojik grade, lezyonun lokal yayılımı ve metastaz varlığı veya yokluğudur. Histolojik grade metastaz gelişim riskini en iyi gösteren kriterdir. Kemik tümörleri;

Metastaz riski taşımayan (histolojik grade 0 veya benign),

Metastaz riski %15'den düşük (histolojik grade 1),

Metastaz riski %15'ten yüksek (histolojik grade 2) diye üç gruba ayrılır.

Bu ayırım hem tümörün hücresel özelliklerine hem de tümörün tipine bağlıdır<sup>51</sup>.

### **Ewing sarkomu evreleme sistemi**

Agresif seyirlidir fakat ender olarak uzun öykü alınabilir. Akciğer, kemik iliği, kemik, lenf ve organ metastazları görülebilir. Kemik iliği metastazı olasılığı nedeniyle evrelemede kemik iliği biyopsisi de kullanılır. Olguların dörtte birinde, başlangıç aşamasında metastaz görülür. Multisentrik olduğu görüşü de vardır. Sarkomlar için tanımlanan (I-II-III A, B) sınıflama dışında, Ewing sarkomuna özgü sınıflaması da vardır. Bu sınıflamaya göre;

Evre I soliter kemik içi,

Evre II soliter ve kemik dışı uzanımlı,

Evre III çok kemik tutuluşlu ve

Evre IV uzak metastazlı olarak tanımlanır<sup>52</sup>.

### **Nazofarenks kanseri evreleme sistemi**

AJCC 2002 TNM Evreleme Sistemi kullanılmıştır<sup>53</sup>.

### **Medulloblastom için evreleme sistemi**

Medulloblastom evreleme sistemi için chang evreleme sistemi kullanılmıştır<sup>54</sup>.



## BULGULAR

**Tablo 6: Olguların HÖS oranları, cinsiyetleri, albumin düzeyleri karşılaştırması**

	%	Sayı (n)	sT3 HÖS Evet	sT3 HÖS Hayır	rT3 HÖS Evet	rT3 HÖS Hayır
<b>Cinsiyet</b>						
Erkek	% 58,7	47	7	40	5	42
Kadın	%41,3	33	6	27	4	29
<b>Albumin</b>						
> 3 (g/dL)	% 78,7	63	11	52	8	55
<3 (g/dL)	% 21,3	17	2	15	1	16

Yaş ortanca değeri 4 ( 2,5- 8,5) olan, 0-18 yaş arası 80 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 33'ü (%41,3) kız, 47 'si (%58,7) erkek olarak değerlendirildi. Olguların 63 tanesinde (% 78,7) serum albümin düzeyi > 3 g/dl, 17 tanesinde (%21,3) serum albümin düzeyi < 3 g/dl olarak değerlendirildi.( Tablo 6)

Değerlendirilmeye alınan 80 olgunun TSH ortalaması  $4,57 \pm 5,9$ , sT3 ortalaması  $44,03 \pm 1,7$ , sT4 ortalaması  $6 \pm 7,1$  , rT3 ortalaması  $26,3 \pm 16,3$  olarak değerlendirildi.

**Tablo 7: Olguların kanser tiplerinin ve yüzdelerinin değerlendirilmesi:**

Kanser Tipi	%	Olgu Sayısı
Hodgkin Lenfoma	%37,5	11
Non-hodgki Lenfoma	%13,7	19
Hepatoblastom	%11,3	9
Osteosarkom	%7,5	6
Langerhans HH	%3,8	3
Retinoblastom	%1,3	1
Nazofarenks ca	%5	4
Hepatoselüler ca	%1,3	1
Ewing sarkomu	%6,3	5
Nöroblastom	%15	12
Wilms Tümörü	%11,3	9

Çalışmaya alınan olgulardan 30 'u lenfoma (19 olgu non-hodgkin lenfoma, 11 olgu hodgkin lenfoma), 9'u hepatoblastom, 6'sı osteosarkom, 3'ü langerhans hücreli histiyositozis, 1 'i retinoblastom, 4'ü nazofarenks kanseri, 1'i hepatoselüler kanser, 5'i ewing sarkomu,12' si nöroblastom, 9'u wilms tümörü tanısı aldı. (Tablo 7)

**Tablo 8: rT3 temmeli değerlendirmeye göre solid tümörler ve lenfomaların HÖS sıklığı açısından karşılaştırılması**

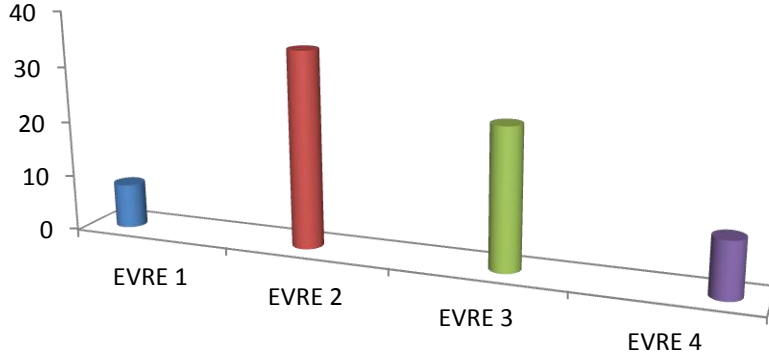
Kanser tipi	HÖS olan olgu sayısı	HÖS Olmayan olgu sayısı
Solid Tümörler	5	45
Lenfomalar	4	26

rT3 temmeli değerlendirmeye göre 9 olguda HÖS saptanmış olup, bu olguların 4 tanesi lenfoma, 5 tanesi de solid tümör tanısı konulan hastalardır.(Tablo 8) rT3 temmeli değerlendirmeye göre hastaların HÖS olma riskleri açısından lenfoma ve solid tümör arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. ( $p= 0,722$ )

**Tablo 9: sT3 temmeli değerlendirmeye göre solid tümörler ve lenfomaların HS sıklığı açısından karşılaştırılması**

Kanser tipi	HS olan olgu sayısı	HS Olmayan olgu sayısı
Solid Tümörler	8	42
Lenfomalar	5	25

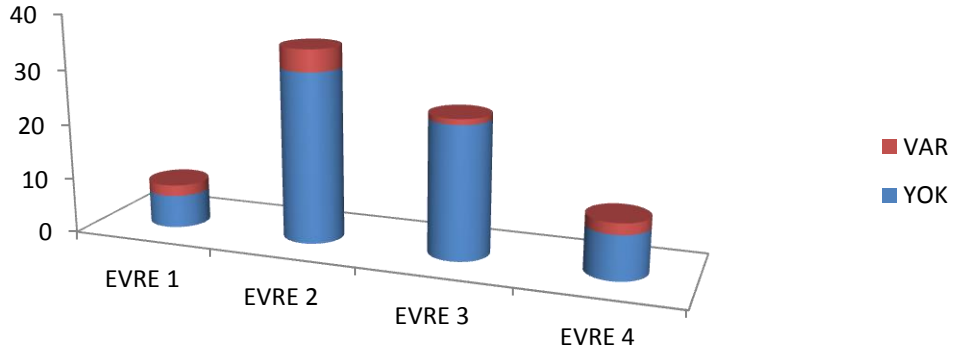
sT3 temmeli değerlendirmeye göre 13 olguda HS saptanmış olup, bu olguların 5 tanesi lenfoma, 8 tanesi de solid tümör tanısı konulan hastalardır.(Tablo 9) rT3 temmeli değerlendirmeye göre hastaların HS olma riskleri açısından lenfoma ve solid tümör arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. ( $p= 0,539$ )



**şekil 7:Olguların kanser evrelerinin karşılaştırılması**

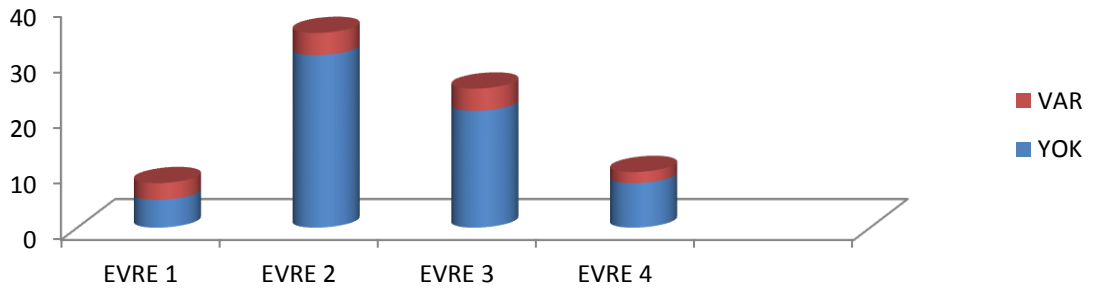
Olgulardan 8 tanesi evre I ,35 tanesi evre II, 24 tanesi evre III ,10 tanesi de evre IV olarak değerlendirilmiştir.( şekil 7)





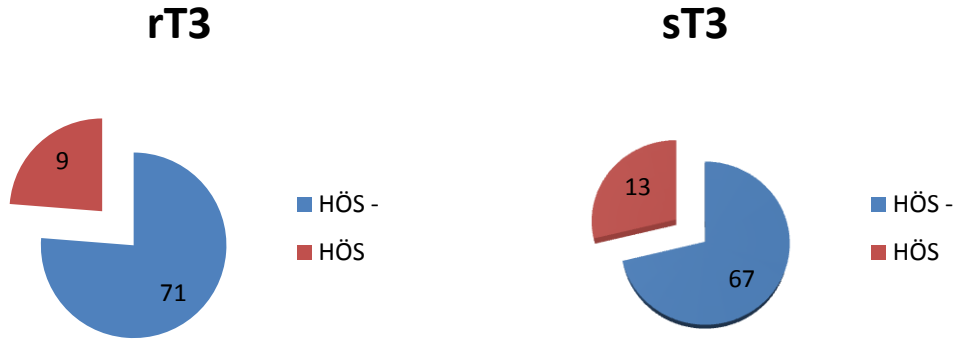
**Şekil 8: rT3 temelli değerlendirmeye göre hastalıkların evrelerinin HÖS ile ilişkisi**

Evre ( I) olarak değerlendirilen 8 hastanın 2 tanesi, Evre (II) olarak değerlendirilen 35 hastanın 4 tanesi, Evre (III) olarak değerlendirilen 24 hastanın 1 tanesi ve Evre (IV) olarak değerlendirilen 10 hastanın 2 tanesi HÖS olarak değerlendirilmiştir. (şekil 8) Hastaların dağılımı gurup ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p=0,318$ )



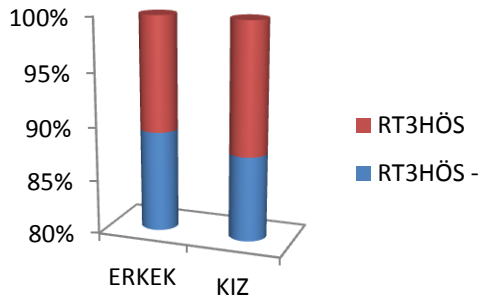
**Şekik 9: sT3 temelli değerlendirmeye göre hastalıkların evrelerinin HÖS ile ilişkisi**

Evre ( I) olarak değerlendirilen 8 hastanın 3 tanesi, Evre (II) olarak değerlendirilen 35 hastanın 4 tanesi, Evre (III) olarak değerlendirilen 24 hastanın 3 tanesi ve Evre (IV) olarak değerlendirilen 10 hastanın 2 tanesi HÖS olarak değerlendirilmiştir.(şekil 9) Hastaların dağılımı gurup ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p=0,562$ )



**Şekil 10 : rT3 temelli ve sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS oranları**

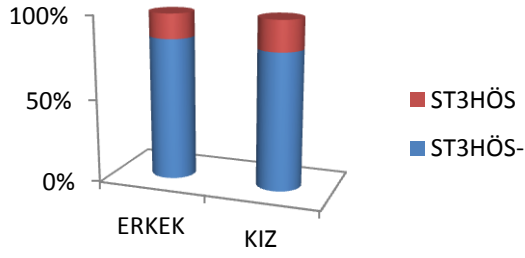
Kullanılan iki tanı kriterlerinden rT3 temelli değerlendirmeye göre 9 olguda (% 11,2 ), sT3 temelli değerlendirmeye göre ise 13 olguda (%16,2) HÖS saptanmıştır.(şekil 10)



**Şekil 11 : rT3 temelli değerlendirilmeye göre HÖS olan ve olmayanların cinsiyet karşılaştırılması**

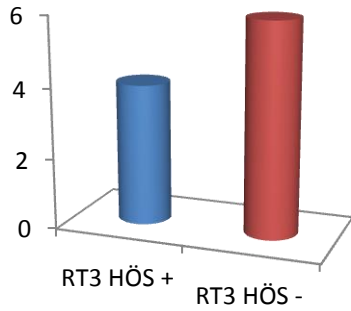
rT3 'e göre HÖS olan hastalardan 4 tanesinin kız, 5 tanesi erkek olarak değerlendirilmiştir.(şekil 11)

HÖS ile grup arasında cinsiyet anlamında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır( $p=0,958$ ).



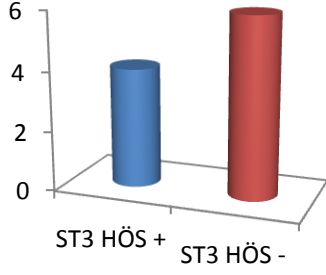
**Şekil 12: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayanların cinsiyet karşılaştırılması**

sT3 'e göre HÖS olan hastalardan 6 tanesinin kız, 7 tanesi erkek olarak değerlendirilmiş olup grupla aralarında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,695$ ). (Şekil 12)



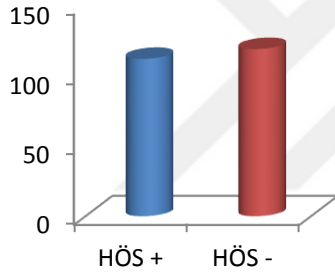
**Şekil 13 : rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olanların ve olmayanların yaşlarının karşılaştırılması**

rT3 'e göre HÖS olanların yaş ortanca değeri 4 (2,5- 8,5) , HÖS olmayanların yaş ortanca değeri 6 (3- 12) olarak bulundu. (Şekil 13) Aralarında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p=0,427$ ).



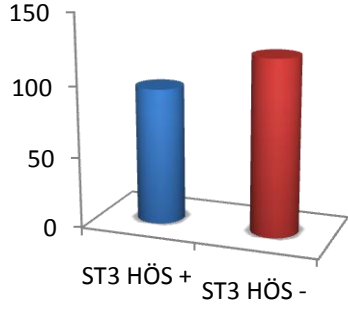
**Şekil 14: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olanların ve olmayanların yaşlarının karşılaştırılması**

sT3' e göre HÖS olanların yaş ortanca değeri 4 (3- 11), HÖS olmayanların yaş ortanca değeri 6 (3-12) olarak bulundu.(şekil14) Aralarında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur( $p=0,647$ ).



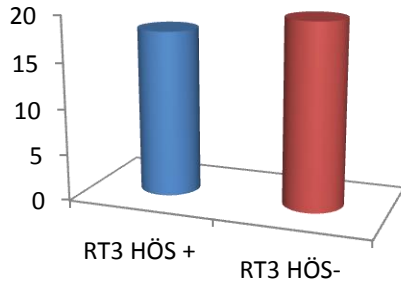
**Şekil 15: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların boylarının karşılaştırılması**

HÖS olanların boy ortanca değeri 112 cm (87cm- 127cm) , HÖS olmayanların boy ortanca değeri 119 cm (91 cm-144 cm) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır( $p=0,484$ ).(şekil 15)



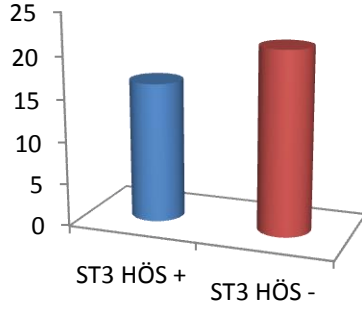
**Şekil 16: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların boylarının karşılaştırılması;**

HÖS olanların boy ortanca değeri 96 cm (90 cm-120 cm), HÖS olmayanların ortanca değeri 123 cm (92 cm-144 cm) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,238$ ). (Şekil 16)



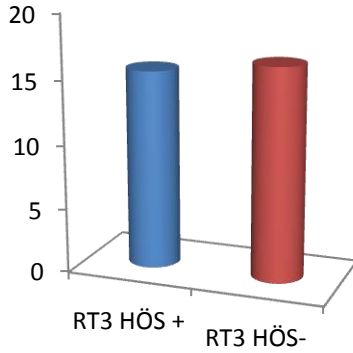
**Şekil 17: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların kilolarının karşılaştırılması**

HÖS olanların kilo ortanca değeri 18 kg (11,8 kg-25,5 kg), HÖS olmayanların kilo ortanca değeri 20 kg (13 kg-38 kg) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,545$ ). (Şekil 17)



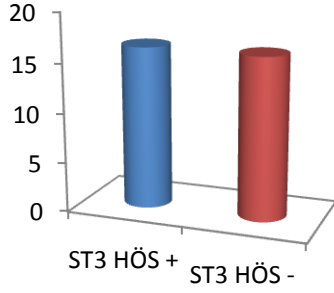
**Şekil 18: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların kilolarının karşılaştırılması**

HÖS olanların kilolarının ortanca değeri 16 kg (13,1kg- 22 kg ) , HÖS olmayanların kilolarının ortanca değeri 21,5 kg (13 kg- 38 kg) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır( $p=0,396$ ). (Şekil 18)



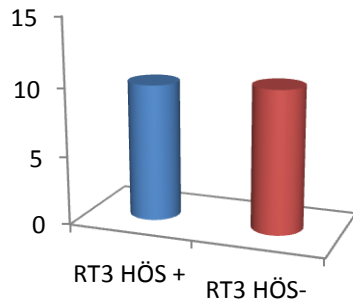
**Şekil 19: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların VKI karşılaştırılması**

HÖS olanların VKI ortanca değeri 15,5 (14,7-16,9), HÖS olmayanların VKI ortanca değeri 16,7 (14,8-18,9) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır( $p=0,474$ ). (Şekil 19)



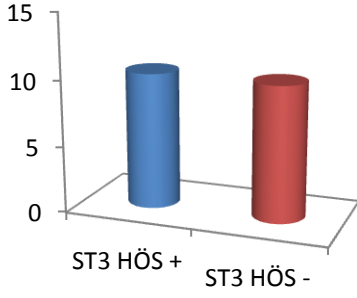
**Şekil 20: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların VKI karşılaştırılması**

HÖS olanların VKI ortanca değeri 16,4 (15,1-18,1) , HÖS olmayanların VKI ortanca değeri 16,3 ( 14,8-18,9) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır( $p=0,943$ ). (şekil 20)



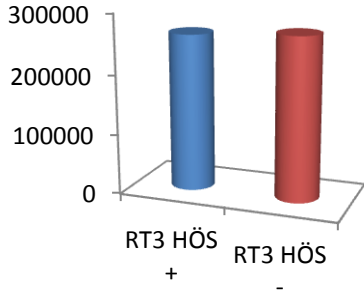
**Şekil 21: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayanların hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması**

rT3 'e göre HÖS olanların hemoglobin ortalaması  $10 \pm 1,75$  g/dl, HÖS olmayanların hemoglobin ortalaması  $10,3 \pm 1,69$  g/dl olarak bulundu. Aralarında hemoglobin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur( $p=0,636$ ). (şekil 21)



**Şekil 22: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayanların hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması**

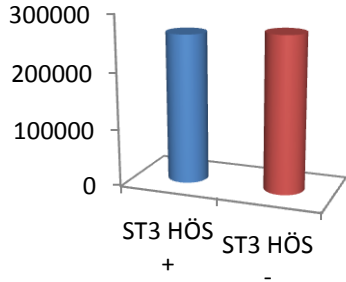
sT3 e göre HÖS olanların hemoglobin ortalaması  $10,2 \pm 1,69$  g/dl g/dl, HÖS olmayanların hemoglobin ortalaması  $10,3 \pm 1,70$  g/dl olarak bulundu. Aralarında hemoglobin ortalaması açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,894$ ). (Şekil 22)



**Şekil 23: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların trombosit sayılarının karşılaştırılması**

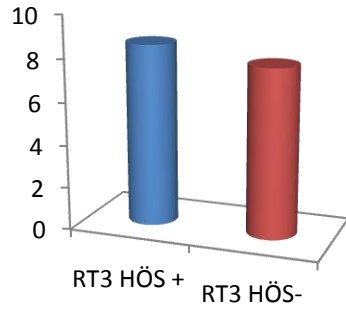
HÖS olanların trombosit sayılarının ortanca değeri 263 bin/mm<sup>3</sup> (73 bin/mm<sup>3</sup>-404 bin/mm<sup>3</sup>), HÖS olmayanların trombosit sayılarının ortanca değeri 272 bin/mm<sup>3</sup> (164 bin/mm<sup>3</sup>-397 bin/mm<sup>3</sup>) olup; aralarında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,568$ ). (Şekil 23)





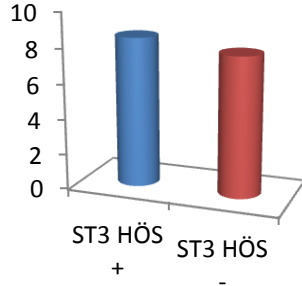
**Şekil 24: sT3temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların trombosit sayılarının karşılaştırılması**

HÖS olanların trombosit sayılarının ortanca değeri 263 bin/mm<sup>3</sup> (100 bin/mm<sup>3</sup>- 404 bin/mm<sup>3</sup>), HÖS olmayanların trombosit sayılarının ortanca değeri 272 bin /mm<sup>3</sup> ( 164 bin/mm<sup>3</sup>- 397 bin/mm<sup>3</sup>) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır(p=0,720).(şekil 24)



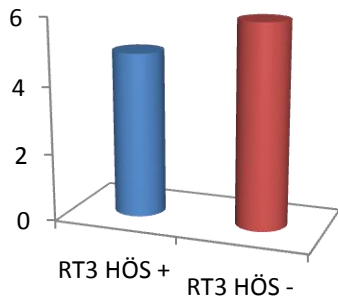
**Şekil 25: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların lökosit sayılarının karşılaştırılması**

HÖS olanların lökosit sayısının ortanca değeri 8500/mm<sup>3</sup> (4470/mm<sup>3</sup>- 9650/mm<sup>3</sup>), HÖS olmayanların lökosit sayısının ortanca değeri 7900 /mm<sup>3</sup> (4800/mm<sup>3</sup>- 12100/mm<sup>3</sup>) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,915) . (şekil 25)



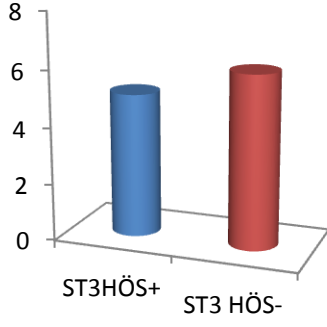
**Şekil 26: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların lökosit sayılarının karşılaştırılması**

HÖS olanların lökosit sayısının ortanca değeri 8500/mm<sup>3</sup> (4470/mm<sup>3</sup>-12800/mm<sup>3</sup>), HÖS olmayanların lökosit sayısının ortanca değeri 7900 /mm<sup>3</sup> (4900/mm<sup>3</sup>- 11700/mm<sup>3</sup>) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,774). ( şekil 26)



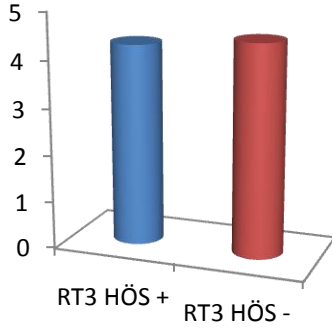
**Şekil 27: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların IL-6 düzeyi karşılaştırılması**

HÖS olanların IL-6 ortanca değeri 4,9 pg/ml (3,66 pg/ml-5,86 pg/ml) , HÖS olmayanların IL-6 ortanca değeri 6 pg/ml (2,31 pg/ml – 11,5 pg/ml ) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,283). (şekil 27)



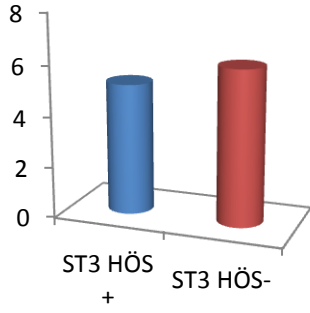
**Şekil 28: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların IL-6 düzeyi karşılaştırılması**

HÖS olanların IL-6 ortalama değeri 4,67 pg/ml (2,63 pg/ml- 5,94 pg/ml), HÖS olmayanların IL-6 ortalama değeri 6,09 pg/ml (2,51 pg/ml - 11,6 pg/ml ) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,118). (Şekil 28)



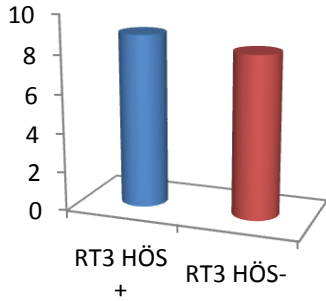
**Şekil 29 : rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların TNF-α düzeyi karşılaştırılması**

HÖS olanların TNF-α ortalama değeri 69,3 pg/ml (0- 141 pg/ml) , HÖS olmayanların TNF-α ortalama değeri 20,8 pg/ml (0- 85 olup) ; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,394). (Şekil 29)



**Şekil 30: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların TNF- $\alpha$  düzeyi karşılaştırılması**

HÖS olanların TNF- $\alpha$  ortanca değeri 69,3 pg/ml ( 15,7 pg/ml- 121,0 pg/ml), HÖS olmayanların TNF- $\alpha$  ortanca değeri 15,8 pg/ml ( 0- 85 pg/ml ) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştı ( $p=0,119$ ). (şekil 30)



**Şekil 31: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların IL-1 $\beta$  düzeyi karşılaştırılması**

HÖS olanların IL-1 $\beta$  ortanca değeri 8,9 pg/ml ( 7,94 pg/ml- 9,36 pg/ml), HÖS olmayanların IL-1 $\beta$  ortanca değeri 8,3 pg/ml ( 7,94 pg/ml -9,36 pg/ml ) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır( $p=0,064$ ). (şekil 31)

## TARTIŞMA

Hasta ötiroid sendromu; hipofiz ya da tiroid bezinde herhangi bir patoloji olmaksızın akut veya kronik olaylara bağlı serum tiroid hormon düzeylerinde anormallik olarak tanımlanmaktadır<sup>1</sup>. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde takip edilen ve bilinen tiroid hastalığı olmayan kritik hastalarda gözlenir. Tiroid dışı hastalıklar; hormon sekresyonu, transportu ve metabolizmasını etkileyerek HÖS'nun gelişmesine neden olabilir<sup>55</sup>.

İki farklı HÖS tanımlaması mevcuttur. Birinci tanımlamaya göre serum sT3 değeri düşük, sT4 düzeyi normal ya da düşük, TSH düzeyi normal olan tanımlamadır. Diğer bir tanımlamaya göre ise sT3 değeri düşük, rT3 değeri yüksek sT4 düzeyi normal yada düşük, TSH düzeyi normaldir.

Tiroid hormonları periferik dokularda deiyodinasyon, konjugasyon, deaminasyon ve dekarboksilasyon enzimatik reaksiyonlar ile metabolize edilir. Dolaşımdaki T3'ün %20 'si tiroid bezinden, %80'i ise T4'ün periferik dokularda T3'e dönüşmesinden sağlanır. Kronik ve ciddi hastalıklar seyrinde ortaya çıkabilen tiroid hastalığı olmaksızın tiroid hormon düzeyindeki değişiklikler olarak tanımlanan HÖS, tiroid dışı periferik metabolizmanın yetersizliği sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kronik hastalıklar, ağır travma gibi katabolik durumların yol açtığı, karaciğer ve böbrek patolojilerinin periferik enzim yolunu etkilemesine ikincil tiroid hormon profilinde değişikliğe neden olmaktadır<sup>56</sup>. Stres, kalori azalması ve egzersiz de tiroid hormonlarının periferik metabolizmasını etkilemektedir. Yine beslenme yetersizliği, perhiz ve kalori sınırlamasının da HÖS gelişimine katkı sağladıkları raporlanmıştır<sup>57</sup>. Bu değişikliklerin HÖS'na fizyolojik bir cevap mı yoksa bir adaptasyon mekanizması mı olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bundan dolayı HÖS'nun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır.

Kronik hastalarda HÖS ile ilgili literatürde bir çok çalışma mevcuttur<sup>44</sup>. Seyhan ve arkadaşları KOAH atağına bağlı solunum yetmezliği gelişen 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların % 47 sinde HÖS saptamışlardır<sup>44</sup>. Kanmaz ve arkadaşları Akut atak ve stabil KOAH grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, akut ataktaki hastalarda %70 oranında, stabil olan farklı hastalarda ise %8 oranında HÖS saptamıştır<sup>58</sup>. Pimentel ve arkadaşları koroner yoğun bakım ünitesinde 70 akut

koroner sendromlu hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada 70 hastanın 13'ünde ( %18.6 ) oranında HÖS tespit etmiştir<sup>59</sup>. Bir başka çalışmada da Wawrzynska ve arkadaşları, yoğun bakımda izlenen ciddi solunum yetmezliğindeki hastalarda HÖS sıklığında artış saptamışlardır<sup>60</sup>.

Literatürde erişkin onkoloji hastaları ile ilgili HÖS varlığını araştıran çalışmalar mevcuttur<sup>4</sup>. sT3 değerinin düşük, sT4 düzeyi normal ya da düşük, TSH düzeyi normal olması tanı kriteri olarak ele alınmıştır. Yapılan bir çalışmada değişik organ kanseri olan 220 olguda tiroid hormon düzeylerini incelemiş ve % 58 oranında HÖS bulmuştur<sup>61</sup>.

Başka bir çalışmada ise hematolojik maligniteli hastalarda %37 oranında HÖS varlığı bildirmiştir<sup>62</sup>. Ülkemizde erişkin hastalarda yapılan küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda HÖS sıklığı %35 olarak sonuçlanmıştır<sup>4</sup>.

Çocuklarda hodgin lenfoma tanısı almış yedi hasta üzerinde yapılan bir çalışmada yedi hastanın beşinde hasta ötiroid sendromu olduğu tespit edilmiştir<sup>3</sup>. Biz çalışmamızı kanser tanısını yeni almış ve herhangi bir tedavi başlanmamış 80 çocuk hasta ile gerçekleştirdik. Sadece sT3 düşüklüğüne göre 13 hastayı (% 16,2), sT3 düşüklüğü ve r T3 yüksekliğinin beraber görüldüğü grupta ise 9 hastayı (% 11,2) HÖS olarak değerlendirdik.

TSH seviyelerinin HÖS' lu hastaların %80'inde normal veya normalin alt sınırında olduğu, ancak %10 hastada belirgin azalma gösterdiği ve bu olguların prognozlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir<sup>63</sup>. Çalışmamızda buna benzer bulgulara rastlanılmıştır. Yapılan çalışmalarda HÖS nun altta yatan hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği ve düşük hormon seviyelerinin (özellikle de sT3 ve sT4'un birlikte düşüklüğünün) birçok hastalıkta kötü prognozu öngördüğü belirtilmiştir<sup>4</sup>. Opasich ve arkadaşları kronik kalp yetmezliği olan 40 olguda yaptıkları bir çalışmada HÖS tespit edilen olguların takiplerinde ölüm oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>64</sup>. Yine Pimentel ve arkadaşlarının akut koroner sendromu olan 70 hastada yaptıkları bir çalışmada (bu hastalar STyükselmesi olmayan akut myokart enfarktüsü ve kararsız angina pectoris bir grup,ST yükselmeli akut myokart enfarktüsüise ikinci grup olmak üzere iki grup halinde araştırılmış) 13 'ünde (% 18,6) HÖS tespit etmiştir. Hastalardan hormonlar için alınan kan örnekleri 1. gün, 4. gün, ve 7. günde bakılarak değerlendirilmiştir. ST yükselmesi olan grupta daha yüksek rT3 daha düşük sT3 değerleri bulunmuştur. Sonuç olarak akut koroner sendrom ' da HÖS tanınması hastalığın prognozunu kötüleştirdiği saptanmıştır<sup>65</sup>.

Başka bir çalışmada hematolojik malignite nedeniyle kemik iliği nakli olan olgulardan HÖS 'u saptananlarda mortalitenin, HÖS 'u saptanmayanlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>68</sup>. Caregaro ve arkadaşları, sirotik hastalarda %30 oranında HÖS saptamışlar ve bu durumun sirozun ağırlık derecesini gösteren child sınıflaması ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir<sup>69</sup>. Ayrıca, HÖS'lu olgularda belirgin sağkalım düşüklüğü bulmuşlardır<sup>49</sup>. Karan ve arkadaşları, hastanede yattığı süre içinde kaybedilen 53 HÖS'lu hastanın terminal dönemdeki hastaların tiroid hormon düzeylerini ve HÖS'lu ancak hastaneden sağ olarak ayrılan 50 hastanın tiroid hormon düzeyleri ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, mortal sonlanan hasta grubunun T3 ve T4 düzeylerini anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır<sup>70</sup>.

HÖS'nun hastalığın evresi ile olan ilişkisini irdeleyen çalışmalar mevcuttur. Küçük hücreli akciğer dışı kanseri olan hastalarda prognostik faktörlerle ilgili olarak yayımlanan görüş birliği raporlarında, hastalığın evresi ve performans durumunun sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler olduğu gösterilmiş; hücre tipi, tümör proliferatif fraksiyonu, hastanın cinsiyeti, kilo kaybı, serum albümin düzeyi, nutrisyonel ve psikolojik durumunun da hastalarda sağkalımı etkileyebilecek önemli prognostik faktörler olabileceği vurgulanmıştır<sup>71</sup>.

Ülkemizde Cengiz ve arkadaşlarının küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında HÖS sıklığını araştıran çalışmasında ileri evre olan hastalarda (evre 3 de %26, evre 4 de %62 ) daha sık HÖS saptanmıştır. Yine aynı çalışmada evre IV olgulardan HÖS saptananlarda 6. ve 12. ayda genel sağkalım oranlarının HÖS saptanmayan aynı evredeki olgulara göre anlamlı şekilde düşük olduğu belirtilmiştir<sup>4</sup>. Biz çalışmamızda sT3 e düşüklüğüne göre HÖS olarak değerlendirilen 13 hastanın 3 tanesini evre I, 4 tanesini evre II, 4 tanesini evre III, 2 tanesini de evre IV olarak; sT3 düşük rT3 yüksekliğine göre yaptığımız değerlendirmeye göre ise HÖS saptanan 9 hastanın 2 tanesini evre I, 4 tanesini evre II, 1 tanesini evre III, 2 tanesini de evre IV olarak saptadık. HÖS olan hastalar ve HÖS olmayan hastalar arasında HÖS ile hastalığın evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık. HÖS gelişiminin çocuklarda evreden bağımsız olarak geliştiği söylenebilir.

HÖS 'ün patogeneğinde bir çok nedenin olduğu belirtilmiştir. Özellikle açlık, kemik iliği transplantasyonu, by-pass cerrahisi, miyokard infarktı, cerrahi, sepsis ve kanser bu nedenler bazılarısıdır. HÖS ciddi sistemik sorunlar nedeniyle hastanede yatarak takip edilen hastalarda sık görülen bir durumdur<sup>72</sup>.

Yapılan çalışmalarda HÖS'nun gelişmesinde özellikle sitokinlerin de rolünün olduğu belirtilmiştir. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\beta$  nin HÖS' nda rol oynadığı düşünülmüştür. Bu sitokinlerin T4 ün periferik dokularda T3'e dönüşmesini sağlayan 5-deiyonidaz enzimini baskıladığı belirtilmiştir<sup>55</sup>. Chopra U ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kanserli hastalardan hasta ötiroid sendromu saptananlarda saptanmayanlara göre TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyinin anlamlı bir şekilde artmış olduğu tespit edilmiştir<sup>55</sup>. Feelders ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kanserli hastalardan HÖS saptananlarda saptanmayanlara göre TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur<sup>73</sup>. Bolen ve arkadaşlarının KOAH lı hastalarda sitokinlerin tiroid hormonlarının üzerindeki etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada ; hipoksemi ile beraber özellikle IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve interferon- $\beta$ 'nin hipotalamik-hipofizer disfonksiyona sebep olduğu gibi tiroid hormonlarının periferik metabolizmasını da etkilediğini belirtmişlerdir. Ayrıca nütrisyon, ilaçlar ve bazı mediyatörlerde HÖS oluşumunda sorumlu olduğunu belirtmiştir<sup>71</sup>.

Zoccalli ve arkadaşlarının hemodializ hastalarında tiroid hormon düzeyleri, inflamasyon göstergeleri ( IL-6 , CRP ) ve endotel aktivasyon belirteçleri (intraselüler adezyon molekülü ve vasküler adezyon molekülü) arasındaki ilişkiyi incelemiştir. IL-6 ve CRP artışının tiroid hormon düzeylerinin düşmesine sebep olduğunu tespit etmiştir<sup>74</sup>. Yine İtalya'da Enia ve arkadaşlarının sürekli ayaktan periton dializi olan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yaptığı çalışmada serum sT3 düzeyinin daha düşük olduğunu tespit etmiş ve sT3 düşüklüğü ile IL-6 ve CRP düzeyleri arasında ters orantı saptamıştır<sup>75</sup>. Ancak çocuk hastalarla ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda kanser tanısını yeni almış hastalarda HÖS olan hastaların sitokin düzeyleri HÖS olmayanların düzeylerine göre daha yüksek olduğu halde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Çocukluk çağında onkoloji hastalarında HÖS ve sitokinler arasındaki bağlantının gösterilmesi için daha çok hastanın olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuçların bu çalışma ışığında tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca çocukluk çağı HÖS patogenezinde farklı sitokinler de görev alıyor olabilir. Bu nedenle diğer sitokinlerin de araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz .

Hasta ötiroid sendromunun ortaya çıkmasında beslenme yetersizliğinin, uzamış açlığın, kalori kısıtlamasının rol aldığı bildirilmiştir<sup>44</sup>. Onkoloji hastalarında iştahsızlık ve katabolizma artışı nedeniyle beslenme yetersizliğinin görüldüğü ve nütrisyonel eksiklik yarattığı bilinmektedir. Grivent ve arkadaşları acil operasyona



girecek yaşı hastaların ameliyat öncesi tiroid fonksiyonlarını ve nütrisyonel durumlarını değerlendirmiş, HÖS saptanan olguların HÖS saptanmayan olgulardan daha düşük albumin düzeylerine ve triseps cilt kıvrımına sahip olduklarını bildirmişlerdir. Ayrıca, serum albümin düzeyinin 3.5 g/dL'nin altında olması ile HÖS arasında kuvvetli ilişki saptamışlardır<sup>76</sup>. Yine bir başka çalışmada schulte ve arkadaşlarının, kemik iliği nakli yapılan hastalarda hasta ötiroid sendromu sıklığını araştırdıkları çalışmada, HÖS saptanan olguların düşük VKI ve serum albümin düzeylerine sahip oldukları belirtilmiştir<sup>68</sup>.

Ancak Kanmaz ve arkadaşları yaptıkları kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında HÖS sıklığı çalışmasında HÖS olanlar ve olmayanlar arasında VKI ve serum albümin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır<sup>58</sup>. Bizim çalışmamızda kanser tanısı yeni almış 80 olgunun 63 tanesinin serum albümin düzeyi >3 gr/dl, 17 olgunun serum albümin düzeyi ise < 3 gr/ dl olarak değerlendirildi. sT3 düşüklüğüne göre HÖS olarak değerlendirdiğimiz 13 hastadan sadece 2 tanesinin serum albumin düzeyi < 3 gr/dl idi. Diğer 11 olgunun serum albümin düzeyi > 3 gr/dl olarak değerlendirildi. sT3 düşüklüğü ve rT3 yüksekliğine göre HÖS olarak değerlendirdiğimiz 9 olgunun 8 tanesinin serum albumin düzeyi > 3 gr/ dl, 1 olgunun ise < 3 gr /dl olarak ölçüldü. Çalışma verilerimize göre HÖS olan ve olmayan hastaların serum albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi. Hastalarımızın nütrisyonel durumları değerlendirilmese de genel olarak malnütre hastalar olmadıklarından fark saptanmamış olabilir.

Çalışmamızda HÖS olan ve olmayan hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerini karşılaştırdık. sT3 düşüklüğü ve rT3 yüksekliğine göre HÖS olarak değerlendirdiğimiz olguların VKI ortanca değeri 15,5 (14,7-16,9), olmayanların VKI ortanca değeri 16,7 (14,8-18,9), sT3 düşüklüğüne göre HÖS olan olguların VKI ortanca değeri 16,4 (15,1-18,1), HÖS olmayanların VKI ortanca değeri 16,3 (14,8-18,9) olarak saptandı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık ancak hastaların ileri dönemdeki takiplerinde HÖS olan hastaların VKI'nde azalma saptanabilir.

HÖS olan ve olmayan olguların boy ve kilolarını karşılaştırdık. sT3 düşüklüğüne göre HÖS olarak değerlendirilen 13 olgunun boy ortanca değeri,106 cm (90 cm-120 cm), HÖS olarak değerlendirilmeyen olguların ortanca değeri 123 cm (92 cm-144 cm) , sT3 düşüklüğü ve rT3 yüksekliğine göre HÖS olarak değerlendirdiğimiz 9 olgunun boy ortanca değeri 112 cm (87 cm- 127 cm), diğer olguların boy ortanca

değerini; 119 cm (91 cm-144 cm) olarak saptadık ve her iki durumda da gruplar arasında anlamlı fark saptayamadık.

Çalışmamızda sT3 düşüklüğüne göre HÖS olarak değerlendirilen 13 olgunun kilo ortanca değeri 16 kg (13,1kg- 22 kg) , HÖS olarak değerlendirilmeyen olguların ortanca değeri 21,5 kg (13 kg- 38 kg) , sT3 düşüklüğü ve rT3 yüksekliğine göre HÖS olarak değerlendirdiğimiz 9 olgunun kilo ortanca değeri 18 kg (11,8 kg-25,5 kg), HÖS olarak değerlendirilmeyen olguların kilo ortanca değeri 20 kg (13 kg-38 kg) olarak saptadık ve her iki durumda da olgular arasında anlamlı fark saptayamadık.

Çalışma verilerimiz değerlendirildiğinde çocukluk çağı kanserleri ile HÖS arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmüştür. Ancak çalışmanın farklı hastalık grubu ile yapılmış olması çalışmamızın önemli bir kısıtlılığıdır. Ayrıca hastaların remisyona girdiklerinde değerlendirilmemiş olması da önemli bir diğer kısıtlamadır.

İleride yapılacak olan geniş olgu serileri ve tek bir hastalık tipinde HÖS ve hastalığın prognozla olan ilişkisinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bunun yanında çocukluk çağı HÖS etiopatogenezinde farklı sitokinlerin etkin olabileceği ve bunun için farklı sitokinlerin araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kanser tanısı yeni almış ve henüz tedavi başlanmayan 0-18 yaş arasındaki 80 tane onkoloji hastasında HÖS sıklığını araştırdık. Yaş ortanca değeri 4 ( 2,5- 8,5) olan, 0-18 yaş arası 80 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 33'ü (%41,3) kız, 47 'si (%58,7) erkek olarak değerlendirildi. Olguların 63 tanesinde (% 78,7) serum albümin düzeyi > 3 g/dl, 17 tanesinde (%21,3) serum albümin düzeyi < 3 g/dl olarak değerlendirildi.

Değerlendirilmeye alınan 80 olgunun TSH ortalaması  $4,57 \pm 5,9$ , sT3 ortalaması  $44,03 \pm 1,7$ , sT4 ortalaması  $6 \pm 7,1$ , rT3 ortalaması  $26,3 \pm 16,3$  olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan olgulardan 30 'u lenfoma (19 olgu non-hodgkin lenfoma, 11 olgu hodgkin lenfoma), 9'u hepatoblastom, 6'sı osteosarkom, 3'ü langerhans hücreli histiyositozis, 1 'i retinoblastom, 4'ü nazofarenks kanseri, 1'i hepatoselüler kanser, 5'i ewing sarkomu, 12' si nöroblastom, 9'u wilms tümörü tanısı aldı.

rT3 temmeli değerlendirmeye göre 9 olguda HÖS saptanmış olup, bu olguların 4 tanesi lenfoma, 5 tanesi de solid tümör tanısı konulan hastalardır. rT3 temmeli değerlendirmeye göre hastaların HÖS olma riskleri açısından lenfoma ve solid tümör arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. ( $p= 0,722$  )

sT3 temmeli değerlendirmeye göre 13 olguda HÖS saptanmış olup, bu olguların 5 tanesi lenfoma, 8 tanesi de solid tümör tanısı konulan hastalardır. rT3 temmeli değerlendirmeye göre hastaların HÖS olma riskleri açısından lenfoma ve solid tümör arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. ( $p= 0,539$  )

Olgulardan 8 tanesi evre I ,35 tanesi evre II, 24 tanesi evre III ,10 tanesi de evre IV olarak değerlendirilmiştir.

Evre ( I) olarak değerlendirilen 8 hastanın 2 tanesi, Evre (II) olarak değerlendirilen 35 hastanın 4 tanesi, Evre (III) olarak değerlendirilen 24 hastanın 1 tanesi ve Evre (IV) olarak değerlendirilen 10 hastanın 2 tanesi HÖS olarak değerlendirilmiştir. (şekil 8) Hastaların dağılımı grup ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p=0,318$ )

Evre ( I) olarak değerlendirilen 8 hastanın 3 tanesi, Evre (II) olarak değerlendirilen 35 hastanın 4 tanesi, Evre (III) olarak değerlendirilen 24 hastanın 3

tanisi ve Evre (IV) olarak değerlendirilen 10 hastanın 2 tanesi HÖS olarak değerlendirilmiştir.(şekil 9) Hastaların dağılımı grup ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p=0,562$ )

Kullanılan iki tanı kriterlerinden rT3 temelli değerlendirmeye göre 9 olguda (% 11,2 ), sT3 temelli değerlendirmeye göre ise 13 olguda (%16,2) HÖS saptanmıştır.

rT3 'e göre HÖS olan hastalardan 4 tanesinin kız, 5 tanesi erkek olarak değerlendirilmiştir.

HÖS ile grup arasında cinsiyet anlamında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır( $p=0,958$ ).

sT3 'e göre HÖS olan hastalardan 6 tanesinin kız, 7 tanesi erkek olarak değerlendirilmiş olup grupla aralarında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır( $p=0,695$ ).

rT3 'e göre HÖS olanların yaş ortanca değeri 4 (2,5- 8,5) , HÖS olmayanların yaş ortanca değeri 6 (3- 12) olarak bulundu.(şekil 13) Aralarında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur( $p=0,427$ ).

sT3' e göre HÖS olanların yaş ortanca değeri 4 (3- 11), HÖS olmayanların yaş ortanca değeri 6 (3-12) olarak bulundu.(şekil14) Aralarında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur( $p=0,647$ ).

HÖS olanların boy ortanca değeri 112 cm (87cm- 127cm) , HÖS olmayanların boy ortanca değeri 119 cm (91 cm-144 cm) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır( $p=0,484$ ).

HÖS olanların boy ortanca değeri 96 cm (90 cm-120 cm), HÖS olmayanların ortanca değeri 123 cm (92 cm-144 cm) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır( $p=0,238$ ).

HÖS olanların kilo ortanca değeri 18 kg (11,8 kg-25,5 kg) , HÖS olmayanların kilo ortanca değeri 20 kg (13 kg-38 kg) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır( $p=0,545$ ).

HÖS olanların kilolarının ortanca değeri 16 kg (13,1kg- 22 kg ) , HÖS olmayanların kilolarının ortanca değeri 21,5 kg (13 kg- 38 kg) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır( $p=0,396$ ).

HÖS olanların VKI ortanca değeri 15,5 (14,7-16,9), HÖS olmayanların VKI ortanca değeri 16,7 (14,8-18,9) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır( $p=0,474$ ).

HÖS olanların VKI ortanca değeri 16,4 (15,1-18,1) , HÖS olmayanların VKI ortanca değeri 16,3 ( 14,8-18,9) olup; aralarında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır(p=0,943).

rT3 'e göre HÖS olanların hemoglobin ortalaması  $10 \pm 1,75$  g/dl, HÖS olmayanların hemoglobin ortalaması  $10,3 \pm 1,69$  g/dl olarak bulundu. Aralarında hemoglobin ortalaması açısından istatikselsel olarak anlamlı bir fark yoktur(p=0,636).

sT3 e göre HÖS olanların hemoglobin ortalaması  $10,2 \pm 1,69$  g/dl g/dl, HÖS olmayanların hemoglobin ortalaması  $10,3 \pm 1,70$  g/dl olarak bulundu. Aralarında hemoglobin ortalaması açısından istatikselsel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır(p=0,894).

HÖS olanların trombosit sayılarının ortanca değeri 263 bin/mm<sup>3</sup> (73 bin/mm<sup>3</sup>-404bin/mm<sup>3</sup> ), HÖS olmayanların trombosit sayılarının ortanca değeri 272bin /mm<sup>3</sup> (164 bin/mm<sup>3</sup>- 397 bin/mm<sup>3</sup>) olup; aralarında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır(p=0,568).

HÖS olanların trombosit sayılarının ortanca değeri 263 bin/mm<sup>3</sup> (100 bin/mm<sup>3</sup>- 404 bin/mm<sup>3</sup>), HÖS olmayanların trombosit sayılarının ortanca değeri 272 bin /mm<sup>3</sup> ( 164 bin/mm<sup>3</sup>- 397 bin/mm<sup>3</sup>) olup; aralarında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır(p=0,720).

HÖS olanların lökosit sayısının ortanca değeri 8500/mm<sup>3</sup> (4470/mm<sup>3</sup>-9650/mm<sup>3</sup>), HÖS olmayanların lökosit sayısının ortanca değeri 7900 /mm<sup>3</sup> (4800/mm<sup>3</sup>- 12100/mm<sup>3</sup>) olup; aralarında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,915) .

HÖS olanların lökosit sayısının ortanca değeri 8500/mm<sup>3</sup> (4470/mm<sup>3</sup>-12800/mm<sup>3</sup>), HÖS olmayanların lökosit sayısının ortanca değeri 7900 /mm<sup>3</sup> (4900/mm<sup>3</sup>- 11700/mm<sup>3</sup>) olup; aralarında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,774).

HÖS olanların IL-6 ortanca değeri 4,9 pg/ml (3,66 pg/ml-5,86 pg/ml) , HÖS olmayanların IL-6 ortanca değeri 6 pg/ml (2,31 pg/ml – 11,5 pg/ml ) olup; aralarında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,283).

HÖS olanların IL-6 ortanca değeri 4,67 pg/ml (2,63 pg/ml- 5.94 pg/ml), HÖS olmayanların IL-6 ortanca değeri 6,09 pg/ml(2,51 pg/ml - 11,6 pg/ml ) olup; aralarında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,118).

HÖS olanların TNF- $\alpha$  ortanca değeri 69,3 pg/ml (0- 141 pg/ml) , HÖS olmayanların TNF- $\alpha$  ortanca değeri 20,8 pg/ml (0- 85 olup) ; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,394

HÖS olanların TNF- $\alpha$  ortanca değeri 69,3 pg/ml ( 15,7 pg/ml- 121,0 pg/ml), HÖS olmayanların TNF- $\alpha$  ortanca değeri 15,8 pg/ml ( 0- 85 pg/ml )olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,119).

HÖS olanların IL-1 $\beta$  ortanca değeri 8,9 pg/ml ( 7,94 pg/ml- 9,36 pg/ml), HÖS olmayanların IL-1 $\beta$  ortanca değeri 8,3 pg/ml ( 7,94 pg/ml -9,36 pg/ml ) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır(p=0,064

HÖS olanların IL-1 $\beta$  ortanca değeri 8,76 pg/ml ( 7,30 pg/ml- 10,45 pg/ml), HÖS olmayanların IL-1 $\beta$  ortanca değeri 8,4 pg/ml ( 6,83 pg/ml -9,42 pg/ml ) olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,071).

HÖS nun sitokinlerle olan ilişkisini , hem de HÖS nun hastalığın ciddiyeti ve prognozu ile olan ilişkisini tam olarak saptayamadık. Bununla birlikte çalıştığımız hasta grubunun kanser tanısını yeni almış vaklardan oluşması nedeniyle hastaların uzun süreli klinik takiplerinde yapılacak yeni çalışmalarla HÖS' nun hastalığın prognozunu kötüleştirdiği ve HÖS ün sitokinlerle olan ilişkisinin daha açık ortaya konabileceği sonucuna vardık.

## KAYNAKLAR

1. Wartofsky L, Burman KD. Alteration in thyroid function in patients with systemic illness: The "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
2. Chopra IJ. Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome, *Endocr in Pract* 1996; 2: 45-52.
3. Mohn A, Michele DS, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19: 70-73.
4. Seyhan EC, Altın S, Çetinkaya E, Timur S, Şimşek N. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda hasta ötiroid sendromu sıklığı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008; 56 2: 163-170
5. Günöz H. Tiroid bezi. *Pediatrici*, Neyzi O, Ertuğrul T, 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2002; 1229-1247.
6. Netter Frank H. insan anatomi atlası. İn.Cumhur M (eds). *Tiroid bezi anatomisi*, 6. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Yayınevi 2015 275.
7. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference range for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr* 1995; 126:122-7.
8. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, et al. Sick eutyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1860-6.
9. Costa A, Arisio R, Benedetto C, Bertino E, Fabris C, Giraudi G et al. Thyroid hormones in tissues from human embryos and fetuses. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 559-68.
10. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri Sayek İ (eds). *Temel Cerrahi*. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. 1523-1524

11. Fisher DA. Physiological variations in thyroid hormones; physiological and pathophysiological considerations. *Clinical Chemistry* 1996;42: 135-139.
12. De Felice M, Ovitt C, Biffali E, Rodriguez-Mallon A, Arra C, Anastassiadis K, Macchia PE, Mattei MG, Mariano A, Scholer H, Macchia V, Di Lauro R. A Mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nat Genet* 1998: 395-398.
13. Damante G. Thyroid defects due to Pax8 gene mutations. *Eur J Endocrinol* 1998: 139:563-566.
14. Burns TW, Carlson HE. *Fizyopatoloji*. 1.baskı, Türkiye Klinikleri Kitabevi, Ankara, 1992: 1092-1148.
15. Eroschenko VP. *Histoloji atlası*. İn. Demir R (eds). *Tiroid ve Paratiroid histolojisi* palme yayıncılık, 2014; 281.
16. <http://www.progressivemedicalcenter.com/thyroid-function-the-biochemistry-within/> 22 Mayıs 2017
17. Wiersinga WM, Lie KI, Touber JL. Thyroid hormones in acute myocardial infarction. *Clin Endocrinol*.1981;14,4:367-74
18. Bouknight AL. Thyroid physiology and thyroid function testing. *Otolaryng Clin N Am*. 2003; 36: 9-15.
19. Boelen A., Platvoet-Ter Schiphorst, M. C., and Wiersinga W. M. 1993 *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77, 1695–1699
20. Boelen A., Maas M A W., Lowik C. W. G. M., Platvoet M. C., and Wiersinga W. M. 1996 *Endocrinology* 137, 5250–5254
21. Behrman R.E., Kliegman R., Jenson H.B. *Disorders of the thyroid gland*. Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition W.B. Saunders Company, 2004; 550-553
22. Lamberg B. Iodine Deficiency Disorders And Endemic Goiter. *Eur J Clin Nutr*; 47: 1, 1993
23. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M ed. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 WHO Global Database on Anaemia*, 2008: 134-140



24. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M ed. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 WHO Global Database on Anaemia, 2008: 57-59
25. Kurtoğlu S. İyot Eksikliği Sorununun Değerlendirilmesi ve Cözüm Yolları. Türk Pediatri Arşivi 1997; 32: 4.
26. İşgor A. Tiroit fizyolojisi. İşgor A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapcılık; 2000. 69-122.
27. Verma IM, Stevenson JK, Schwarz EM, Van AD, Miyamoto S. Rel/NF-kappa B/kappa B family: intimate tales of association and dissociation, hypothyroidi. Genes Dev. 1995;9: 2723–2735
28. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, . Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood Sixth Edition, thyroid function tests ty 2003;409-417
29. [http://www.healyourselfathome.com/THYROID\\_DISORDERS/TH\\_production\\_in\\_detail](http://www.healyourselfathome.com/THYROID_DISORDERS/TH_production_in_detail). 22 Mayıs 2017
30. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference range for newer thyroid function tests in premature infants. J Pediatr 1995; 126:122-7.
31. Kahl S, Elsasser T. H, Blum J. W. Thyroid function test. Anim. Endocrinol. 2000 18,133–14
32. Behrman R.E., Kliegman R., Jenson H.B.: Disorders of the thyroid gland. Nelson Textbook of Pediatrics 17th editon W.B. Saunders Company, 2004; 550-553
33. Klein AH, et al: Developmental changes in pituitary-thyroid function in the human fetus and newborn. Early Human Dev 1982; 6:321
34. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. thyroid hormone, Saunders Elsevier, Philadelphia, 12th edition, 2011, chapter 10, 301-318.
35. Wu AHB. Tietz Clinical Guide To Laboratory Tests. Saunders Elsevier, Philadelphia, 4th ed., 2006, section II, p. 1040-1043.
36. Wu AHB. Tietz Clinical Guide To Laboratory Tests. Saunders Elsevier, Philadelphia, 4th edition, 2006, section II, p. 1050-1051.

37. Wheeler MH, Lazarus JH. Diseases of the Thyroid. London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras: Chapman and Hall Medical, 1994:107-115
38. McIver, B. and Gorman C. A. Thyroid 7, significance of serum hypothyroxinemia 1997: 125–132
39. Kaptein E. Thyroid Hormone Metabolism ,Hennemann, G., ed.pp. 1986:297–334, Marcel Dekker, New York
40. Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Bakker O, and Wiersinga WM. Thyroid hormone disfunctions J. Endocrinol. 1995:146, 475–483
41. Guerrero EB, Kramer DC, Schwinn DA: Effect of chronic and acute thyroid hormone reduction on perioperative outcome. Anesth Analg. 85;30-36,1997
42. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Angeli P, Plebani M, Gatta A. Nutritional and prognostic significance of serum hypothyroxinemia in hospitalized patients with liver cirrhosis. J Hepatol. 1998 Jan; 28,1:115-21.
43. Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, and Graeve L. Transplantation of thyroid glands Biochem. J. 1998:334, 297–314
44. Seyhan EC, Çetinkaya E, Altın S. ve ark. KOAH atağına bağlı solunum yetmezliği saptanan olgularda hasta ötiroid sendrom sıklığı. Akciğer 2006; 12: 73-8
45. Paulino AC. Relapsed Wilms tumor: is there a role for radiation therapy Am J Clin Oncol 2001; 24:408-13.
46. Gurney JG, Davis S, Severson RK, Fang JY, Ross JA, Robison LL. Trends in cancer incidence among children in the U.S. Cancer 1996; 78:532-41.
47. Neville HL, Ritchey ML. Wilms' tumor. Overview of National Wilms' Tumor Study Group results. UrolClin North Am 2000; 27: 435-42.
48. Lanzkowsky P. Non hodgkin lenfoma. manual of pediatric hematology and oncology, Elsevier NY 2005 453-491 491-512.

- 49.Lanzkowsky P. Non hodgkin lenfoma. manual of pediatric hematology and onkology, Elsevier NY 2005 491-512.
- 50.Stevens MCG. Rhabdomyosarcoma. In : Voute PA, Kalifa C, Barrett A (eds) (4 th ed) Cancer in children. Oxford University Press, New York, 1998: 193-213.
- 51.Philip T, Blay JY, Brunat-Mentigny M, et al.Osteosarcoma. Br J Cancer 2001; 84 Suppl 2:78-80.
- 52.Campanacci M. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor. In: Bone and Soft Tissue Tumors, 2nd ed. Campanacci M, editor. Wien, New York: Piccin Nuova Libreria Padova – Springer Verlag; 199:653–83.
- 53.Vikram B, Mishra UB, Strong EW, Manolatos S. Patterns of failure in carcinoma of nasopharynx: Failure at distant sites. Head Neck Surg 1986; 8,4: 276-9.
- 54 .Miralbell R, Bieri S, Huguenin P, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytology in pediatric medulloblastoma. Swiss Pediatric Oncology Group. Ann Oncol 1999;10:239-241.
- 55.Chopra IJ, Hershman JM, Pardridge WM, et al. Thyroid function in nonthyroidal illness. Ann Intern Med 1983; 98: 946-52.
- 56.Goichot B, Sapin R, Schlinger JL. Euthyroid sick syndrome: recent physiopathologic findings. Rev Med Interne 1998; 19: 640-8.
- 57.Kelly GS, Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. Altern Med Rev 2000; 5: 306-33
- 58.Kanmaz D, Esin Yentürk, Barış Yılmaz, Neziha Alkan, Esin Tuncay türk toraks dergisi 2011 12: 1-4
- 59.Pimentel RC, Cardoso GP, Escosteguy CC, Abreu LM. Thyroid hormone profile in acute coronary syndromes. Arq Bras Cardiol.2006 Dec;87,6:688-94
- 60.Wawrzynska L, Sokowicz A, Filipecki S. Euthyroid sick syndrome with respiratory failure. Pneumonol Alergol Pol 1996; 64: 193-9.

61. Tellini U, Pellizzari L, Pravadelli B. Euthyroid sick syndrome in elderly subjects with cancer. *Minerva Medica* 1999; 90: 111-21.
62. Patrick V, Perez C, Gerard S, et al. The "euthyroid sick syndrome" incidence, risk factors and prognostic value soon after allogeneic bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology* 1993; 85: 778-82.
63. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-34.
64. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, et al. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 160-6.
67. Pimentel RC, Cardoso GP, Escosteguy CC, Abreu LM. Thyroid hormone profile in acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87: 688-94.
68. Schulte C, Reinhardt W, Belen D, et al. Low T3-syndrome and nutritional status as prognostic factors in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 22: 1171-8.
69. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, et al. Nutritional and prognostic significance of serum hypothyroxinemia in hospitalized patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1998; 28: 115-21.
70. Karan MA, Azezli A, Erten N ve ark. Hasta ötiroid sendromunda tiroid hormon düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki. *Klinik Gelişim Dergisi* 1999; 9: 11-3.
71. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 25-32.
72. Bolen A, Platvoet-ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum T3 in nonthyroidal illness. *J Clin Endoc* 1993; 77: 1695-9.
73. Feelders RA, Swaak AJ, Romijn JA, et al. Characteristics of recovery from the euthyroid sick syndrome induced by tumor necrosis factor alpha in cancer patients. *Metabolism* 1999; 48: 324-29.

- 74.Zoccalli C.et all. Low triiodothyronine; a new facet of inflammation in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2005;16, 9 2789-2795.Enia G,Pannucio
- 75.Cutrupi S,Pizzini P,Trippepi G,subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis . Nephrol Dial Transplant 2007;22;538-544
- 76.Grivent M, Maestro S, Hernandez R, et al. Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation. Surgery 1998; 123: 560-70.



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANS	: 8-anilino-1-naftalin sülfonik asidin
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat ,
DIT	: Diiodotirozin
D1	: Deiyodinaz tip 1
D2	: Deiyodinaz tip 2
FSH	: Folikül stimulan hormon
HÖS	: Hasta ötiroid sendromu
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksid
IL -6	: İnterlökin 6
IL-1 β	: İnterlökin 1 beta
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LH	: Lüteinizan hormon
MIT	: Monoiodotirozin
NADPH	: Nikotinamidadenin- Ndinükleotid
PAX8	: Paired-Box-Protein 8
rT3	: Reverse Triiodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
sT3	: Serbest T3
T4	: Tiroksin, Tetraiodotironin
T3	: Triiodotironin
Tg	: Tioglobulin
TPO	: Tiroid peroksidaz
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
TBPA	: Tiroksin bağlayıcı bumin
TTR	: Transtiretin
TT3	: Total Tiroksin Triiodotironin
TT4	: Total Triiodotironin
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TTF1	: Tiroid transkripsiyon faktör-1
TTF2	: Tiroid transkripsiyon faktör-2

TRH : Tirotropin Salgılatıcı Hormon  
TBG : Tiroksin Bağlayıcı Globulin  
TBPA : Tiroksin bağlayıcı prealbumin



## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No
Şekil 1: Tiroid bezinin anatomisi .....	8
Şekil 2: Tiroid bezinin histolojik yapısı .....	11
Şekil 3: Hipotalamus-hypofiz- tiroid aksı .....	12
Şekil 4: Vücutta iyot mekanizması .....	16
Şekil 5: Tiroid hormonlarının biyokimyasal yapısı .....	17
Şekil 6: tiroid hormonunun deiyodinasyonu .....	18
Şekil 7: Olguların kanser evrelerinin karşılaştırılması .....	39
Şekil 8: rT3 temelli değerlendirmeye göre hastalıkların evrelerinin HÖS ile ilişkisi ..	40
Şekil 9: sT3 temelli değerlendirmeye göre hastalıkların evrelerinin HÖS ile ilişkisi	40
Şekil 10: rT3 temelli ve sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS oranları .....	41
Şekil 11: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayanların cinsiyet karşılatırılması .....	41
Şekil 12: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayanların cinsiyet karşılatırılması .....	42
Şekil 13: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olanların ve olmayanların yaşlarının karşılaştırılması .....	42
Şekil 14: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olanların ve olmayanların yaşlarının karşılaştırılması .....	43
Şekil 15: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların boylarının karşılaştırılması .....	43
Şekil 16: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların boylarının karşılaştırılması; .....	44
Şekil 17: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların kilolarının karşılaştırılması .....	44
Şekil 18: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların kilolarının karşılaştırılması .....	45
Şekil 19: rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların VKI karşılaştırılması .....	45
Şekil 20: sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların VKI karşılaştırılması .....	46



<b>Şekil 21:</b> rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayanların hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması .....	46
<b>Şekil 22:</b> sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayanların hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması .....	47
<b>Şekil 23:</b> rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların trombosit sayılarının karşılaştırılması .....	47
<b>Şekil 24:</b> sT3temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların trombosit sayılarının karşılaştırılması .....	48
<b>Şekil 25:</b> rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların lökosit sayılarının karşılaştırılması .....	48
<b>Şekil 26:</b> sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların lökosit sayılarının karşılaştırılması .....	49
<b>Şekil 27:</b> rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların IL-6 düzeyi karşılaştırılması .....	49
<b>Şekil 28:</b> sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların IL-6 düzeyi karşılaştırılması .....	50
<b>Şekil 29 :</b> rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların TNF- $\alpha$ düzeyi karşılaştırılması .....	50
<b>Şekil 30:</b> sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların TNF- $\alpha$ düzeyi karşılaştırılması .....	51
<b>Şekil 31:</b> rT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların IL-1 $\beta$ düzeyi karşılaştırılması .....	51
<b>Şekil 32:</b> sT3 temelli değerlendirmeye göre HÖS olan ve olmayan hastaların IL-1 $\beta$ düzeyi karşılaştırılması .....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> : Çocuklarda serum TSH normal düzeyleri.....	13
<b>Tablo 2</b> : Çocuklarda serum Total T3 normal düzeyleri.....	.21
<b>Tablo 3</b> : Çocuklarda serum Total T4 normal düzeyleri.....	22
<b>Tablo 4</b> : Çocuklarda sT4 ün normal düzeyi .....	22
<b>Tablo 5</b> : Çocuklarda sT3 ün normal düzeyi.....	24
<b>Tablo 6</b> : Olguların HÖS oranları, cinsiyetleri, albumin düzeyleri karşılaştırması .....	37
<b>Tablo 7</b> : Olguların kanser tiplerinin ve yüzdelerinin değerlendirilmesi: .....	38
<b>Tablo 8</b> : rT3 temmeli değerlendirmeye göre solid tümörler ve lenfomaların HÖS sıklığı açısından karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 9</b> : sT3 temmeli değerlendirmeye göre solid tümörler ve lenfomaların HÖS sıklığı açısından karşılaştırılması.....	39