T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÖTİROİD HASTA SENDROMU OLAN HASTALARDA TİROİD FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİMİN MORTALİTE ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre Hoca

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÖTİROİD HASTA SENDROMU OLAN HASTALARDA TİROİD FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİMİN MORTALİTE ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre Hoca

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Asistan doktor olarak geçirdiğim sürede bana ve diğer asistan doktor arkadaşlarıma her zaman yanımızda olduğunu hissettiren, bilimsel olarak bizi geliştirmek için elinden geleni yapan Sayın Doç. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu' ya,

Tıbbın bilimsel yönlerini bana öğreten, tez sürecimde bana büyük yardımları dokunan ve benden hiçbir desteği esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Süleyman Ahbab' a,

Benim için sadece kliniğimizde uzman doktor değil, istediğim zaman istediğim konuda birikimlerine başvurabileceğim kişiler olan Sayın Uzm. Dr. Mehmet Yamak, Uzm. Dr. Burcu Hacıoğlu, Uzm. Dr. Hamide Pişkinpaşa' ya,

Emekli olmaları nedeniyle şu anda kliniğimizde görev yapmayan, ancak bana kattıkları çok şey olan eski klinik şeflerimiz Sayın Prof. Dr. Mustafa Yenigün ve Sayın Uzm. Dr. Fuat Şar'a,

Arkadaşlıkları bana çok şey katan ve hayatımın geri kalanı için güzel anılar biriktirmemi sağlayan 5 Dahiliye Kliniği'ndeki asistan doktor arkadaşlarım ve eş kıdemlerime,

Asistan doktorluk sürem boyunca gösterdikleri yardımlar ve arkadaşlıkları için asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarından dolayı hemşire ve personellere,

Sadece eş olarak değil, en yakın arkadaşım olarak da her zaman yanımda olan ve eşim olmasından gurur duyduğum biricik eşim Serpil'e,

Bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatımın her döneminde yanımda olan annem Gısın, babam Vahit, kardeşim Elif ve diğer tüm aile bireylerime,

Ailemizin, hayatımızın bir parçası olan köpeğimiz, Odin'imize teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ…….. 2

2. GENEL BİLGİLER…….. 4

2.1 Tiroid bezi……..……..……... 4

2.1.1 Tiroid bezinin anatomisi.…… 4

2.1.2Tiroid bezinin embriyolojisi…….. 5

2.1.3Tiroid bezinin histolojisi.…… 6

2.1.4Tiroid aksı.……..... 7

2.1.5 Tiroid hormonlarının sentezi..... 9

2.1.6 Tiroid hormon sentezindeki diğer faktörler..... 11

2.1.7 İlaçlar ve serum tiroid hormon düzeylerine etkileri..... 12

2.1.8 Tiroid hormon taşınması ve metabolizması..... 13

2.1.9 Tiroid hormonlarının etki göstermesi..... 14

2.1.10 Tiroid testlerinin kullanımı ve değerlendirilmesi..... 15

2.2 Ötiroid hasta sendromu (ÖHS)..... 17

2.2.1 Ötiroid hasta sendromunun tanımı.……..…….. 17

2.2.2 Ötiroid hasta sendromunun ortaya çıktığı durumlar.…… 17

2.2.3 Ötiroid hasta sendromunda serum tiroid hormon düzeyleri..... 18

2.2.4 Ötiroid hasta sendromunun ayırıcı tanısı.……..... 20

2.2.5 Yoğun bakım hastalarında ÖHS……...……..... 21

2.2.6 Ötiroid hasta sendromunun takip ve tedavisi..... 22

2.2.7 ÖHS'deki hormon düzeyi değişikliklerinin prognoz ile ilişkisi…. 22

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... 24

3.1 Hasta seçimi ve laboratuar tetkikleri …….. 24

3.2 İstatistiksel analiz..…… 25

4. BULGULAR..... 26

5. TARTIŞMA..... 40

6. SONUÇ..... 44

7. ÖZET..... 45

8. KAYNAKLAR..... 47

9. ÖZGEÇMİŞ…….. 51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotalamo-hipofizer-tiroid (HHT) aksı, klasik bir endokrin feedback mekanizması tarafından kontrol edilir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipotalamutan salınır, bu da tiroid stimüle edici hormonu (TSH) salgılamak için anterior hipofizi uyarır. Sonrasında da TSH, tiroid bezini tiroid hormonlarının (T_3 ve T_4) salınması için stimüle eder (1,2). Serumdaki artan tiroid hormon düzeyleri ise negatif feedback mekanizmasıyla TSH salınımını inhibe eder.

Bununla birlikte, yapılan çalışmalar, bu hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını düzenleyen hormonların serum konsantrasyonlarının, sağlıklı insanlarda yukarıda anlatıldığı gibi bir uyum içerisinde düzenlenmesine rağmen, insan metabolizmasının nütrisyon durumuna ve inflamatuar uyaranlar dâhil olmak üzere çevresel faktörlere yanıt veya koruma mekanizması olarak değişken ve uyarlanabilir olabildiğini göstermiştir (3-5).

Ötiroid hasta sendromu (ÖHS), tiroid dışı hastalık sendromu veya düşük T_3 sendromu olarak da bilinir (6). Tiroid hastalığı olmaksızın oluşan tiroid hormon değişikliklerine verilen addır. T_3 düşüklüğü ile beraber tiroid dışı hastalık bulgularının eşlik ettiği, hipotalamo-hipofizer-tiroid (HPT) aksında fonksiyonel bir bozulma ile karakterize bir tablodur. Bu durumun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Düşük T_3 ve diğer hormon değişikliklerinin artmış doku katabolizmasına karşı bir savunma yanıtı olduğu da düşünülmektedir (7).

Hem insan hem de deneysel çalışmalar sonucu kritik durumlarda, hipotalamik ve periferik doku düzeyinde düşük tiroid hormon seviyesi oluşmasının kompansasyon yaratan bir sonuç olduğu düşünülmektedir. Kritik hastalıklarda, özellikle uzayan fazda TRH üretiminde azalmanın anahtar mekanizma olduğu düşünülmekle birlikte, ötiroid hasta sendromundakinet mekanizma halen bilinmemektedir (8). Ayrıca tiroid fonksiyonlarının hastalık seyrinde nasıl gittiğine dair bilgi eksikliği mevcuttur.

Ötiroid hasta sendromu tanısı koyulan hastaların tiroid hormon profilinin zamanla normalleşmesi iyi prognozla ilişkili iken bu profildeki bozulmanın miktarı ve süresindeki artışın mortaliteyi de doğru orantılı olarak artırdığı düşünülmektedir.

Tarafımızca planlanan çalışmada hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği'nde farklı klinik tanılar ile yatarak tedavi gören hastalarda serum sT_3, sT_4, TSH düzeylerinin inflamatuar belirteçlerle ilişkisini, hasta takiplerindeki seyrini ve bu hormon düzeylerindeki değişikliklerin mortalite üzerine olan etkisini değerlendirmek amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

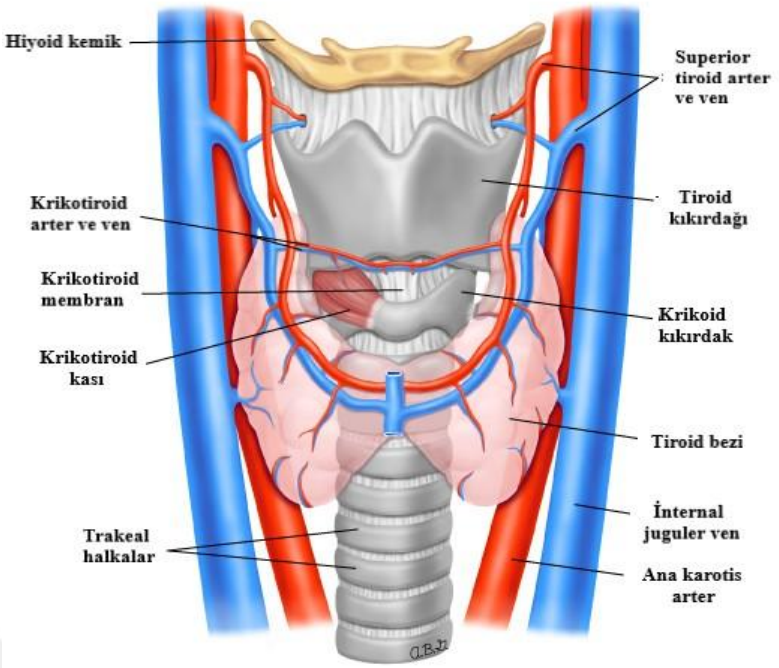
2.1 TİROİD BEZİ

2.1.1 Tiroid bezinin anatomisi:

Tiroid bezi, birbirine ortadan daha ince yapıdaki istmus adlı oluşum ile bağlı olan 2 lobdan oluşan, kırmızı-kahverengi renginde bir endokrin bezdir. Her bir tiroid lobu; üst, orta ve alt olmak üzere üç bölüme ayrılmaktadır. Bu lobların her birinin boyutları ortalama şu şekildedir: 4 cm uzunluk, 2 cm genişlik ve 1.5 cm derinlik.

Yerleşim olarak ise tiroid bezi, krikoid kıkırdak ile suprasternal çentik arasında, 5. servikal vertebra ile birinci torasik vertebra seviyeleri arasında ve trakeanın önünde bulunur. Bu iki tiroid lobunun arkasında ise toplam 4 adet paratiroid bezi bulunmaktadır. Rekürren laringeal sinir ise tiroid bezinin her iki lateral kenarını çaprazlar (9).

Normal bir erişkinde tiroid bezi, 10-20 gr ağırlığında, bol kanlanan (vücutta birim doku başına en çok kanlanan organlardan biridir) ve yumuşak kıvamda bir bezdir. Tiroid bezinin hacmi genellikle erkeklerde kadınlara oranla daha fazladır, yaş ve vücut ağırlığında artış ile hacim artmakta, artmış iyot alımı ile azalmaktadır (10).



Şekil-1: Tiroid bezi ve çevre dokuların anatomisi (http://www.uptodate.az)

2.1.2 Tiroid bezinin embriyolojisi:

Tiroid bezi, endokrin bezler arasında ilk oluşan bezdir ve gestasyonun üçüncü haftasında, primitif farenks tabanının median yüzündeki endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile gelişmeye başlar. Bu ilk gelişim bölgesi tuberkulum impar ve kopula isimli iki adet önemli yapının arasındadır ve foramen çekum olarak adlandırılır (9).

Tiroid bezinin ilk yapısı orta hatta basit bir epitel kalınlaşması olarak görülmeye başlar ve gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Bu divertikül başlangıçta gelişmekte olan miyokardial hücrelere bitişiktir. Gelişim süresince bu median divertikül miyokard hücrelerini takip ederek kaudal olarak yer değiştirmeye başlar. Gelişmekte olan bez, önce içi boş bir haldeyken yavaşça bezin içi dolmaya başlar ve dördüncü faringeal poşun ventral kısmından lateral tiroid lobları gelişir, bez iki loblu bir hal alır. Bu iki loblu tiroid bezi, tiroglossal kanalın bir parçası olarak foramen çekumdan dilin tabanına, boynun ön kısmında trakeanın önündeki normal konumuna doğru inerek gestasyonun yaklaşık olarak 50. gününde buraya yerleşir.

Tamamlanan bu yer değiştirme, nadir olarak görülen dilin tabanında ektopik tiroid dokusu bulunması (lingual tiroid) ve doğumsal boyun kisti türlerinden olan tiroglossal duktus kisti patolojilerini açıklamaktadır. Bazı kişilerde tiroglossal kanal artığı olarak persistan piramidal lob adı verilen lob, iki tiroid lobundan ayrı olarak, istmus üzerinden yukarıya doğru çıkan şekilde görülebilir ve piramidal lob Graves Hastalığı, Otoimmün Tiroidit gibi tiroid bezini diffüz büyütebilen hastalıklarda palpe edilebilir. Yapılan kadavra çalışmalarında piramidal lobun görülme oranının %55 olduğu gösterilmiştir (12).

Tiroid bezi gelişimi, çeşitli transkripsiyon faktörlerinin koordineli ekspresyonu ile düzenlenir. Tiroid transkripsiyon faktörü (TTF) -1, TTF-2 ve eşleştirilmiş homeobox-8 (PAX8) seçici olarak tiroid bezinde sentezlenir. Bu faktörler birlikte, tiroid hücre gelişimini ve tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO), sodyum iyodür simporter (Na + / I-, NIS) taşıyıcı proteini ve tiroid uyarıcı hormon reseptörü (TSH-R) gibi tiroidespesifikproteinlere ait genlerin uyarılmasını düzenlerler. Gelişimsel transkripsiyon faktörlerindeki veya hedef aldıkları genlerdeki mutasyonlar, tiroid agenezisi veya dishormonogenezisinin nadir olarak görülen nedenleridir.

Ultimobrankiyal cisim isimli geçici embriyonik oluşumdaki nöral krest hücreleri, kalsiyum seviyesini düşürücü bir hormon olan kalsitoninin tiroid bezinde üretimini sağlayan nöroendokrin parafoliküler C hücrelerini meydana getirir. Kalsitoninin sağlıklı insanlardaki kalsiyum metabolizmasında küçük bir rolü olmasına ve parafoliküler C hücreleri tiroid dokusunun yalnızca yaklaşık %0.1'ini oluşturmasına rağmen, bu hücreler, multisentrik hiperplaziye uğrayarak tiroid medüller kanseri gelişimine yol açabilmeleri nedeniyle önemli hücrelerdir (13).

2.1.3 Tiroid bezinin histolojisi:

Mikroskobik olarak tiroid, ince yapıdaki fibröz septumlarla lobüllere ayrılır. Bu lobüller ise, her biri kolloid ile dolu bir lümeni çevreleyen, tirosit olarak adlandırılan tek katlı foliküler hücrelerden oluşan küresel yaklaşık 20-40 adet folikülden oluşur. Foliküler hücrelerin çekirdekleri yuvarlak ve santral yerleşimlidir. Sitoplazmada mitokondri, endoplazik retikulum ve ribozomlar bulunmaktadır. Apekste ise golgi cisimciği, tiroglobulin içeren küçük granüller, bol miktarda lizozom ve fagozom bulunur. Ayrıca apekste hücre

membranı luminal yüzeydeki mikrovilluslara doğru kıvrım yapmıştır. Bu mikrovilluslar, tiroid hormon sentez ve salınımında rol oynamaktadır.

Foliküler hücre lümenindeki kolloid yapının büyük bir kısmını tiroid hormonlarının protein öncülü olan tiroglobulin oluşturmaktadır. Tiroid folliküler hücreleri polarize haldedir; bazolateral yüzey kan dolaşımını karşılarken, apikal yüzey folikül lümenine bakar.Tiroid hormonu ihtiyacı, foliküler hücrelerin bazolateral yüzeyi üzerinde bulunan kendi reseptörüne bağlanan tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından düzenlenir (14).Bez stimüle edildiğinde, bu foliküler hücreler küçülerek kolumnar hücre halini alır ve lümendeki kolloid sıvı miktarı azalır. Bez süprese edildiğinde ise, foliküler hücreler büyür, düzleşir ve lümeni kolloid sıvı ile dolar. Foliküler hücreler gestasyonun 29. gününde tiroglobulin oluşturma kapasitesine erişirler ancak tiroid hormon sentezine başlamaları gestasyonun 11. haftasını bulur.

2.1.4 Tiroid aksı:

Tiroid aksı, iki yolla düzenlenmektedir:

1) Tiroid biyosentezi ve tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) hormonlarının salgılanmasının tirotropin (tiroid uyarıcı hormon [TSH]) tarafından düzenlenmesi.

2) Beslenme, hormonal faktörler ve hastalık ile ilişkili durumlar ile T_4'ün T_3'e ekstratiroidal dönüşümünün düzenlenmesi. (Bu faktörlerin etkileri farklı dokularda değişik şekillerde ortaya çıkar.)

TRH, tripeptid yapıda (piroglutil-histidil-prolinamid) bir hormondur. Hormon, beş adet TRH kopyası içeren proTRH isimli, 26 kDa kütleli bir öncü protein şeklinde salgılanır. TRH, hipotalamus boyunca dağılmış durumdadır, ancak en yüksek seviyeleri medial eminens ve paraventriküler çekirdeklerdedir. Ayrıca merkezi sinir sisteminde, hipofiz bezinde, gastrointestinal kanalda, pankreatik adacıklarda ve üreme yollarında da az miktarlarda TRH bulunur. ProTRH molekülünün mRNA'sının üretimi ve paraventriküler çekirdekteki translasyonu, hipotiroidizm ile artar ve T_4 veya T_3'ün lokal veya sistemik etkisi ile azalır (15). TRH vücutta çok hızlı bir şekilde metabolize edilir, plazma yarı ömrü yaklaşık üç dakikadır.

Anterior hipofiz bezindeki tirotrop hücrelerin reseptörlerinin TRH tarafından uyarılması ile salgılanan TSH, tiroid aksının kontrolünde önemli bir rol oynar ve tiroid hormon durumunun en yararlı fizyolojik belirteci olarak görev yapar. TSH, 211 aminoasit içeren alfa ve beta alt birimlerinden oluşan, yaklaşık %15 oranında karbonhidrat ihtiva eden, 31 kilodalton (kDa) kütleli heterodimerik bir glikoproteindir (16). α (alfa) alt birimi, diğer glikoprotein yapıdaki hormonlar (luteinize edici hormon [LH], folikül stimüle edici hormon [FSH], insan koryonik gonadotropini [hCG]) için ortak iken, β (beta) alt birimi TSH'a özgüdür ve hormonun spesifik bağlanma özellikleri ile biyolojik aktivitesinden sorumludur. Normal tiroid fonksiyonlarına sahip insanlarda TSH sekresyonu 75-150 mU / gün (15-30 mcg / gün, 0,5-1 nmol / gün) arasında değişmektedir.

Tiroid aksı, endokrinolojik feedback döngülerinin klasik bir örneğidir. Hipotalamustan salgılanan TRH, hücre içi kalsiyumun mobilizasyonunu uyaran fosfolipaz C-fosfoinositid yolağının reseptör aracılı aktivasyonu ile sonrasında tiroid bezinde tiroid hormon sentez ve sekresyonunu aktive edecek olan TSH salgılanmasını uyarır. TSH'ın karbonhidrat modifikasyonunun kapsamı ve yapısı da tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) stimülasyonu ile düzenlenir ve bu, hormonun biyolojik aktivitesini etkiler. Tiroid hormonları ise, TRH ve TSH üretimini inhibe etmek için ağırlıklı olarak tiroid hormonu reseptörü β2 (TRβ2) yoluyla negatif feedback yoluyla etki ederler. Bu akstaki "ayar noktası" TSH hormonudur. TRH, TSH sentezi ve sekresyonunun başlıca pozitif düzenleyicisidir. Pik (tepe) TSH sekresyonu, eksojen TRH' nin uygulanmasından yaklaşık 15 dakika sonra meydana gelir.

Dopamin, glukokortikoidler ve somatostatinin TSH salgılanmasını baskılamasının yanında, bu ajanlar farmakolojik dozlarda uygulandığında genelde önemli bir fizyolojik etkiye neden olmazlar. Etki oluştuğunda ise bu durum genellikle az miktarda ve geçici olarak meydana gelir.

Azalmış tiroid hormon seviyeleri, bazal TSH üretimini ve TSH'nin TRH aracılı stimülasyonunu arttırır. Yüksek tiroid hormon seviyeleri, hızla ve doğrudan TSH gen ekspresyon sekresyonunu baskılamakta ve TSH'nin TRH tarafından stimülasyonunu inhibe etmektedir. Bu düzenleme mekanizması, tiroid hormonlarının TSH üretiminin baskın düzenleyicisi olduğunu göstermektedir.

Diğer hipofiz hormonları gibi, TSH da pulsatil bir şekilde salınır ve diürnal (günlük) bir ritm gösterir; en yüksek seviyelere gece saatlerinde ulaşır (gün içine göre yaklaşık %50-100 daha fazla). Bununla birlikte, bu TSH dalgalanmaları kısmen diğer hipofiz hormonlarının düzeylerindeki dalgalanmalara göre daha az seviyededir, çünkü TSH nispeten uzun bir plazma yarı ömrüne sahiptir (50 dk). Sonuç olarak, TSH düzeyinin tek başına ölçümü dolaşım seviyesini değerlendirmek için yeterlidir.

TSH, oldukça hassas ve özgül olan immünoradyometrik analizler kullanılarak ölçülür. Bu analizler normal ve baskılanmış TSH değerleri arasında kolayca ayrım yapar. Bu nedenle, hem hipertiroidizm (düşük TSH) hem de hipotiroidizm (yüksek TSH) tanısı için TSH düzeyi kullanılabilir.

2.1.5 Tiroid hormonlarının sentezi:

Tiroid hormonları, büyük iyodinize bir glikoprotein olan ve tirositlerin endoplazmik retikulumundan sentezlenen tiroglobulinden (Tg) köken alır. Tiroid folikülüne sekrete edildikten sonra Tg, bir eter bağı yoluyla bağlanan tirosin kalıntıları üzerinde iyodinlenir. Tg'nin tiroid foliküler hücresine geri alınması, proteolize ve yeni sentezlenen T_4 ve T_3'ün salınmasına öncüllük eder.

İyot alımı tiroid hormon sentezinde kritik bir ilk adımdır. İyot içeren besinler(deniz mahsülleri, iyotlu tuz, süt ürünleri ve bazı sebzeler) ile alınıp gastrointestinal sistemden emilen iyot, serum proteinlerine, özellikle albümine bağlanır. Bağlı halde olmayan iyot ise idrarla atılır. Tiroid bezi iyotu dolaşımdan yüksek oranda içerisine alır. Örneğin, radyoaktif işaretlenmiş iyotun (örn., I_{123}) % 10-25'i, 24 saat boyunca normal tiroid bezi tarafından alınır; bu değer Graves hastalığında% 70–90'a çıkabilir.

İyotun tiroid bezi tarafından tutulmasına, tiroid folliküler hücrelerin bazolateral membranında bulunan sodyum iyodür simporter(NIS) isimli intrensek transmembran taşıyıcı protein aracılık eder (17). NIS en çok tiroid bezinde bulunmakla birlikte, az miktarda tükürük bezleri, laktasyon dönemindeki meme dokusu ve plasentada da bulunur.

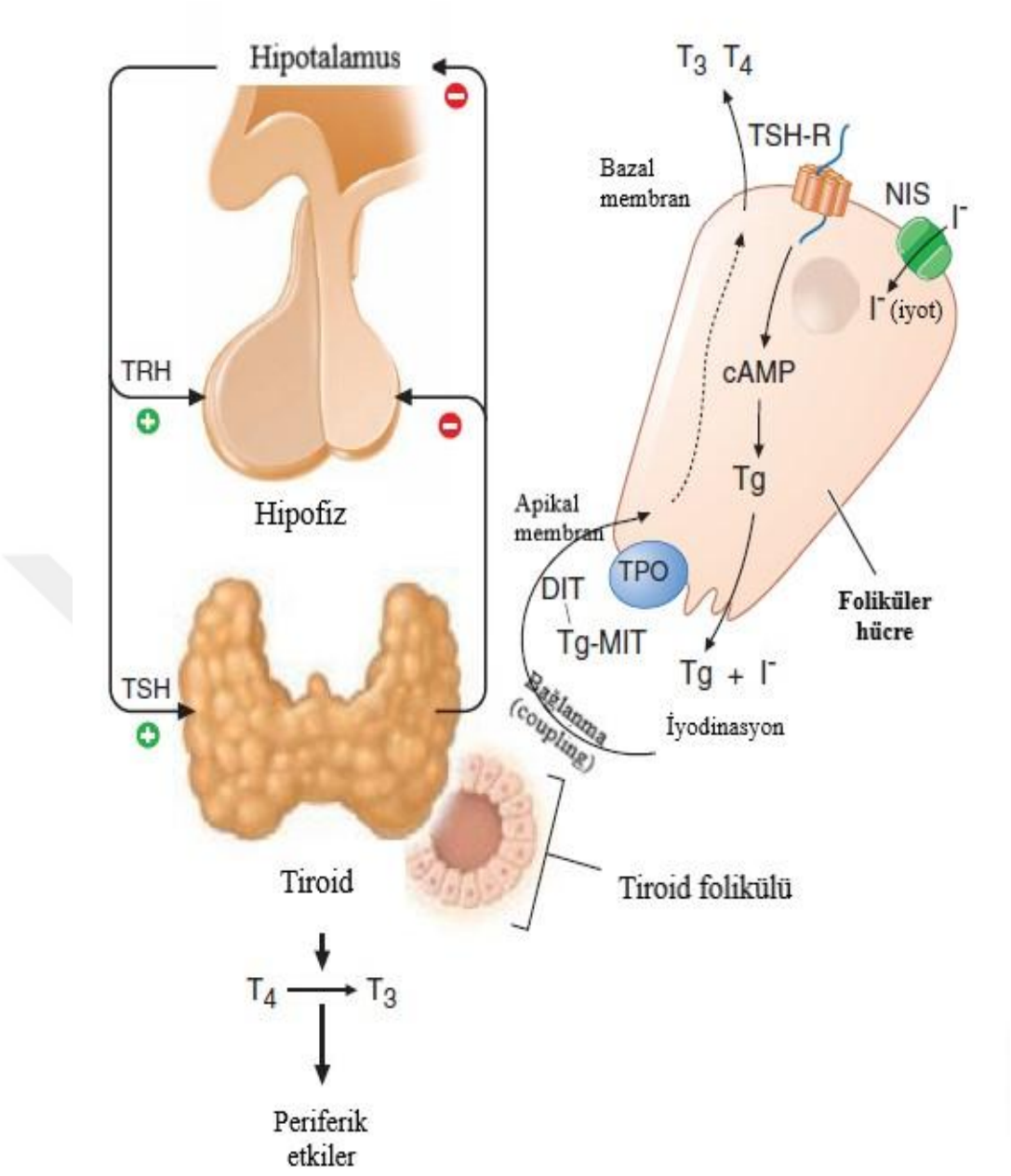
İyot taşınma mekanizması, diyetle iyot alımındaki değişikliklere göre adaptasyona izin verecek şekilde çok iyi düzenlenmiştir. Düşük iyot seviyeleri NIS miktarını artırır ve iyot alımını hızlandırırken, yüksek iyot seviyeleri NIS ekspresyonunu ve iyot alımını baskılar.

Tiroid bezindeki NIS'nin selektif ekspresyonu, hipertiroidi hastalarını taramada izotopik yöntemlerden faydalanmayı, hipertiroidizmin tedavisini ve tiroid kanserinin diğer organlar üzerinde önemli etkilere neden olmadan iyot radyoizotopları ile ablasyonunu sağlar. NIS geninin mutasyonu konjenital hipotiroidinin nadir bir nedenidir, bu da bu taşıyıcı proteinin tiroid hormon sentezinde önemini vurgulayan bir göstergedir.

Bir başka iyot taşıyıcısı olan pendrin, tiroid hücrelerinin apikal yüzeyinde yer alır ve lümene doğru iyot akışına aracılık eder. Pendrin geninin mutasyonu, iyotun taşınmasının ve organifikasyonun defektif olmasına neden olur. Bunun sonucunda da guatr ve sensorinöral sağırlık ile karakterize bir bozukluk olan Pendred Sendromu gelişir (19).

İyot, tiroid bezi içine girdikten sonra, foliküler hücrelerin apikal membranına nakledilir, burada tiroid peroksidaz (TPO) ile ikili oksidaz (DUOX) ve DUOX olgunlaşma faktörü (DUOXA) tarafından üretilen hidrojen peroksitten oluşan bir organifikasyon reaksiyonunda oksitlenir (20). Reaktif iyot atomu, 2769 aminoasitten oluşan büyük (660 kDa) dimerik bir protein olan ve daha çok tiroid follikül lümeninde bulunan Tg içindeki seçilmiş tirozil kalıntılarına eklenir. Tg içindeki iyodotirosinler daha sonra TPO tarafından da katalizlenen bir reaksiyonda bir eter bağı yoluyla birleştirilir. Bu reaksiyon ileiyodotirosinlerde bulunan iyot atomlarının sayısına bağlı olarak tiroksin(T_4) veya triiyodotironin (T_3) üretilebilir.

Birleştirmeden sonra Tg, proteoliz reaksiyonuyla T_4 ve T_3'ü serbest bırakmak için tiroid hücresindeki lizozomlara geri alınır. Birleştirilmemiş mono- ve diiodotirozinler (MIT, DIT), dehalojenaz adlı enzim tarafından deiyonize edilir, böylelikle tiroid hormonlarının yapısına katılmayan herhangi bir iyot geri dönüştürülmüş olur. Normal çalışan bir tiroid bezinde bir günde 80-100 μg T_4 ve 30-40μg T_3 üretilir (21).



Şekil-2: Tiroid hormon sentezi ve tiroid aksı (Hasrrison's Principles of Internal Medicine-19th edition)

2.1.6 Tiroid hormon sentezindeki diğer faktörler:

Her ne kadar TSH, tiroid bezinin büyüme ve fonksiyonunun baskın hormonal regülatörü olsa da, çoğunluka tiroid bezinde lokal olarak üretilen çeşitli büyüme faktörleri de tiroid hormon sentezini etkiler. Bunlar; insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I), epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü β (TGF-β), endotelinler ve çeşitli sitokinlerdir (22). Bu faktörlerin kantitatif rolleri iyi anlaşılmamıştır, ancak bunlar seçilmiş

hastalık durumlarında önemlidir. Örneğin akromegalide, artan büyüme hormonu ile IGF-I seviyeleri guatra ve multinodüler guatra (MNG) yatkınlıkla ilişkilidir. Otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili olarak üretilen belirli sitokinler ve interlökinler (İL'ler) tiroid büyümesini indüklerken, diğerleri apoptozise yol açar.

İyot eksikliği tiroid bezine kan akışını ve NIS'ın çalışmasını artırarak daha verimli iyot kullanımını uyarır. Aşırı iyot alımı ise geçici olarak tiroidin iyot organifikasyonunu inhibe eder. Bu inhibisyon Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinir. Normal tiroid fonksiyonlarına sahip bireylerde, bez bu inhibitör etkiden kaçar ve iyot organifikasyonu devam eder. Ancak altta yatan otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda, yüksek iyot miktarının baskılayıcı etkisi devam edebilir.

2.1.7 İlaçlar ve serum tiroid hormon düzeylerine etkileri:

Hastanede yatan hastalara sıklıkla tiroid fonksiyonunda veya tiroid fonksiyon testlerinde önemli etkileri olan ilaçlar verilmektedir. Dopamin, dobutamin, glukokortikoidler, furosemid, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), heparin, antikonvülsanlar, metformin ve tiroksin bağlayıcı globülini (TBG) etkileyen ilaçlar, çoğu zaman tam olarak anlaşılmayan çok karmaşık yollarla tiroid fonksiyon testlerini değiştirebilir (22).

Etki mekanizması	İlaçlar
T4→T3 dönüşümünün inhibisyonu	Amiodaron Glukokortikoidler Kolesistografi için iyotlu kontrast ajanlar Propranolol Propiltiourasil
TSH salınım baskılanması	Dopamin Dobutamin Glukokortikoidler Oktreotid
T4 klirensinde artma	Fenitoin Karbamazepin Rifampin Fenobarbital

Tablo-1: İlaçlar ve tiroid hormonlarına etkileri (TEMD, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu – 2017)

2.1.8 Tiroid hormon taşınması ve metabolizması:

Dolaşımdaki tiroid hormonları, % 99'dan fazla oranda üç farklı sınıf plazma proteinine bağlı olarak bulunur. Bunlardan tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) ana taşıyıcı protein olarak işlev görür. Tiroksin bağlayıcı prealbumin (transtretin) ve albümin ise kanda T_4 ve T_3 transportuna daha az katkıda bulunur. Ayrıca lipoproteinlerin (daha çok apoprotein A1) de tiroid hormon taşınmasında görev aldığı bilinmektedir. Gebelik, östrojenlerin farmakolojik dozlarına maruziyet, hepatit, ailesel TBG fazlalığı ve 5 fluorouracil, tamoksifen, metadon gibi bazı ilaçlar TBG seviyelerini artırabilir. Bunun tersine, sistemik hastalık, ağır karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom ve androjenler, glukokortikoidler, yavaş salınan nikotinik asit gibi tedaviler ile azalmış TBG seviyeleri ortaya çıkabilir.

TBG' nin T_4'e afinitesi T_3'e olan afinitesinden daha fazladır. Total T_4 ve T_3 seviyeleri, TBG' deki değişikliklerle yükselip düşerken, serbest T_4 ve T_3 seviyeleri ve tiroid hormonlarının metabolize olma oranı sabit kalır. Ayrıca hasta ötiroid hasta sendromunda olduğu gibi, akut hastalık durumlarında kan dolaşımında bulunan faktörlerin de tiroid hormonlarını TBG' den ayırabildiği gösterilmiştir (24).

T_3'ün reseptör bağlanması ve biyolojik aktivitesi, T_4'ünkinden sekiz kat daha büyüktür. Hedef dokularda bulunan T_3'ün% 80'inden fazlası T_4'ten elde edilirken bu etki, hem T_4'ü T_3'e dönüştüren hem de biyolojik olarak inaktif T_3'ü eski haline çeviren deiyodinaz enzimleri ile elde edilir.

Daha çok tiroid, karaciğer ve böbreklerde bulunan Tip 1 deiyodinaz, T_4 için nispeten düşük bir afiniteye sahiptir. Tip 2 deiyodinaz ise T_4 için daha yüksek bir afiniteye sahiptir ve başlıca hipofiz bezi, beyin, kahverengi yağ dokusu, cilt, plasenta ve tiroid bezinde bulunur. Tip 2 deiyodinaz aktivitesi tiroid hormonları tarafından düzenlenir (25). Hipotiroidizm enzimi indükler, bu da beyin ve hipofiz bezi gibi dokularda $T_4 \rightarrow T_3$ dönüşümünün artmasına neden olur. Enzim aktivitesi, dolayısıyla da $T_4 \rightarrow T_3$ dönüşümü, açlık, sistemik hastalık veya akut travma, oral kontrast ajanları ve çeşitli ilaçlar (örn. propiltiyourasil, propranolol, amiodaron, glukokortikoidler) ile inhibe olur. Tip 3 deiyodinaz T_4 ve T_3'ü inaktive eder ve hasta ötiroid sendromu da dâhil olmak üzere en önemli reverse T_3 (rT_3) kaynağıdır. Bu enzim insan plasentasında eksprese edilir, merkezi sinir sisteminin glial hücrelerinde bulunabilir ancak

sağlıklı bireylerde genellikle aktif değildir. Özellikle hipoperfüzyon ile seyreden hasta ötiroid sendromunda, tip 3 deiyodinaz kas ve karaciğer gibi dokularda aktive olur.

2.1.9 Tiroid hormonlarının etki göstermesi:

Dolaşımdaki tiroid hormonları, hücrelere pasif difüzyon yoluyla veya monokarboksilat taşıyıcı 8 (MCT8), MCT10 ve organik anyon taşıyıcı polipeptid 1C1 gibi spesifik taşıyıcılar yoluyla girer. Hücrelere girdikten sonra, tiroid hormonları esas olarak nükleer reseptörler aracılığıyla etki gösterirler (26). Ancak aynı zamanda mitokondriyal enzimatik tepkileri uyaran nongenomik etkilere de sahiptirler ve doğrudan kan damarları ile kalbi integrin reseptörleri aracılığıyla etkileyebilirler.

Tiroid hormonları, nükleer reseptör süper ailesinin üyeleri olan ve tiroid hormonları ile ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenleyen α ve β nükleer tiroid hormon reseptörlerine (TR) yüksek afinite ile bağlanır (27). Hem TRα hem de TRβ çoğu dokuda eksprese edilir, ancak bunların nispi ekspresyon seviyeleri organlar arasında değişir. TRα özellikle beyin, böbrekler, gonadlar, kas ve kalpte bol miktarda bulunurken, TRβ ekspresyonu hipofiz ve karaciğerde daha fazladır. Her iki reseptör, kendine has izoformlar oluşturmak için değişken olarak sonlanır. Amino terminali ile sonlanan TR-2 izoformu, hipotalamus ve hipofizde seçici olarak eksprese edilir, burada tiroid aksının geri bildiriminin kontrolünde bir rol oynar. TRα2 izoformu ise, tiroid hormonunun bağlanmasını engelleyen bir karboksi terminali içerir; bu özellik ile diğer tiroid hormon reseptör izoformlarının etkisini de bloke edebilir.

Ligand bağlanma alanlarındaki yapısal farklılıklar, reseptör seçici agonistleri veya antagonistleri geliştirme potansiyeli yaratmaktadır ve bunlar günümüzde halen araştırılmaktadır. T_3, T_4'ten 10–15 kat daha fazla afinite ile reseptörlere bağlanır ve bu, T_3'ün daha potent olmasını açıklamaktadır.T_4, T_3'ten daha fazla miktarda üretilmesine rağmen, reseptörler esas olarak T_3 ile bağlanmış ve dolu haldedir. Bu, periferal dokularla $T_4 \rightarrow T_3$ dönüşümünü, plazmada daha büyük oranda T_3 biyoyararlanımını ve T_3 için reseptörlerin daha büyük afinitesini yansıtan bir durumdur. Tiroid hormon reseptörlerine bağlandıktan sonra, tiroid hormonu, alıcı transkripsiyon faktörleri ile etkileşimlerini değiştiren reseptörlerde yapısal değişikliklere neden olur. Tiroid hormonunun bağlanamadığı durumlarda, aporeseptörler gen transkripsiyonunu inhibe eden represör proteinlerine bağlanır. Hormonun bağlanması ko-represörleri ayrıştırır ve transkripsiyonu arttıran ko-aktivatörlerin

aktivasyonuna izin verir. TR ve süpresörlerin etkileşimlerinin keşfedilmesi, tiroid hormon reseptörlerinin hormon bağlanmadığı durumlarda gen ekspresyonunu durdurmasını açıklamaktadır.

Sonuç olarak, hormon eksikliğinin gen ekspresyonu üzerinde çok önemli bir etkisi vardır. Çünkü hormon azlığı, hormona bağlı stimülasyonda azalmanın yanı sıra gen üzerinde de süpresyona neden olur. Bu kavram, farelerde tiroid hormon reseptör genlerinde dışarıdan etki ile yapılan delesyon sonucunda hormon eksikliğinden daha az belirgin olan fenotipik etki gelişmesi bulgusuyla desteklenmiştir.

2.1.10 Tiroid testlerinin kullanımı ve değerlendirilmesi:

TSH düzeyi primer tiroid bezi disfonksiyonunun duyarlı bir göstergesidir. Mevcut TSH testleri, tiroid hormon eksikliği ve fazlalığının tüm yaygın nedenlerinin doğru bir şekilde tespit edilmesine olanak sağlar. Nitekim subklinik hipotiroidizm ve subklinik tirotoksikoz olarak adlandırılan koşullar altında tiroid hormon seviyeleri normal referans aralıklarındayken, TSH seviyeleri anormal hale gelir. Primer tiroid bezi disfonksiyonu olan çoğu hastada, tek bir TSH seviyesinin ölçümü tiroid statüsünün doğru bir şekilde sınıflandırılmasına izin verir. TSH düzeyi ölçümündeki kısıtlamalar, TSH aracılı sekonder tiroid disfonksiyonu, T_3'ün veya TSH'nin kendisinin biyolojik aktivitesinin azalması, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının geçici dengesizliği veya TSH immünoassay ölçüm yöntemini etkileyen analitik problemler olması gibi durumlarda ortaya çıkar.

T_4 ve T_3 düzeylerinin ölçümü, anormal bir TSH düzeyinin önemini doğrular, tiroid disfonksiyonunun şiddetini tanımlar ve altta yatan nedene yönelik bir ipucu verir. Total T_4 ve T_3 seviyelerini ölçen analizler doğru olsa da, sonuçları her bir hormonun plazma proteinine bağlı ve serbest fraksiyonları arasında ayrım yapmaz. Sonuç olarak, TBG'nin (ve daha az yaygın olarak transtiretin ile albüminin) konjenital ve edinilmiş düzensizlikleri, total tiroid hormon düzeylerini değil, serbest T_4 ve T_3 seviyelerini değiştirebilir. Bu koşullar TSH'de bir uyumsuzluk belirtilmemişse veya bu altta yatan durumlardan birinden şüphelenilmedikçe anormal tiroid fonksiyonu olarak yanlış teşhis edilebilir.

Serbest T_4 ve T_3 seviyelerini tahmin etmek için çeşitli yöntemler vardır. Serbest T_4 ve serbest T_3 immüno-analizleri bu amaç için yaygın olarak kullanılır ve östrojen kaynaklı TBG fazlalığı gibi plazma protein seviyelerini değiştiren ortak koşullarda güvenilir sonuçlar verir.

Tiroid otoantikor titrelerinin ölçümü tiroid disfonksiyonunun değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Antitiroid peroksidaz (Anti TPO) ve antitiroglobulin (Anti Tg) antikor titreleri, otoimmün tiroidit tanısını doğrulayabilir. Graves hastalığını değerlendirmek için tiroid stimüle edici immünoglobulin aktivite seviyeleri ölçülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) subakut tiroidit tanısında yardımcı olabilir. Serum tiroglobulin ve kalsitonin düzeyleri, sırasıyla diferansiye ve medüller tiroid kanserleri nedeniyle tedavi edilen hastaların takiplerinde tümör belirteçleri olarak kullanılır.

Sonuç olarak tiroid fonksiyon testleri, tiroid disfonksiyonunu taramak, hipotiroidili hastalarda levotiroksin tedavisinin yeterliliğini değerlendirmek ve hipertiroidizm tedavisini takip etmek gibi çeşitli klinik durumlarda kullanılmaktadır. "Tiroid disfonksiyonunu tarama", bilinen tiroid hastalığı olmayan ancak tiroid hastalığı olduğundan şüphelenilen hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin ölçümünü ifade eder. Genellikle ilk tarama testi olarak serum tiroid stimüle edici hormon (TSH) kullanılır ve aşağıdaki gibi yorumlanır:

- Serum TSH normal ise – Ek incelemeye gerek yok,

- Serum TSH yüksek ise – Hipotiroidinin derecesini belirlemek amacıyla serbest tiroksin (sT_4) de bakılmalı,

- Serum TSH düşük ise – Hipertiroidinin derecesini belirlemek amacıyla serbest tiroksin (sT_4) ve serbest triiyodotironin (sT_3) de bakılmalı (28).

Ayrıca bu durumlara ek olarak hipotalamo-hipofizer aksta bir patoloji düşünülüyorsa veya TSH daha önce normal saptanmış bile olsa klinik olarak hipo-hipertiroididen şüpheleniliyorsa taramada TSH ile birlikte sT_4 de istenebilir.

2.2 ÖTİROİD HASTA SENDROMU:

2.2.1 Ötiroid hasta sendromunun tanımı

Sistemik hastalık ve streste değişen tiroid fonksiyon parametrelerinin değerlendirilmesi karmaşıktır çünkü bu durumlarda Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının tüm seviyelerinde değişiklikler meydana gelir. İlk olarak 1970'lerde tanımlanan ve düşük T_3 sendromu veya nontiroidal hastalık sendromu olarak da bilinen "ötiroid hasta sendromu", gerçek bir sendrom olarak değerlendirilmemektedir, ancak çeşitli klinik durumlarda tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikleri yansıtmaktadır (29,31).

Akut, şiddetli ve/veya kritik herhangi bir hastalık, altta yatan tiroid hastalığının yokluğunda dolaşımdaki TSH veya tiroid hormon düzeylerinin anormalliklerine neden olarak, bu ölçümleri yanıltıcı hale getirebilir. Bu hormonal değişikliklerin ana nedeni, hastalık seyrinde vücutta IL-6 gibi inflamatuar sitokinlerin salınmasıdır (32,33). Bu nedenle, tiroid bozukluğundan şüphelenilmedikçe, akut hastalığı olanlarda tiroid fonksiyonunun rutin testlerinden kaçınılmalıdır.

Kritik hastalıktan kastedilen, vital organ fonksiyonlarının medikal desteğe bağımlı hâle geldiği durumlardır. Akut - kronik fazları bulunmaktadır ve bu fazlarda metabolik ve endokrinolojik durum farklı yönlerde değişimler göstermektedir. Erken dönemde glukoz, yağ asitleri ve aminoasitlerin kullanımı, özellikle immün sistem ve beyin gibi vital organlarda artsa da ilerleyen dönemlerde yeterli beslenmeye rağmen dokulardan protein kaçağının önüne geçilememektedir. Artan katabolizmaya yanıt olarak aktif tiroid hormon değerinin düştüğü düşünülmektedir.

2.2.2 Ötiroid hasta sendromunun ortaya çıktığı durumlar:

Ötiroid hasta sendromuna yol açabilecek tiroid dışı akut ve kronik hastalıklara birçok durum örnek olabilir. Ateşli hastalıklar, travmalar (özellikle cerrahi travma), geçirilmiş cerrahi işlem, anestezi uygulaması, beslenme bozuklukları (açlık, karbonhidrattan fakir beslenme, anoreksia nervosa), yüksek doz kortikosteroid verilmesi, yoğun bakımda yatış, ağır stres hali, psikiyatrik hastalıklar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, kontrolsüz ve

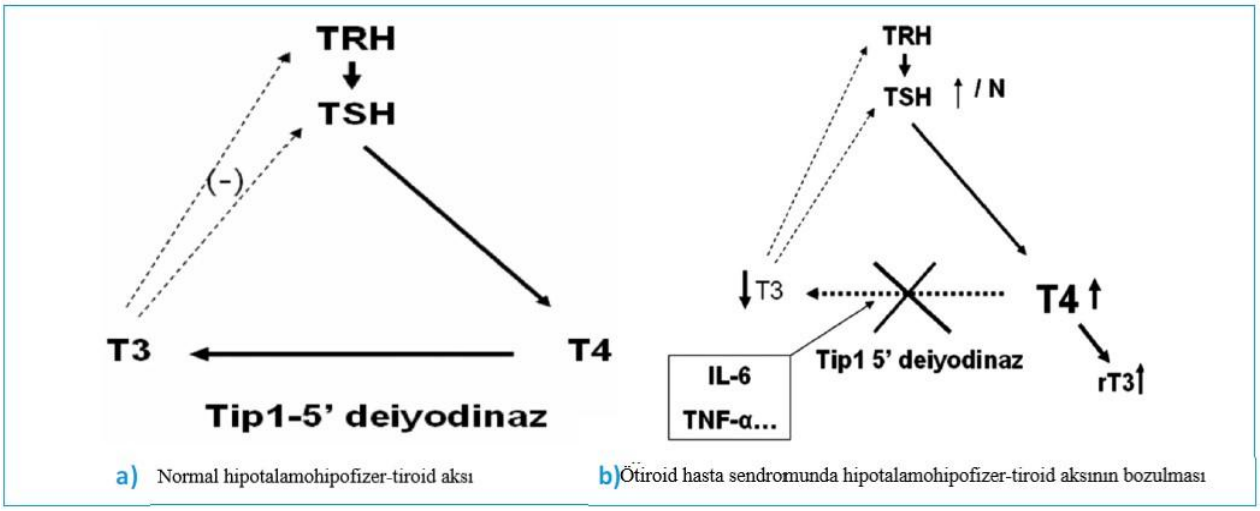
komplikasyonlu diyabet, miyokard infarktüsü ve akut solunum yetersizliği bu durumlardan bazılarıdır (34).

2.2.3 Ötiroid hasta sendromunda serum tiroid hormon düzeyleri

Ötiroid hasta sendromunda en sık görülen hormon paterni, normal TSH, normal veya hafif düşük T_4 düzeylerinin yanı sıra total ve serbest T_3 hormon seviyelerinde azalma, reverse T_3 (rT_3) miktarında artmadır. Bu nedenle bu sendroma düşük T_3 sendromu da denilmektedir. Bu tipik hormon paterni ciddi akut hastalığı olup hastanede yatan hastaların (çoğunluğu yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere) %75 kadarında görülebilmektedir (6).

T_3'teki düşüşün miktarı, hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. T_4'ün T_3'e periferal 5 ′ (dış halka) deiyodinasyonu yoluyla dönüşümü bozulur ve bu durum, reverse T_3 (rT_3) miktarında artışa yol açar. Kritik hastalarda T_3 sentezinde azalmayla sonuçlanan 5'monodeiyodinaz aktivitesinde düşüşe yol açan mekanizmalar arasında, serbest yağ asitleri gibi dolaşımdaki deiyodinaz aktivitesinin inhibitörleri, TNF, IL-6 ve IF-α gibi sitokinler sayılabilir (35,36). Ayrıca ötiroid hasta sendromunda hastalar genellikle katabolik süreçte ve negatif enerji dengesi içindedir. Bu da mortalite oranındaki artışı açıklayan nedenlerden biri olarak düşünülmektedir.

Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ötiroid hasta sendromunda bozulmuştur. Dolaşımdaki tiroid hormonlarına azalmış hipofizer yanıt izlenir. Düşük T_3 ve T_4'e rağmen düşük veya normal TSH, hipotalamik ve hipofizer geri beslemede ve fonksiyonda bozulmayı işaret eder. Bu da muhtemelen kritik hastalıklar seyrinde salgılanan glukokortikoidler ve sitokinler aracılığı ile gerçekleşmektedir.



Şekil-3: Normal ve ötiroid hasta sendromlu kişilerde hipotalamo-hipofizer-tiroid akslarının karşılaştırması (TEMD, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu – 2017)

Herhangi bir ciddi hastalık tiroid hormon düzeylerinde değişikliklere neden olabilir, ancak bazı hastalıklar belirgin bir anormallik paterni sergiler.

Akut karaciğer hastalığının başlangıç döneminde, TBG salınımına bağlı olarak total T_3 ve T_4 düzeylerinin artışı, sT_3 düzeyinin ise azalışı görülmektedir. Total tiroid hormon seviyeleri, karaciğer yetmezliğine ilerleyişle birlikte normalleşebilir. Toplumdan kazanılmış pnömoni vakalarında ise genel olarak tipik ötiroid hasta sendromu tiroid hormon paterni izlenir (düşük sT_3, artmış rT_3). Akut kardiyak hastalıklarda (akut myokard infarktüsü, akut kalp yetmezliği vb.) gelişen ötiroid hasta sendromunda, genellikle sT_3, sT_4 ve TSH düzeylerinin hepsi birden düşük, rT_3 düzeyi ise klasik olarak yüksek izlenir. Akut gelişen psikiyatrik hastalıklara sahip hastaların % 5-30'unda, genellikle normal T_3 seviyesi ile birlikte total ve serbest T_4 düzeylerinde geçici bir artış görülür. Bu hastalarda TSH değerleri geçici olarak düşük, normal veya yüksek olabilir. HIV enfeksiyonunun erken aşamasında, kilo kaybı olsa bile T_3 ve T_4 seviyeleri yükselir. T_3 seviyeleri AIDS'e ilerlemeyle düşer, ancak TSH genellikle normal kalır. Renal hastalığa sıklıkla düşük T_3 konsantrasyonları eşlik eder, ancak rT_3' ün karaciğere alımını arttıran bilinmeyen bir faktöre bağlı olarak daha çok artmış değil, normal rT_3 seviyeleri görülür (37-38).

Deneysel çalışmalarda, beyinde ve özellikle hipotalamusta Tip-2 deiyodinaz (5 monodeiyodinaz: D2) aktivitesinde artma T_3 üretiminde artmaya ve TSH'de anormal

baskılanmaya yol açmaktadır. rT_3, 5′ deiyodinasyon ile metabolize olduğundan, ayrıca vücuttan temizlenmesi de azalır. rT_3 düzeyindeki artışın temel nedeni, artan üretimden ziyade azalmış dokulardan temizlenmedir. Hipoksi ve iskeminin de bu durumu tetiklediği düşünülmektedir.

Ayrıca T_4, bazı durumlarda hormonal olarak inaktif olan T_3 sülfata da reversibl olarak metabolize edilir. Genellikle bu düşük T_3 durumunun adaptif olduğu kabul edilir, çünkü aç kalan ve kritik hastalığı olmayan bireylerde de T_3 düşüşü indüklenebilmektedir. Bu nedenlerle, T_3 düzeyindeki düşüşün aç kalanlarda veya kritik hastalığı olanlarda katabolizmayı sınırlayan koruyucu bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.

Çok ciddi düzeyde veya uzamış hastalığı olan hastalarda total T_4 ve T_3 seviyelerinde dramatik bir düşüş görülebilir (düşük T_4 sendromu) (39-40). T_4 seviyesindeki düşüş genelde T_3 düzeyindeki hızlı düşüşün aksine 24-48 saatte gerçekleşir. Doku perfüzyonu azalmasıyla birlikte, tip 3 deiyodinazın kas ve karaciğer ekspresyonu hızlanmış T_4 ve T_3 metabolizmasına yol açar. T_4 seviyelerindeki düşüşte bir diğer önemli faktör de TBG' ye bağlanmasıdır. Kritik hastalık durumunda total T_4 düştüğü hâlde, sT_4 hastalık uzamadığı ve ilerleyici olmadığı sürece normal aralıkta kalabilir. Uzamış hastalık durumunda hipotalamo-hipofizer süpresyon izlenir. TSH ve T_4 üretiminde azalma olur ve sT_4 düzeyinde de düşme görülebilir.

TSH düzeylerindeki dalgalanmalar, hastalarda tiroid fonksiyonunun yorumlanmasında zorluklar yaratmaktadır. Özellikle dopamin veya glukokortikoid tedavisi verilmekte olup kritik hastalığı olan hastalarda TSH seviyeleri <0.1 mIU/L, ötiroid hasta sendromu iyileşme evresi boyunca ise TSH > 20 mIU/L olabilir. Hastaların %10' unda görülen subnormal TSH ve %5' inde görülen artmış TSH düzeylerinin altında yatan kesin mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Bu durumlara IL-12 ve IL-18 dâhil olmak üzere bazı sitokinlerin salınmasının neden olduğu düşünülmektedir.

2.2.4 Ötiroid hasta sendromunun ayırıcı tanısı:

Ötiroid Hasta Sendromu tanısının koyulmasında bazı zorluklar mevcuttur. Hastanın özgeçmiş bilgileri sınırlı olabilir ve hastalar sıklıkla multipl metabolik bozukluklara sahiptir. Tanı koyarken yararlı olabilecek özellikler arasında tiroid hastalığı ve tiroid fonksiyon testleri ile ilgili özgeçmiş, hastanın akut hastalığının şiddeti ve seyrinin değerlendirilmesi, tiroid

fonksiyonunu veya tiroid hormon seviyelerini etkileyebilecek ilaçların kullanımının değerlendirilmesi, serbest tiroid hormonları ve TSH ile birlikte rT_3 ölçümleri yer almaktadır (41).

Bilinen bir hipotalamo-hipofizer hastalığı olmayan birinde ötiroid hasta sendromunu sekonder hipotiroididen ayırt etmek için; normal veya yüksek kortizol, gonadotropin ve normal prolaktin serum düzeyi gibi ön hipofiz hormonlarının değerlendirilmesinden yararlanılabilir. Ötiroid hasta sendromu tanısında genellikle akut ciddi hastalığın klinik olarak düzelmesi sonrasında tiroid hormon düzeylerinde de düzelme görülmesi belirleyicidir.

2.2.5 Yoğun bakım hastalarında ötiroid hasta sendromu:

Yoğun bakım ünitesinde yatan ve nörolojik problemleri olan hastalarda hipotermi, bradikardi, respiratuvar asidoz ve plevral efüzyon gibi klinik olarak hipotiroidiyi düşündüren bulgular ile santral hipotiroidi düşünülse bile ötiroid hasta sendromunun da ayırıcı tanıda akılda bulundurulması gerekir (42-43).

Yoğun bakım hastalarında saptanan ötiroid hasta sendromunun da aynı diğer hastalarda olduğu gibi mortalite/survi oranında artış için belirleyici faktörlerden biri olduğu akıldan çıkarılmamalı, gerek görülmesi veya tiroid hormon bozukluğundan şüphelenilmesi halinde sT_3 dâhil tiroid hormon testleri istenmeli ve sonuçlar değerlendirilerek tanı koyulmalıdır.

		Primer hipotiroidi	Santral hipotiroidi	Ötiroid hasta sendromu
sT4		↓	↓	normal / ↓
sT3		↓ / normal	↓ / normal	↓
rT3		↓ / normal	↓ / normal	↑ / normal
TSH	Tek ölçüm	↑	↓ / normal/hafif yüksek	normal
	Pulsatil salınım	↑	↓	↓

Tablo-2: Ötiroid hasta sendromu ayırıcı tanısında tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi (TEMD, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu – 2017)

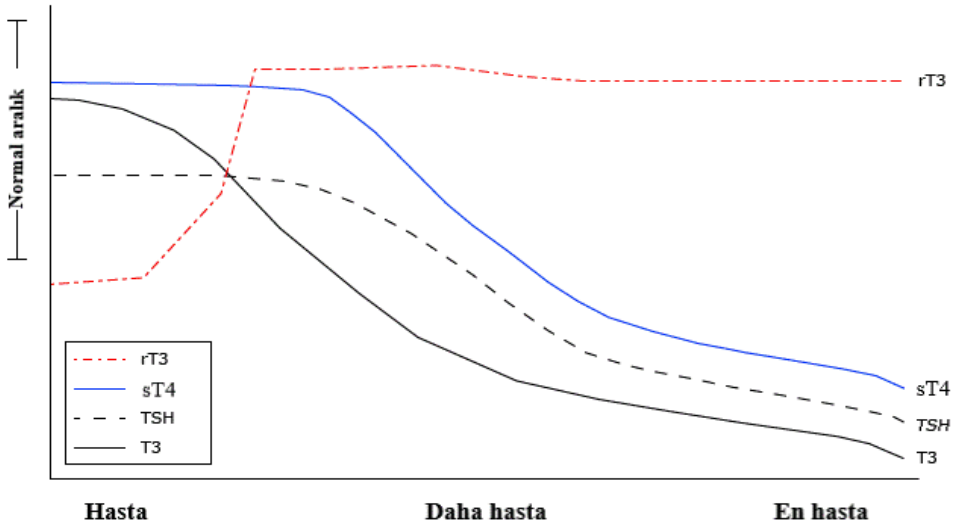
2.2.6 Ötiroid hasta sendromunun takip ve tedavisi:

Ötiroid hasta sendromunun tiroid hormonu (T_4 ve / veya T_3) ile tedavisi tartışmalıdır. Hayvan deneyleri ve bazı klinik deneyimler, kardiyopulmoner bypass durumunda T_3 replasmanının faydalı olduğunu gösterse de klinik çalışmalar bunu doğrulamamaktadır (44). Mevcut bilgiler ışığında hipotiroidiyi düşündüren özgeçmiş veya klinik kanıt olmadığı sürece, tiroid hormonu vermeden, hastalığın iyileşmesi sırasında hastanın tiroid fonksiyon testlerini izleme ve altta yatan hastalığın düzelmesinden sonra tiroid fonksiyon testlerinin yenilenmesi önerilmektedir (45,46).

2.2.7 Ötiroid hasta sendromundaki hormon düzeyi değişikliklerinin prognoz ile ilişkisi:

Tiroid fonksiyon anormallikleri, akut hastalığın geliştiği ilk saatler içinde ortaya çıkabilir ve bu değişikliklerin miktarı, hastalık şiddetiyle orantılı olmakla birlikte, en düşük T_3 düzeyleri düşük sağkalım ile ilişkilidir. Her ne kadar yapılan bazı çalışmalarda serum T_4'ün 4 mg / dL' den az olduğu durumlarda ölüm olasılığının yaklaşık % 50 ve serum T_4'ün 2 mg / dL' nin altında olduğu durumlarda ise ölüm olasılığının yaklaşık % 80 olduğu sonucuna varıldıysa da, başka bir takım çalışmalarda T_4 düzeyindeki artışın da mortalite ile ilişkisi olabileceği gösterilmiştir (47,48).

Ayrıca yapılan başka çalışmalarda saptanan veriler, düşük T_3, artmış rT_3 düzeyleri ile azalmış T_3 / rT_3 oranının sağkalımın bağımsız belirleyicileri olduğunu düşündürmektedir (49,50). Kritik hastalıklar seyrinde gelişen TSH düzeylerinde değişikliklerin mortaliteyle net bir ilişkisi olduğuna dair ise yeterli kanıtlar bulunmamaktadır (51).



Şekil-4: Ötiroid hasta sendromunda tiroid fonksiyon testleri (https://pbrainmd.wordpress.com)

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Hasta seçimi ve laboratuvar tetkikleri:

Bu retrospektif kohort çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin verilerini kullanmıştır. Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Kurumsal Değerlendirme Kurulu tarafından gözden geçirilmiş ve onaylanmıştır (Ref No 540 / 04.10.2017). Çalışma, iyi klinik uygulamalar ve Helsinki bildirgesi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Kliniğimizde yatan hastalardan yatış esnasında hasta onamları alınmaktadır. Çalışmada kullanılan demografik bilgiler, tıbbi öykü, hastaların başvuru esnasındaki vital bulguları, tanı koydurucu laboratuar tetkiklerini içeren bilgiler Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin elektronik hastane bilgi işletim sisteminden elde edilmiştir. 10 - 12 saat açlık sonrası alınan kan örneklerinde tam kan sayımı, sedimentasyon ve üre, kreatinin, açlık glukozu, lipid profili, aspartat ve alanin aminotransferaz, tiroid hormonları, total protein, albümin, c-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri gibi biyokimyasal parametreler analiz edildi. Kan örnekleri hastalardan, hastaneye yatışın ilk günü ve ilaç tedavisi başlanmadan önce alındı.

Hastaneye yatmadan önce tiroid fonksiyon bozukluğu nedeniyle tedavi gören hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dâhil edilen hastalar arasında tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü yoktu. Tüm katılımcılar için tiroid fonksiyon testleri ve biyokimyasal parametreler gönderildi. Ötiroid hasta sendromu; sT_3düzeyi düşük(<2.5 pg / mL) ve TSH düzeyi normal aralıkta (0.38-5.33 mIU / L) olan hastalarda bulunan durum olarak tanımlandı.

1 Ocak-30 Haziran 2014 tarihleri arasında kliniğimize yatırılan 1292 hastayı içeren retrospektif kohort çalışma yürütüldü. 104 adet tekrarlayan yatışı olanhasta ve eksik verileri bulunan 24 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastalar hastane veri tabanına göre Haziran 2017'ye kadar üç yıl boyunca birincil sonlanım noktası olarak tüm nedenlere bağlı mortalite kabul edilerek takip edildi. Son çalışma popülasyonu medyan 36 aylık(min: 1 – maks: 41) ortalama takip süresi olan 1164 (571 erkek ve 593 kadın) hastayı içermekteydi. 3 yıllık takip sırasında yapılan kontrollerinde 183 hastanın sT3, 351 hastanın sT4 ve 405 hastanın TSH sonuçlarına ulaşıldı.

3.2 İstatistiksel Analiz:

Hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği'nde 01.01.2014 ile 30.06.2014 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüş hastalar, tüm klinik ve laboratuvar verileri ile değerlendirildi. Takip verileri hastanemiz bilgi işlem sistemi HBYS'den alınacak. Mortalite bilgileri de hastane bilgi işlem sistemi ile elde edildi. Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows 16.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmalarında normal dağılım olan sayısal veriler student t test ile değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann Witnwy u testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları, normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova, sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. İki sayısal veriyi karşılaştırmak için Pearson Spearman korelasyon testi kullanıldı. Çalışmada hastaların hastaneye yatış tarihinden mortaliteye kadar geçen süre (ay olarak) yaşam süresi olarak alındı. Son hasta alımından 3 yıl sonra HBYS sisteminden mortalite ve yaşayan hastalarla ilgili bilgiler belirlendi ve veriler ışığında regresyon analizi ve suveyans analizi yapıldı. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Son çalışma popülasyonu medyan 36 aylık (min: 1 – maks: 41) ortalama takip süresi olan 1164 (571 erkek ve 593 kadın) hastayı içermekteydi. Ortalama yaş 65.61 ± 17.50 (erkekler için 63.26 ± 18.10, kadınlar için 67.87 ± 16.70). Takip sürecinde 561 hasta ex olurken; yaşayan hasta sayısı 603 idi. Mortalite gelişen hastalarda CRP, sedimentasyon, ferritin gibi pozitif akut faz reaktanları yüksekken, albumin (negatif akut faz reaktanı) ve sT_3 düzeyleri düşüktü ve bu biyokimyasal değerlerdeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). (tablo 1).

Tablo 1: Yatış sırasındaki demografik ve laboratuvar bulgularının mortalite ile ilişkisi (N: 1164 vaka).

	Yaşayan	**Ex olan**	**P**
Cinsiyet (K/E)	320/283	273/288	0.133
Yaş (65 üstü)	%37.6	%62.4	**< 0.001**
CRP (mg/L)	52.0 ± 77.0	80.9 ± 80.2	**< 0.001**
Sedimentasyon (mm/st)	39.5 ± 30.4	46.3 ± 32.6	**< 0.001**
Ferritin (ng/mL)	178.1 ± 278.3	316.4 ± 422.4	**<0.001**
LDH (U/L)	276.34 ± 285.5	324.1 ± 245.4	**0.002**
Albümin (g/dL)	3.5 ± 0.6	3.0 ± 0.6	**< 0.001**
Glukoz (mg/dl)	128.9 ± 75	128.1 ± 85	0.866
Kreatinin (mg/dl)	1.3 ± 1.4	1.7 ± 1.7	**<0.001**
Hemoglobin (g/dl)	11.0 ± 2.5	10.3 ± 2.2	**<0.001**
Lökosit (mm^3/uL)	8964 ± 13334	10828 ± 15702	**0.029**
Trombosit (mm^3/uL)	249495 ± 111993	238221 ± 128100	0.110
sT_3 (pg/mL)	2.63 ± 0.6	2.27 ± 0.5	**<0.001**
sT_4 (ng/dL)	1.06 ± 0.3	1.15 ± 0.3	**0.001**
TSH (mIU/L)	1.89 ± 2.8	1.82 ± 2.4	0.646
sT_3/sT_4	2.65 ± 0.9	2.10 ± 0.7	**<0.001**
Kronik böbrek hastalığı (n:267)	%41.9	%58.1	**<0.001**
Malignite (n:170)	%22.4	%77.6	**<0.001**
Kardiyak hastalık (n:496)	%44.8	%55.2	**<0.001**
Nörolojik hastalık (n:161)	%30.4	%69.6	**<0.001**

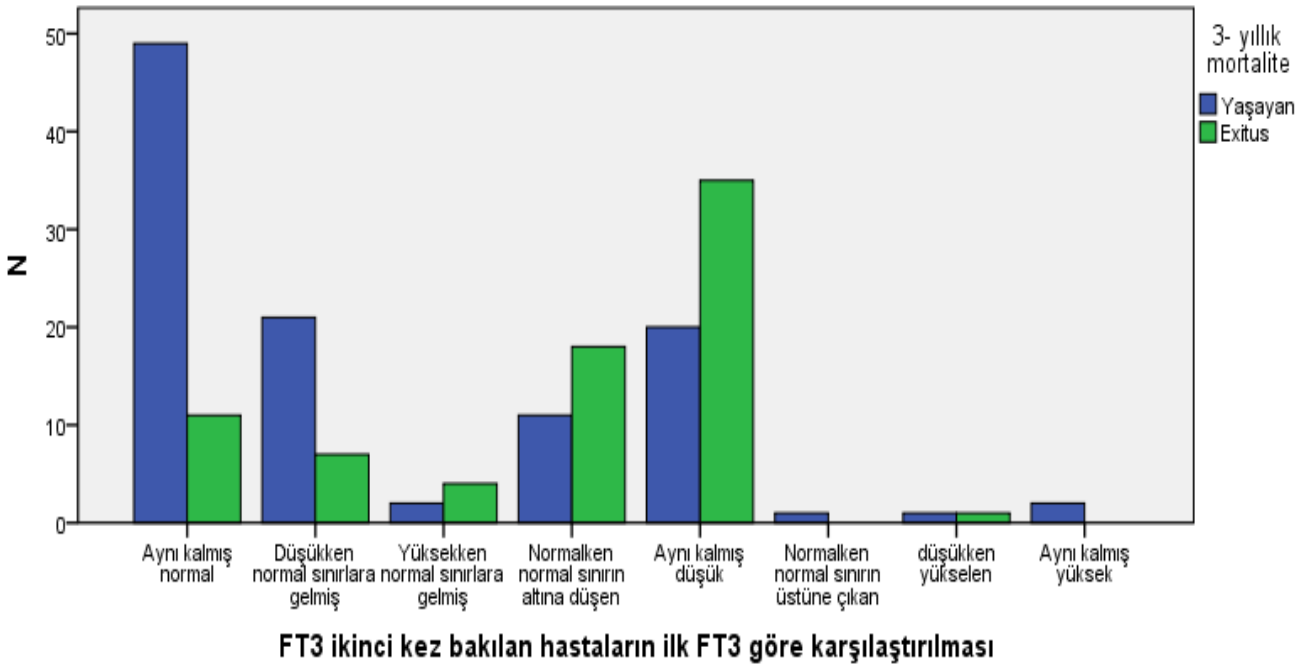
Tablo 2: 2. Kez TSH bakılan hastaların dağılımı (N:405).

	Yaşayan	**Ex olan**	**P**
Cinsiyet (K/E)	164/113	57/71	**0,006**
Yaş (65 üstü)	58,86±17,0	70,93±13,5	**<0,001**
CRP (mg/L)	47,22±71,6	63,43±71,6	**0,035**
Sedimentasyon (mm/st)	40±30	48±31	**0,012**
Ferritin (ng/mL)	148,76±224,4	299,20±408,74	**<0,001**
LDH (U/L)	250,88±136,3	275,37±126,19	0,086
Albümin (g/dL)	3,54±0,5	3,15±0,6	**<0,001**
Glukoz (mg/dl)	136,34±75,5	130,65±92,0	0,527
Kreatinin (mg/dl)	1,22±1,3	1,70±1,9	**0,012**
Hemoglobin (g/dl)	11,18±2,5	10,33±2,2	**<0,001**
Lökosit (mm_3/uL)	8567±4265	10176±7032	**<0,001**
Trombosit (mm^3/uL)	250305±106707	238342±129707	0,176
sT_3 (pg/mL) (Yaşayan:107 / Ex:76)	2,80±0,6	2,29±0,6	**<0,001**
sT_4 (ng/dL) (Yaşayan: 233 / Ex: 118)	0,96±0,2	1,05±0,3	**0,005**
TSH (mIU/L)	2,19±2,6	2,53±5,4	0,382
sT_3 / sT_4 (Yaşayan: 103 / Ex: 74)	3,02±0,8	2,34±0,9	**<0,001**
Kronik böbrek hastalığı (n:78)	46 (%16,6)	32 (%25,0)	**0,046**
Malignite (n:41)	16 (%5,8)	25 (%19,5)	**<0,001**
Kardiyak hastalık (n:166)	98 (%35,4)	68 (%53,1)	**0,001**
Nörolojik hastalık (n:46)	20 (%7,2)	26 (%20,3)	**<0,001**

Tablo 3: sT_3 değişimi-mortalite ilişkisi (p<0,001).

		3-yıllık mortalite	
		Yaşayan	**Ex olan**
sT_3 değişimi	Aynı kalmış normal N(%)	49 (45,8%)	11 (14,5%)
	Düşükken normal sınırlara gelmiş	21 (19,6%)	7 (9,2%)
	Yüksekken normal sınırlara gelmiş	2 (1,9%)	4 (5,3%)
	Normalken normal sınırın altına düşen	11 (10,3%)	18 (23,7%)
	Aynı kalmış düşük	20(18,7%)	35(46,1%)
	Normalken normal sınırın üstüne çıkan	1(0,9%)	0(0,0%)
	Düşükken yükselen	1(0,9%)	1(1,3%)
	Aynı kalmış yüksek	2(1,9%)	0(0,0%)
Total		107(100,0%)	76(100,0%)

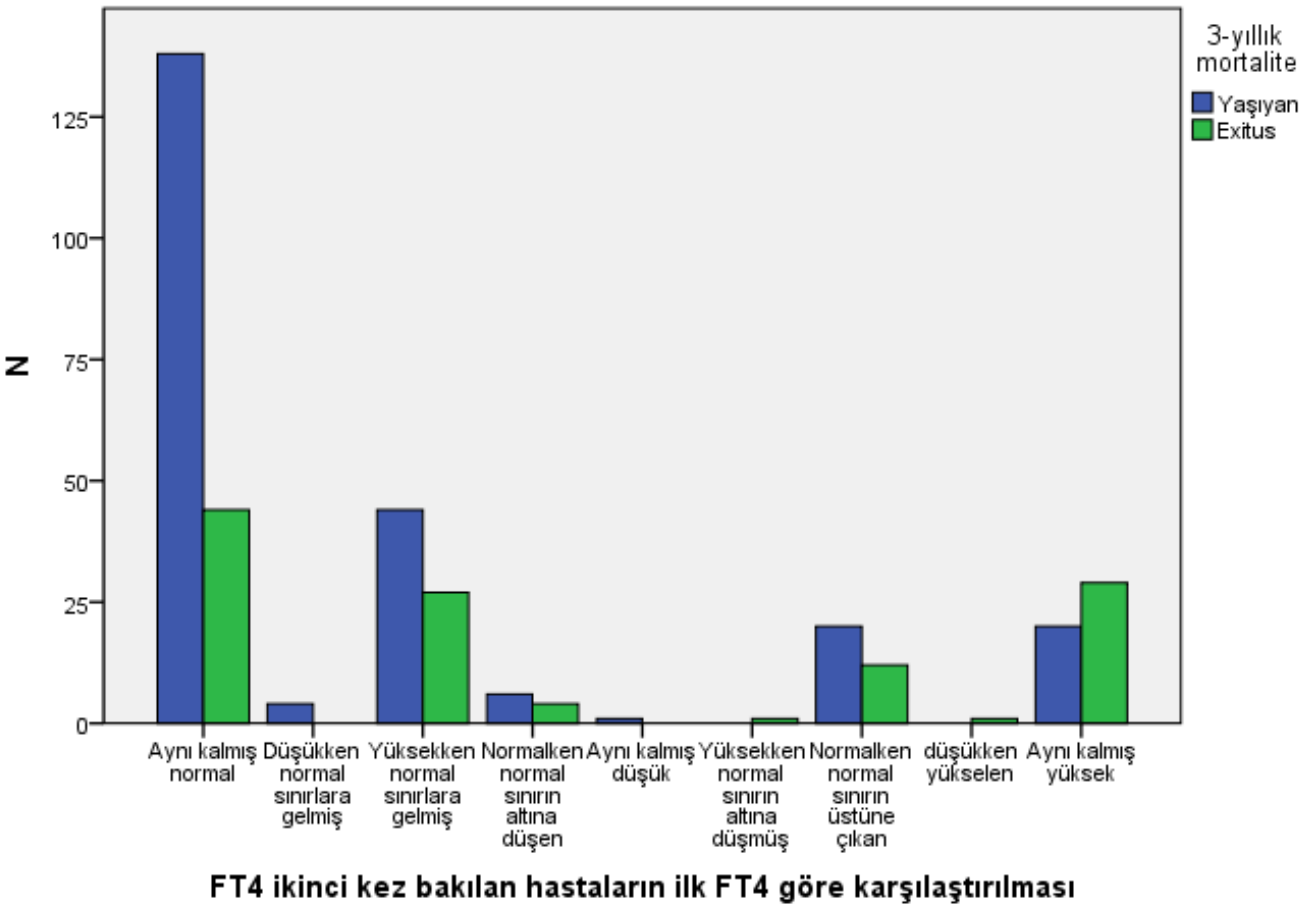
Grafik 1: sT_3 düzeyine ikinci kez bakılan hastaların ilk sT_3 düzeyine göre mortalitelerinin karşılaştırılması (p<0,001).



Tablo 4: sT_4 değişimi-mortalite ilişkisi (p<0,001).

		3-yıllık mortalite		Total
		Survivor	Exitus	
sT_4 değişimi	Aynı kalmış normal	138(59,2%)	44(37,3%)	182(51,9%)
	Düşükken normal sınırlara gelmiş	4(1,7%)	0(0,0%)	4(1,1%)
	Yüksekken normal sınırlara gelmiş	44(18,9%)	27(22,9%)	71(20,2%)
	Normalken normal sınırın altına düşen	6(2,6%)	4(3,4%)	10(2,8%)
	Aynı kalmış düşük	1(0,4%)	0(0,0%)	1(0,3%)
	Yüksekken normal sınırın altına düşmüş	0(0,0%)	1(0,8%)	1(0,3%)
	Normalken normal sınırın üstüne çıkan	20(8,6%)	12(10,2%)	32(9,1%)
	Düşükken yükselen	0(0,0%)	1(0,8%)	1(0,3%)
	Aynı kalmış yüksek	20(8,6%)	29(24,6%)	49(14,0%)
Total		233(100,0%)	118(100,0%)	351(100,0%)

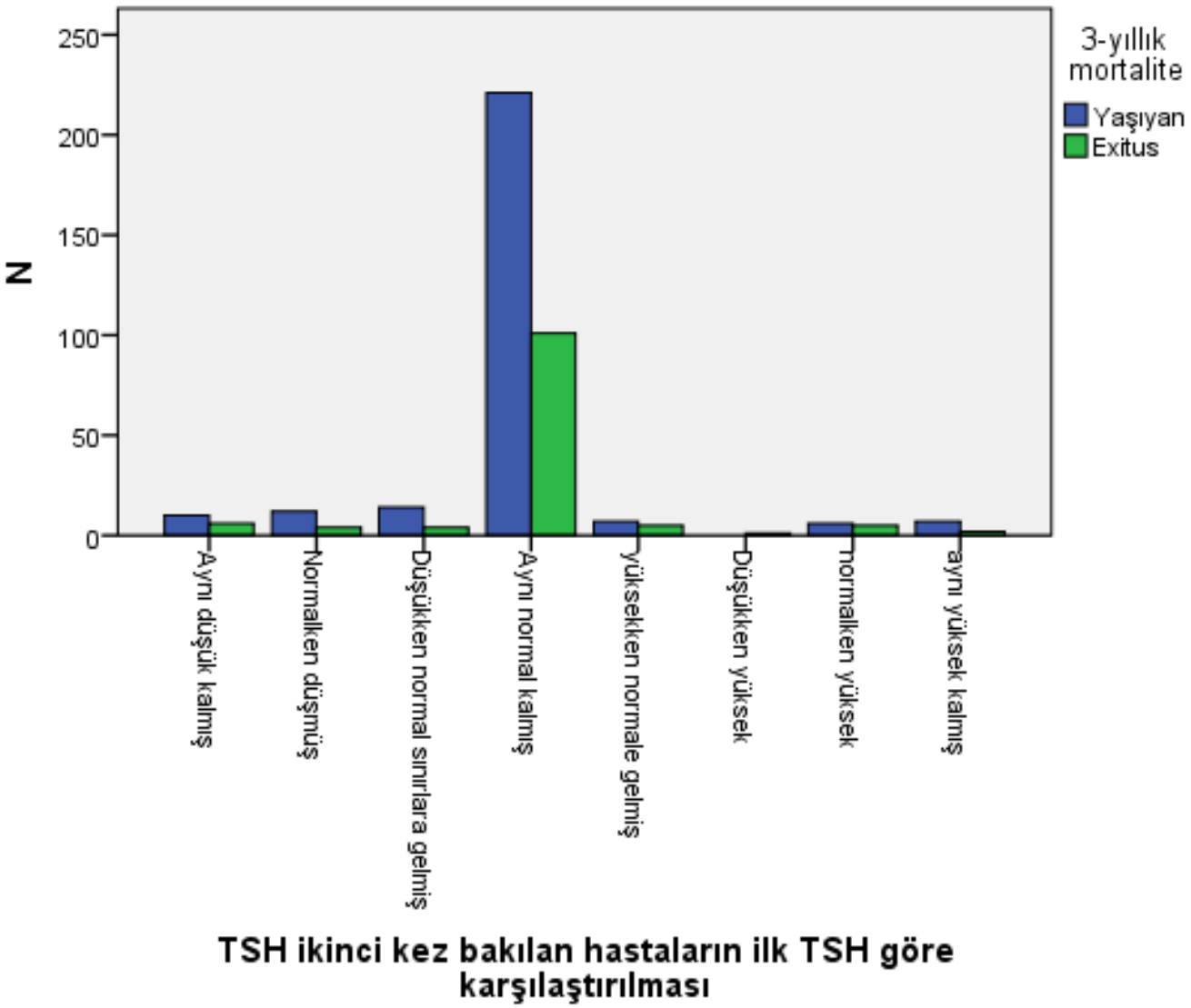
Grafik 2: sT_4 düzeyine ikinci kez bakılan hastaların ilk sT_4 düzeyine göre mortalitelerinin karşılaştırılması ($p<0,001$).



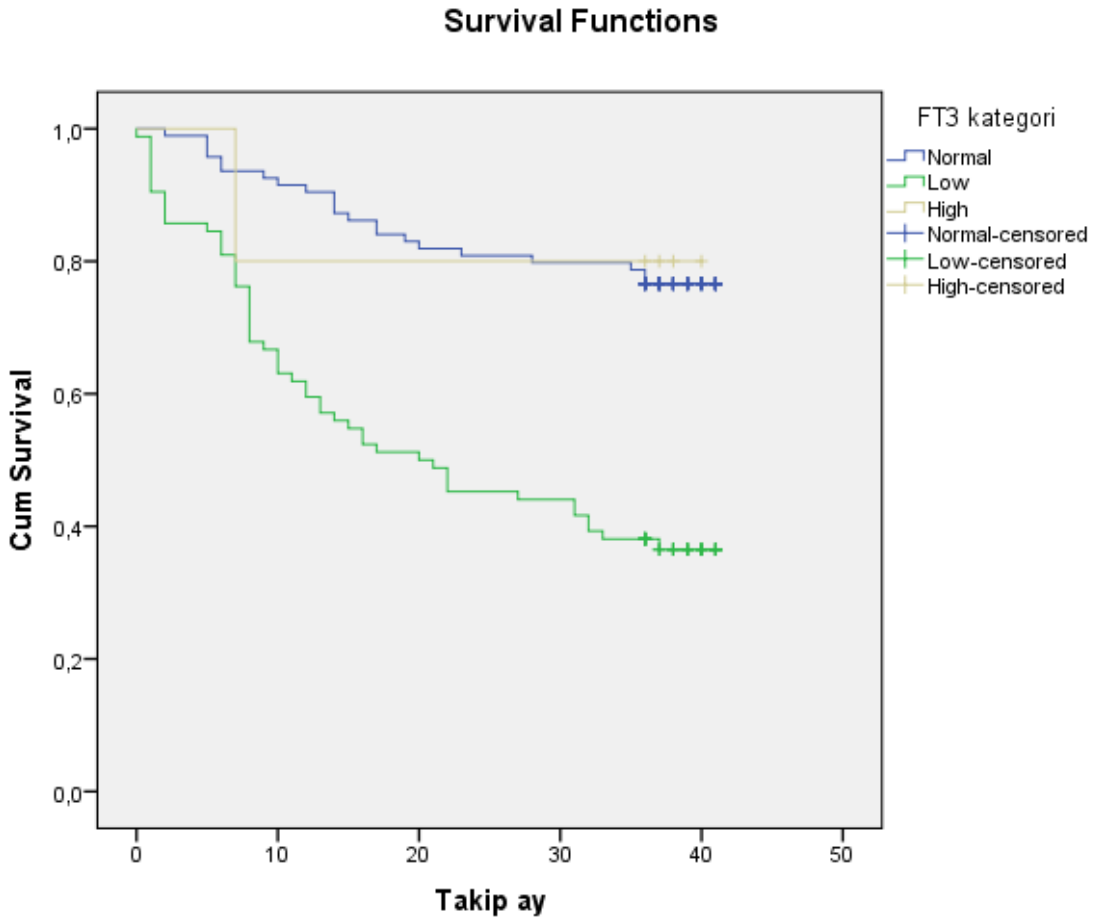
Tablo 5: TSH değişimi-mortalite ilişkisi.

		3 yıllık mortalite		Total
		Survivor	Exitus	
TSH değişimi	Aynı düşük kalmış	10(3,6%)	6(4,7%)	16(4,0%)
	Normalken düşmüş	12(4,3%)	4(3,1%)	16(4,0%)
	Düşükken normal sınırlara gelmiş	14(5,1%)	4(3,1%)	18(4,4%)
	Aynı normal kalmış	221(79,8%)	101(78,9%)	322(79,5%)
	Yüksekken normale gelmiş	7(2,5%)	5(3,9%)	12(3,0%)
	Düşükken yüksek	0(0,0%)	1(0,8%)	1(0,2%)
	Normalken yüksek	6(2,2%)	5(3,9%)	11(2,7%)
	Aynı yüksek kalmış	7(2,5%)	2(1,6%)	9(2,2%)
Total		277(100,0%)	128(100,0%)	405(100,0%)

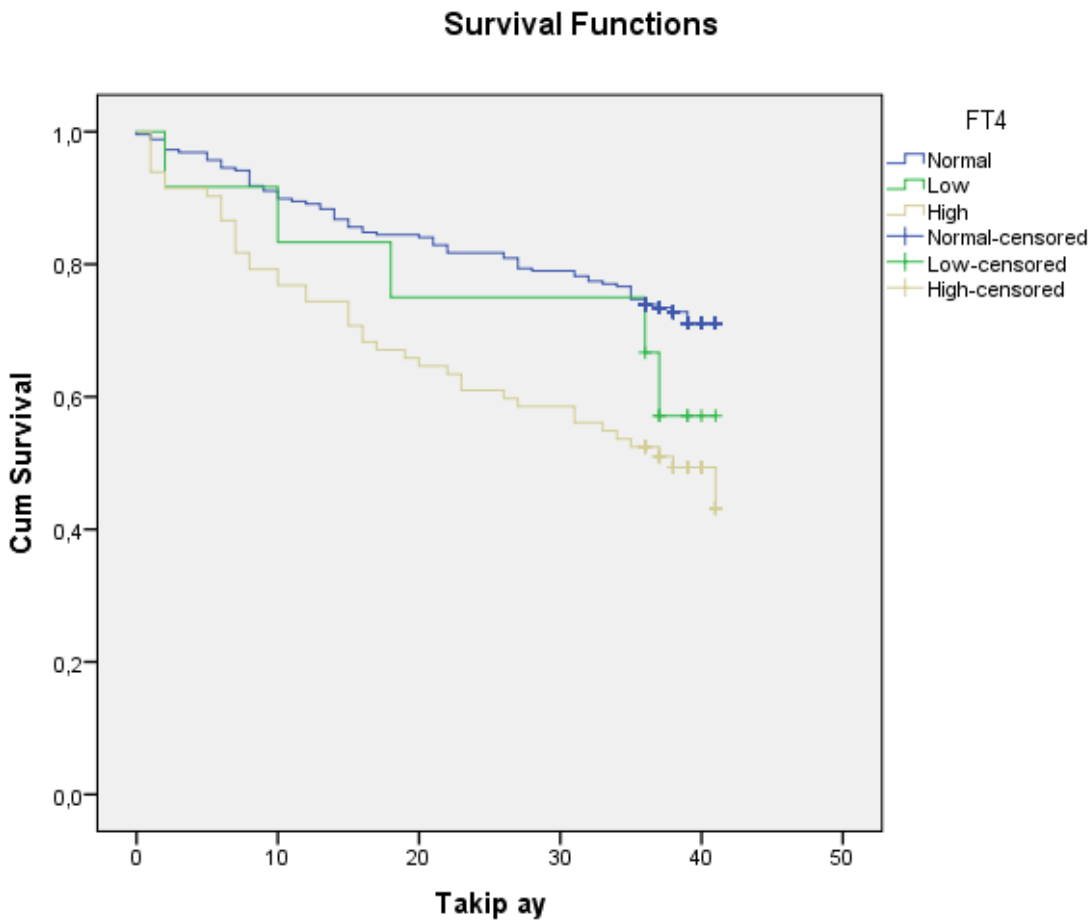
Grafik 3: TSH düzeyine ikinci kez bakılan hastaların ilk TSH düzeyine göre mortalitelerinin karşılaştırılması (p: 0,612).



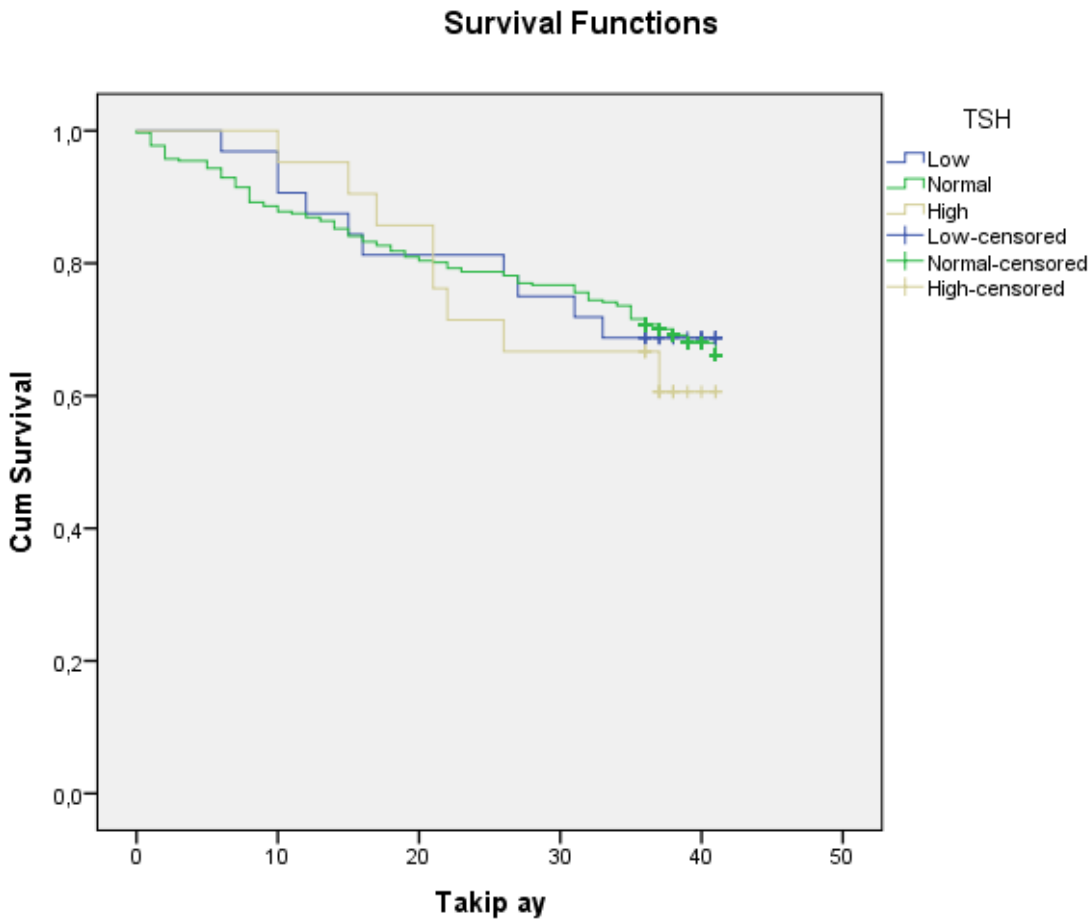
Grafik 4: Takiplerdeki sT_3 düzeylerindeki değişikliklerin mortalite ile ilişkisi ($p<0,001$).



Grafik 5: Takiplerdeki sT_4 düzeylerindeki değişikliklerin mortalite ile ilişkisi.



Grafik 6: Takiplerdeki TSH düzeylerindeki değişikliklerin mortalite ile ilişkisi.



Tablo 6: sT_3 değişimi-mortalite ilişkisi

İlk bakılan sT_3			**3 yıllık mortalite**		**p**
			Yaşayan	**Ex olan**	
Normal	**Takipte bakılan sT_3**	Normal	49(80,3%)	11(37,9%)	<0,001
		Düşük	11(18,0%)	18(62,1%)	
		Yüksek	1(1,6%)	0(0,0%)	
	Total		61(100,0%)	29(100,0%)	
Düşük	**Takipte bakılan sT_3**	Normal	21(50,0%)	7(16,3%)	0,004
		Düşük	20(47,6%)	35(81,4%)	
		Yüksek	1(2,4%)	1(2,3%)	
	Total		42(100,0%)	43(100,0%)	
Yüksek	**Takipte bakılan sT_3**	Normal	2(50,0%)	4(100,0%)	0,102
		Yüksek	2(50,0%)	0(0,0%)	
	Total		4(100,0%)	4(100,0%)	

Tablo 7: sT_4 değişimi-mortalite ilişkisi

İlk bakılan sT_4			**3 yıllık mortalite**		**p**
			Yaşayan	**Ex olan**	
Normal	**Takipte bakılan sT_4**	Normal	138(84,1%)	44(73,3%)	0,183
		Düşük	6(3,7%)	4(6,7%)	
		Yüksek	20(12,2%)	12(20,0%)	
	Total		164(100,0%)	60(100,0%)	
Düşük	**Takipte bakılan sT_4**	Normal	4(80,0%)	0(0,0%)	0,050
		Düşük	1(20,0%)	0(0,0%)	
		Yüksek	0(0,0%)	1(100,0%)	
	Total		5(100,0%)	1(100,0%)	
Yüksek	**Takipte bakılan sT_4**	Normal	44(68,8%)	27(47,4%)	<0,001
		Düşük	0(0,0%)	1(1,8%)	
		Yüksek	20(31,2%)	29(50,9%)	
	Total		64(100,0%)	57(100,0%)	

5. TARTIŞMA

Ötiroid hasta sendromu, kritik hastalıklar seyrinde ortaya çıkan, hasta takiplerinde farkına varılması ve tanı koyulması zaman zaman güç olabilen önemli bir durumdur. Önemli bir durum olmasının nedeni, tanı koyulması halinde hastanın asıl hastalığını atlattıktan sonra veya hastalığının takip süreçlerinde gidişat hakkında hekimlerin tiroid hormon düzeyleri ve hormonların takipteki seyrinden faydalanarak birtakım şeyleri (mortalite, sağkalım vb.) öngörmesine olanak sağlamasıdır.

Yapılan bazı çalışmalara göre, farklı tanılarla hastaneye yatırılan yaşlı hastalarda ötiroid hasta sendromu görülme oranının %32 ile %60 arasında olduğu gösterilmiştir. Akut veya kronik hastalıklar seyrinde saptanan ötiroid hasta sendromlu hastaların takiplerinde, tiroid hormon profilindeki değişimlerle mortalite ve sağkalım arasındaki ilişkinin açıklanması ayrı bir önemli bir konudur. Bu sayede ötiroid hasta sendromlu hastaların takip edilirken hangi tetkiklerin istenmesi gerektiği, tetkik sonuçlarının ne şekilde yorumlanabileceği ve hastanın gidişatının nasıl olacağı daha net bir şekilde anlaşılacaktır.

Ötiroid hasta sendromu saptanmış olan hastalarda tiroid hormon düzeylerindeki değişimlerin mortalite ile ilişkisini değerlendiren araştırmalarda çıkan sonuçlar tartışmalı ve zaman zaman birbiriyle çelişkilidir. Bu araştırmalar sonucunda ortak olarak varılan kanı, T_3 hormon düzeyindeki düşüşün özellikle yaşlı hastalarda mortalite oranında artış ile bağlantılı olduğudur. Diğer tiroid hormon değerleri (sT_4 ve TSH) ve mortalite arasındaki ilişkiye dair ise farklı kanılar mevcuttur.

Pearce ve arkadaşlar tarafından 85 yaş ve üzeri 643 hasta ile yapılan çalışmada T_3 düzeyindeki düşüşün tüm nedenlere bağlı mortalite oranında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52). Bizim çalışmamızda da sT_3 düzeyi düşük seyreden ve/veya takiplerinde düşük izlenen hastaların mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı.

Gussekloo ve arkadaşları tarafından 85 yaş ve üzeri 558 hasta ile yapılan çalışmada ötiroid hasta sendromlu hastalarda sT_3 düzeyindeki düşüşün mortalite oranında artış ile ilişkisi

gösterilmiş olmakla birlikte sT_4 hormon düzeyi ve mortalite arasında ilişki net olarak açıklanamamıştır (53).

Ataoğlu ve arkadaşları tarafından ötiroid hasta sendromu seyrindeki tiroid hormon değişikliklerinin prognostik öneminin belirlenmesi amacıyla yürütülen çalışmada düşük sT_3 ve yüksek sT_4 düzeylerinin mortalite riskinde artış için prediktör biyokimyasal belirteçler ve bağımsız risk faktörleri olarak kullanılabileceği saptanmıştır (54).

Tognini ve arkadaşları tarafından 156'sı kadın olan, 65-101 yaş aralığında olan ve hastaneye akut hastalık nedeniyle yatışı yapılan 301 hasta ile gerçekleştirilmiş olan çalışmada T_3 hormon düzeyindeki düşüşün mortalitedeki artışla ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmadaki veriler ışığında, kritik hastalığı olan hastalarda TSH hormon düzeyinin tanısal değeri olmayabileceği için TSH' ın yanında mutlaka T_3 hormon düzeyine de bakılması önerilmektedir (30).

Ceresini ve arkadaşları tarafından ötiroid durumdaki 815 hasta ile yapılan çalışmada T_3 hormon düzeyindeki düşüş, T_4 hormon düzeyindeki artış ve TSH hormon düzeyindeki azalmaların artmış mortalite ile ilişkili olabileceğine dair veriler saptanmıştır (55).

Güney Kore'de Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, normal aralıktaki sT_4 düzeylerinin tüm nedenlere bağlı mortalite oranıyla ters orantılı olduğu, sT_3 düzeylerinin ise tüm nedenlere bağlı mortalite oranıyla ters orantılı olduğu saptanmıştır. TSH düzeylerinin ise mortaliteyle orantısal bir ilişki içerisinde olmadığı görülmüştür (56).

Ayrıca hastalıklar seyrinde salgılanan IL-6 gibi inflamatuar sitokinlerin de tip-1 ve tip-2 deiyodinaz enzimlerinin aktivitesinde azalma, tip-3 deiyodinaz enzim aktivitesinde ise artışa yol açarak ötiroid hasta sendromu gelişiminde etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Wajner ve arkadaşları tarafından Brezilya'da yürütülen ve insan hücrelerinin incelendiği bir çalışmada da hastalıklar esnasında salgılanan sitokinlerin tiroid hormon düzeylerinde değişikliklere yol açtığı gözlenmiştir (33). Bizim çalışmamızda da düşük albümin düzeyi, yüksek ferritin, CRP, sedimentasyon düzeyleri gibi akut faz yanıtlarındaki değişikliklerin mortalitede artışla ilişkili olduğuna dair veriler saptandı.

Michalaki ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, hastalıklar seyrinde salgılanan sitokinlere ek olarak vücuttaki glukokortikoid düzeylerindeki artışın da muhtemel olarak deiyodinaz enzim inaktivasyonuna yol açarak tiroid hormon değişikliklerine ve dolayısıyla ötiroid hasta sendromuna zemin hazırladığı düşünülmüştür (36).

Merke ve arkadaşları tarafından yürütülen ve anjiografi yapılan beyaz ırk hastalar ile yapılan çalışmada, düşük sT_3 ve yüksek sT_4 düzeylerinin, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığına ilişkin veriler elde edilmiştir (57). Tarafımızca yürütülen çalışmadaki bulgular da incelendiğinde, benzer olarak sT_4 düzeyindeki artışın ve sT_3 düzeyindeki azalmanın mortalite ile anlamlı ilişkide olduğu görülmektedir. TSH düzeyindeki değişikliklerin ve ilk ölçümdeki TSH düzeyinin ise mortalite ile anlamlı bir orantı içerisinde olmadığı da görülmektedir.

Xu ve arkadaşları tarafından kronik böbrek yetmezliği tanısı olan 176 hasta ile yapılan çalışmada, bu hastalar arasındaki ötiroid hasta sendromu gelişen (düşük T_3, yüksek IL-6 düzeyleri saptanan) hastalarda kardiyovasküler olaylar nedeniyle mortalite riskinin arttığına dair sonuçlar bulunmuştur (58).

Karaciğerin tip-1 deiyodinaz aracılığıyla T_4-T_3 dönüşümünde ve TBG salgılanmasında ana organ olması nedeniyle karaciğer hastalıklarının seyrinde tiroid hormon bozukluklarına sık rastlanmaktadır. Bunlardan en sık görüleni ise ötiroid hasta sendromudur. Neto ve arkadaşları ile Bonzio ve arkadaşları tarafından yürütülen farklı çalışmalarda da akut veya kronik karaciğer hastalıklarında (hepatitler, siroz vs.) ötiroid hasta sendromunun sık görüldüğü saptanmış ve T_3 düzeyindeki azalmanın prognozda kötüleşme ile ilişkili olduğu görülmüştür (37, 59).

Neto ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, HIV enfeksiyonu mevcut olan hastalarda hastalık seyrinde gelişen ötiroid hasta sendromunun prognozun kötü olacağına dair bir prediktör olduğu görülmüştür. Hastaların tiroid replasmanı verilmeden, antiretroviral tedaviyle hastalık kontrol altına alındıktan sonra tiroid fonksiyon testlerini tekrarlayacak şekilde takiplerinin yapılması önerilmiştir.

Liu ve arkadaşları tarafından yayınlanan araştırmada hastaneye yatış gerektiren toplumdan kazanılmış pnömoni vakalarında ötiroid hasta sendromu saptanmasının, 30 günlük mortalite yoğun bakım ünitesine yatış riski açısından pnömoni için kullanılan CURB-65 ve PSI skorlama sitemlerine göre daha iyi bir prediktör değere sahip olduğu görülmüştür (60). Bu da bizim çalışmamızda saptadığımız bulgulara benzer olarak farklı hastalıklar seyrinde ortaya çıkan ötiroid hasta sendromunun tanı ve takiplerinin prognoz belirleme açısından çok faydalı olduğunu kanıtlar niteliktedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında, kritik hastalıklar seyrinde görülen ötiroid hasta sendromunda düşük sT_3 ve yüksek sT_4 düzeyleri mortalite artışı için bağımsız risk faktörleri ve mortalite oranında artış için prediktör olan belirteçler olarak kullanılabilir. TSH düzeyindeki değişikliklerin ise mortaliteyle anlamlı bir ilişkisi olmadığı görülmektedir.

Ötiroid hasta sendromu saptanan vakalarda hastanede yatış esnasında ve sonrasında yakın takip önemlidir. Takiplerde tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için yalnızca TSH düzeyinin değerlendirilmesi ise yeterli değildir. Prognoz hakkında fikir edinebilmek ve hastalığın gidişatını değerlendirebilmek için TSH ile birlikte (hatta TSH düzeyinden daha öncelikli olarak) sT_3 ve sT_4 düzeylerini takip etmek yerinde olacaktır.

7. ÖZET

Ötiroid hasta sendromu (ÖHS), T_3 düşüklüğü ile beraber tiroid dışı hastalık bulgularının eşlik ettiği, hipotalamo-hipofizer-tiroid (HPT) aksında fonksiyonel bir bozulma ve T_4 ve TSH düzeylerinde de değişiklikler ile karakterize bir tablodur. Bu değişikliklerin ön planda vücudun inflamatuar veya katabolik durumlara adaptasyon sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar, ötiroid hasta sendromunun kritik akut veya kronik hastalıkların seyrinde ortaya çıkan bir durum olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda ötiroid hasta sendromunun ve bu sendrom seyrindeki tiroid hormon düzeylerinin mortalite ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Biz hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği'nde birbirinden farklı akut veya kronik hastalıklar nedeniyle yatan hastalar ile yaptığımız çalışmada, ötiroid hasta sendromuna sahip olan bireylerdeki tiroid hormon düzeylerinin hasta takiplerindeki seyrini ve bu hormon düzeylerinin mortalite ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Toplamda 1164 hasta ile yürüttüğümüz çalışmada, 3 yıl içinde yapılan takiplerde 183 hastanın sT_3, 351 hastanın sT_4 ve 405 hastanın TSH kontrol değerlerine ulaşıldı. Bu değerlerin ve ortaya çıkan değişikliklerin mortaliteyle olan bağlantısını değerlendirdiğimizde ise düşük sT_3 ve yüksek sT_4 düzeylerinin mortalitede artışla ilişkili olduğunu (p: <0.001), TSH düzeyi ve değişikliklerinin mortaliteyle anlamlı bir ilişkisi olmadığını (p: 0,612) saptadık.

Abstract: Non-thyroidal illness syndrome (NTIS) is characterized by functional impairment of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis accompanied by signs of non-thyroidal disease with low T_3 and changes in T_4 and TSH levels. These changes are thought to occur as a result of adaptation to inflammatory or catabolic states of the body.

Studies have shown that non-thyroidal illness syndrome is a condition that occurs in the course of critical acute or chronic diseases. At the same time, it is thought that euthyroid patient syndrome and thyroid hormone levels in this course are related with mortality.

In our study with the patients who were hospitalized in the Internal Medicine Clinic of our hospital due to different acute or chronic diseases were considered. The aim of this study was to evaluate the prognosis of thyroid hormone levels in patients with non-thyroidal illness syndrome and the relationship between these hormone levels and mortality.

In our study which is conducted with 1164 patients in total, the follow-up period was 3 years. fT_3 of 183 patients, fT_4 of 351 patients and TSH values of 405 patients were controlled and evaluated. When we evaluated the correlation of these values and the changes with mortality, we found that low fT_3 and high fT_4 levels were associated with increased mortality (p: <0.001), and TSH level and changes were not significantly associated with mortality (p: 0.612).

8. KAYNAKLAR:

1.Dyess EM, Segerson TP, Liposits Z, Paull WK, Kaplan MM, Wu P, Jackson IM, Lechan RM. Triiodothyronine exerts direct cell-specific regulation of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. Endocrinology. 1988;123(5):2291.

2.Shupnik MA, Ridgway EC, Chin WW. Molecular biology of thyrotropin. Endocr Rev. 1989;10(4): 459.

3.Lee S, Farwell AP.Euthyroid Sick Syndrome. Compr Physiol. 2016 Mar 15;6(2):1071-80.

4.Mebis L, van den Berge G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. Neth JMed 2009;67: 332-340.

5.Li R, Ren J, Wu Q, Wang G, Wu X, Chen J, Li G, Hong Z, Ren H, Zhao Y, Li J. Role of enteral nutrition in nonthyroidal illness syndrome: a retrospective observational study. BMC Endocr Disord. 2015 Nov 4;15:69.

6.Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2007;36(3):657–72.

7.Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat?N Engl J Med. 1995;333(23):1562.

8.Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:4032-4036.

9.Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngol Clin North Am. 2010 Apr;43(2):221-7, vii.

10. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease.Dan Med Bull. 1990;37(3):249.

11.2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?topicKey=2154&search=thyroid%20anatomy&source=outline_link&imageKey=EM%2F82088.

12. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. Surg Radiol Anat. 2007 Feb;29(1):21-7.

13.J. B. Hazard. The C cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. Am J Pathol. 1977 Jul; 88(1): 213–250.

14. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition – Part 16, Section1: Endocrinology. 2283.

15. Dyess EM, Segerson TP, Liposits Z, Paull WK, Kaplan MM, Wu P, Jackson IM, Lechan RM. Triiodothyronine exerts direct cell-specific regulation of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus.Endocrinology. 1988;123(5):2291.

16. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. Endocr Rev. 1990;11(2): 354.

17. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport.Thyroid. 2000;10(4):321.

18. Quispe EA, Li XM, Yi H. Comparison and relationship of thyroid hormones, IL-6, IL- 10 and albumin as mortality predictors in case-mix critically ill patients. Cytokine 2016;81:94–100.

19. Glaser B. Pendred syndrome. Pediatr Endocrinol Rev. 2003 Dec;1 Suppl 2:199-204; discussion 204.

20. Ohye H, Sugawara M. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases. Exp Biol Med (Maywood). 2010 Apr;235(4):424-33.

21. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. Endocr Rev. 1984;5(2):151.

22. Mincione G, Di Marcantonio MC, Tarantelli C, D'Inzeo S, Nicolussi A, Nardi F, Donini CF, Coppa A. EGF and TGF-β1 Effects on Thyroid Function.J Thyroid Res. 2011;2011:431718.

23. Baruah MP, Singh RJ. Effects of drugs on thyroid function. Thyroid Res Pract 2012;9:3-6.

24. Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.97.

25. Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p:109.

26. Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, Manning Fox JE, Halestrap AP, Visser TJ. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. J Biol Chem. 2003;278(41):40128.

27. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest. 2012 Sep;122(9):3035-43.

28. Ross DS. Screening thyroid function tests in an acute-care hospital. Am J Med. 1994;96(4):393.

29. Lee S, Farwell AP. Euthyroid sick syndrome. Compr Physiol 2016;6(2):1071–80.

30. Tognini S, et al. Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalised older population. Age Ageing 2010;39(1):46–50.

31. Depuydt PO, Kress P, Salluh IF. The ten "diseases" that are not true diseases. Intensive CareMed 2016;42:411-414.

32. de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. J Endocrinol 2015;225(3):R67–81.

33. Wajner SM, et al. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. J Clin Invest 2011;121(5):1834.

34. Hershman JM. "Euthyroid Sick Syndrome: Thyroid Disorders". Merck Manual Professional. Merck & Co., Inc. Retrieved 2009-03-29.

35. Fliers, E., Bianco, A. C., Langouche, L., Boelen, A. Thyroid function in critically ill patients. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 3(10), 816–825.

36. Michalaki M, et al. Dissociation of the early decline in serum T3 concentration and serum IL-6 rise and TNFα in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. J Clin Endocrinol Metabol 2001;86(9):4198–205.

37. Moura Neto, A., Zantut-Wittmann, DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. International Journal of Endocrinology, 2016, 1–9.

38. Adawiyah, J., Norasyikin, A. W., Mat, N. H., Shamsul, A. S., Azmi, K. N. The non-thyroidal illness syndrome in acute coronary syndrome is associated with increased cardiac morbidity and mortality. Heart Asia, 2(1), 11–14.

39. Vierhapper, H., Laggner, A., Waldhäusl, W., Grubeck-Loebenstein, B., Kleinberger, G. Impaired secretion of TSH in critically ill patients with “low T4-syndrome.” Acta Endocrinologica, 101(4), 542–549.

40. Kaptein EM, et al. Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illnesses. A noncompartmental analysis. J Clin Invest 1982;69(3):526–35.

41. De Groot, L. J. Dangerous Dogmas in Medicine: The Nonthyroidal Illness Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84(1), 151–164.

42. Ilias I, Stamoulis K, Armaganidis A. Contribution of endocrine parameters in predicting outcome of multiple trauma patients in an intensive care unit. Hormones (Athens) 2007; 6: 218-226.

43. den Berghe GV. Non-tyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. Thyroid 2014; 24: 1456-1465.

44. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, Isom OW, Krieger K. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med. 1995;333(23):1522.

45. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) – Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu - 2017

46. Kaptein EM, Sanchez A, Beale E, Chan LS. Clinical review: Thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal illness: a systematic review and synthesis. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4526-4534.van den

47. Degroot LJ. The non-thyroidal illness syndrome. In: De Groot LJ, editor. Endotext. 2000. (South Dartmouth (MA)).

48. Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, et al. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? Thyroid 1992;2:119–23.

49. Peeters, R. P., Wouters, P. J., van Toor, H., Kaptein, E., Visser, T. J., Van den Berghe, G. Serum 3,3′,5′-Triiodothyronine (rT3) and 3,5,3′-Triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(8), 4559–4565.

50. Forestier E, Vinzio S, Sapin R, Schlienger JL, Goichot B. Increased reverse triiodothyronine is associated with shorter survival in independently-living elderly: the Alsanut study. Eur J Endocrinol 2009;160:207-214.

51. Yeap, B. B., Alfonso, H., Hankey, G. J., Flicker, L., Golledge, J., Norman, P. E., Chubb, S. A. P. Higher free thyroxine levels are associated with all-cause mortality in euthyroid older men: the Health In Men Study. European Journal of Endocrinology, 169(4), 401–408.

52. Pearce SH, et al. Serum thyroid function, mortality and disability in advanced old age: the Newcastle 85+ study. J Clin Endocrinol Metabol 2016;101(11):4385–94.

53. Gussekloo J, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA 2004;292(21):2591–9.

54. Ataoğlu, H. E., Ahbab, S., Serez, M. K., Yamak, M., Kayaş, D., Canbaz, E. T., Çetin, F., Seçmeler, Ş., Şar, F., Yenigün, M. (2018). Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. European Journal of Internal Medicine.

55. Ceresini G, et al. Relationship between circulating concentrations of thyrotropin, free thyroxine, and free triiodothyronine and 9-year mortality in euthyroid elderly subjects. J Am Geriatr Soc 2016;64(3):553.

56. Zhang Y, et al. Thyroid hormones and mortality risk in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung health study. J Clin Endocrinol Metabol 2014;99(7):2467–76.

57. Merke, A., Merke, J., Silbernagel, G., März, W. Free thyroid hormones and mortality in caucasians undergoing angiography: the Ludwigshafen risk and cardiovascular health (luric) study. Endocrine Practice, 23(3), 288–298.

58. Xu G, Yan Y, Liu Y. The cardiovascular disease risks of nonthyroidal illness syndrome and inflammatory responses on patients with chronic kidney disease: from the association to clinical prognosis. Cardiovasc Ther. 2014 Dec;32(6):257-63.

59. Borzio, M., Caldara, R., Borzio, F., Piepoli, V., Rampini, P., Ferrari, C. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. Gut, 24(7), 631–636.

60. Liu J, et al. Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia. Sci Rep 2016;6:22271.

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	**Adı soyadı:** Emre Hoca
A.2.	**Doğum tarihi ve yeri:** 03.08.1989 Samandağ / HATAY
A.3.	**Yabancı dil bilgisi:** İngilizce, Almanca
A.4.	**Görev yeri:** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
A.5.	**İletişim bilgileri** *(e-posta adresi / telefon)*: emre.hoca@hotmail.com / GSM : 05354611007

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	**Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz**: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesi
B.2.	**Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz** *(yıl olarak)*: 2012
B.3.	**Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz:** Asistan Doktor

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	**Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz:** Kasım 2012 – Aralık 2012, Şanlıurfa Harran Toplum Sağlığı Merkezi Temmuz 2014, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	**İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz**: 30 Nisan 2015, AkademiKA – Temel İyi Klinik Uygulamalar Eğitimi
D.2.	**Varsa, araştırmacı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: -**
D.3.	**Varsa, izleyici (monitör) olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: -**
D.4.	**Varsa, saha görevlisi olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: -**
D.5.	**Varsa, araştırma eczacısı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: -**

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

E.2.	**Özgeçmiş Sahibi**
E.2.1.	El yazısıyla adı soyadı:
E.2.2.	Tarih (gün/ay/yıl olarak):
E.2.3.	İmza: