T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 İLE TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gamze ŞENGÜN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 İLE TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gamze ŞENGÜN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Hayriye Esra ATAOĞLU
Uzm. Dr. Emre HOCA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini, tecrübesini aktaran, bu çalışmanın her aşamasında bana danışmanlık eden, değerli zamanını ayıran, şefkatini hep hissettiğim çok kıymetli hocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na,

Mesleki deneyimlerini esirgemeyen, yol gösteren saygıdeğer hocam Doç. Dr. Süleyman Ahbab'a,

Eğitimimde emeği geçen, sabırla ve özenle tezimin tüm aşamalarında destek olan değerli hocam Doç. Dr. Egemen Cebeci'ye,

Tez yardımcı danışmanım olan, süreç boyunca bilgisini ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Emre Hoca'ya,

İç Hastalıkları eğitimim süresince bana kattıkları için birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm klinik şeflerimize, dahiliye ve yandal uzmanlarımıza,

Birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, özveri ile çalışan, her zaman desteklerini hissettiğim başta asistan arkadaşlarım olmak üzere, tüm hemşire, personel ve sekreterlerimize,

Hayatım boyunca sonsuz sevgi ve destekleriyle yanımda olan, varlıklarından daima güç aldığım, çocukları olmaktan gurur duyduğum annem Şükriye Şengün, babam Tuncay Şengün'e, her zaman yüzümü güldüren biricik kardeşim Milhan Şengün'e ve diğer tüm aile bireylerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gamze Şengün

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iii

TABLO LİSTESİ iv

ŞEKİL LİSTESİ v

ÖZET vi

ABSTRACT vii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. Tiroid.....2

2.1.1.Tiroid Anatomisi 2

2.1.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi ve Histolojisi.....3

2.1.3. Tiroid Aksının Regülasyonu.....4

2.1.4. Tiroid Hormon Sentezi 5

2.1.4.1. İyot Metabolizması ve Transportu 5

2.1.4.2. Organifikasyon, Eşleşme, Depolama, Salınım.....6

2.1.4.3. TSH Etkisi.....6

2.1.5. Tiroid Hormon Metabolizması 6

2.1.6. Tiroid Hormonlarının Etki Göstermesi 8

2.1.7. Tiroid Hormonlarının Ölçümü ve Değerlendirilmesi 8

2.1.8. Tiroid Bezi Hastalıkları 10

2.1.8.1. Ötiroid Diffüz Guatr 10

2.1.8.2. Toksik Multinodüler Guatr ve Toksik Adenom.....10
2.1.8.3. Graves Hastalığı.....11
2.1.8.4. Tiroiditler 12
2.1.8.5. Kronik Otoimmun Tiroidit (Hashimato Tiroiditi) 13
2.2. COVID-19 Pandemisi 14
2.2.1. Epidemiyoloji 14
2.2.2.Klinik Belirti ve Bulgular.....14
2.2.3. Hastalığın Seyri ve Komplikasyonlar 15
2.2.3.1. Solunum Yetmezliği 15
2.2.3.2.Kardiyak Komplikasyonlar 15
2.2.3.3.Tromboembolik komplikasyonlar 15
2.2.3.4. Nörolojik Komplikasyonlar 15
2.2.3.5. Enflamatuar Komplikasyonlar 16
2.3.COVID-19 ve Tiroid 16
3. GEREÇ ve YÖNTEM 18
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 26
6. SONUÇ 33
7. KAYNAKÇA 34

KISALTMALAR

ACE-2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2

ALT: Alanin aminotransferaz

Anti Tg: Anti Tiroglobulin

Anti TPO: Antitiroid Peroksidaz Antikor

ARDS: Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu

AST: Aspartat Aminotransferaz

CDC: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GGT: Gama Glutamil Transferaz

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MERS: Orta Doğu solunum sendromu

MODS: Multi Organ Yetmezliği Sendromu

RNA: Ribonükleik asid

ST3: Serbest T3

ST4: Serbest T4

T3: Triiodotironin

T4: Tiroksin

TMPRSS 2: Transmembran proteaz serin 2

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon (Tirotropin)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kötü prognozla demografik verilerin ilişkisi 32
Tablo 2. Kötü prognozla hemogram parametrelerinin ilişkisi 32
Tablo 3. Kötü prognozla biyokimya parametrelerinin ilişkisi 33
Tablo 4. Tiroid fonksiyon testleri ve inflamatuar parametreler arasındaki korelasyon 33
Tablo 5.Kötü prognozla tiroid fonksiyon testlerinin ilişkisi 34
Tablo 6. Kötü prognoz riskini etkileyen parametrelerin cox regresyon analizi 34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid bezi anatomisi 12

Şekil 2. Mevcut literatürün analizi sonucunda Covid-19 ile ilişkili tiroid hastalıkları 26

Şekil 3. Hasta Seçimi 30

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Covid-19 pnömonisi tanısıyla yatarak tedavi gören hastalarda tiroid fonksiyonlarının hastaların yoğun bakıma gidişi ve hastane içi mortaliteye etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 11 Mart 2020- 1 Mayıs 2022 tarihleri arasında Pandemi Dahiliye servislerinde yatarak tedavi gören TSH değeri bakılmış COVID-19 pnömonisi tanısı almış 693 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yatışta ilk 48 saatte ölçülen tiroid fonksiyonları (TSH, serbest T3(sT3), serbest T4(sT4)) incelenmiştir. Kötü prognoz yoğun bakıma gidiş veya eksitus olarak tanımlanmış olup kötü prognozu etkileyen faktörler araştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 60,7±16,6 yıl idi ve 360'ı (%51,9) kadındı. Hastaların 37'si (%5,3) kötü prognoza sahipti. Yaşayan hastalarımızın yaş ortalaması 60,2±16,7 yıl iken kötü prognoza sahip hastalarımızın yaş ortalaması 68,6±12,9 yıldı ($p<0,001$). Erkek cinsiyete kadınlara göre kötü prognoz oranı daha yüksekti (sırasıyla %7,2 ile %36, $p = 0,035$). Kötü prognozu olanlarda trombosit değeri daha düşükken ve lökosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit, CRP, prokalsitonin, ferritin, LDH, ürik asit, ürik asit/albümin oranındaki artış kötü prognoz üzerine istatiksel anlamlı bulundu. Kötü prognozu olan grupta sT3 düşük ($p=0,024$) ve sT4 yüksek ($p=<0,001$) saptanıp, TSH değerleri benzerdi. Cox regresyon analizinde sT3 sT4 oranı kötü prognozu etkileyen faktör olarak saptanıp sT3/sT4 oranının $\leq 2,27$ olması kötü prognoz riskini 7,96 kat artırır ($p=0.046$).

Sonuç: COVID-19 pnömonisi nedeniyle yatan hastalarda yatış anı sT3/sT4 oranı hastanın yoğun bakıma gidişini ve exitusu belirlemede faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, serbet T3, serbest T4, mortalite, tiroid fonksiyon testleri

ABSTRACT

Aim: In our study, we investigated the effect of thyroid function on intensive care unit admission and in-hospital mortality in inpatients with Covid-19 pneumonia.

Material - Method: In our study, 693 patients with COVID-19 pneumonia diagnosed with COVID-19 pneumonia who were hospitalized in the Pandemic Internal Medicine services between March 11, 2020 and May 1, 2022 at Haseki Training and Research Hospital were included. Thyroid functions (TSH, free T3 (fT3), free T4 (fT4)) measured in the first 48 hours of hospitalization were analyzed. Poor prognosis was defined as ICU admission or excitation and factors affecting poor prognosis were investigated.

Results: The mean age of the patients was 60.7±16.6 years and 360 (51.9%) were female. 37 (5.3%) of the patients had a poor prognosis. The mean age of our surviving patients was 60.2±16.7 years, while the mean age of patients with poor prognosis was 68.6±12.9 years ($p<0.001$). Males had a higher rate of poor prognosis than females (7.2% vs. 36%, respectively, $p=0.035$). Platelet values were lower and leukocyte, neutrophil, neutrophil/lymphocyte, CRP, procalcitonin, ferritin, LDH, uric acid, and uric acid/albumin ratios were statistically significant in those with poor prognosis. In the group with poor prognosis, fT3 was low ($p=0.024$) and fT4 was high ($p=<0.001$) and TSH values were similar. In Cox regression analysis, fT3/fT4 ratio was found to be a factor affecting poor prognosis and a fT3/fT4 ratio ≤ 2.27 increased the risk of poor prognosis 7.96 times ($p=0.046$).

Conclusion: In patients hospitalized for COVID-19 pneumonia, the fT3/fT4 ratio at the time of hospitalization may be useful in determining the patient's ICU course and exitus.

Keywords: COVID-19, free T3, free T4, mortality, thyroid function tests

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü Mart 2020'de, SARS-CoV-2 ismi verilen, koronovirüs ailesinden zarflı yeni bir RNA virüsünün neden olduğu küresel bir pandemi ilan etmiştir. Hastalık COVID-19 olarak adlandırılmıştır.(1)

SARS-CoV-2, S proteini aracılığı ile anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE2) ve transmembran serin proteaz 2 reseptörü (TMPRSS2) yardımı ile hücreye giriş yapmaktadır.(2) ACE2 ve TMPRSS2 sadece solunum yollarında değil; beyin, böbrekler, karaciğer ve endokrin sistem organlarında da yer almaktadır.(3) Endokrin sistemde tiroid , testisler, adrenal, hipofiz, pankreas bu virüsten etkilenebilen organlardır.(4) Pandemi boyunca özellikle COVID-19 ile ilişkili tiroid bozuklukları sıklıkla bildirilmiştir. Postmortem çalışmalarda, tiroid dokusunda SARS-CoV-2 viral genomu gösterilmiş olup, foliküler ve parafoliküler hücrelerinde belirgin yıkım olduğu, interstisyumda lenfositik infiltrasyon olduğundan bahsedilmektedir.(5,6)

Covid -19 sırasında tiroid hasarı ve disfonksiyonu gelişmesinin mekanizmaları üzerine çeşitli hipotezler vardır. SARS-CoV-2, IL-1, IL-6, TNF alfa gibi proinflamatuar sitokinlerin hipersekresyonu ile karakterize bir immun yanıta neden olur, bu sitokin fırtınası hasta ötiroid sendromu başta olmak üzere tiroid hormon deişikliklerine yol açabilir. SARS-CoV-2, tiroid bezini direkt komşuluk yoluyla etkileyebilir veya ACE2 reseptörleri aracılığıyla tiroide giriş yaparak tiroiditler başta olmak üzere tiroid hasarına yol açabilir.(7–11)

COVID-19 pandemisinde tiroid ve fonksiyonları ile ilişkili tirotoksikoz, primer/sekonder hipotiroidi, hasta ötiroid sendromu geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. COVID-19 pnömonisinin daha şiddetli geçiren hastalarda tiroid hormon bozukluklarına daha sık rastlandığı gösterilmiştir. Tiroid hormon değişikliklerinin prognoz ve mortalite üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir.(12)

Çalışmamızın amacı Covid-19 ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi saptamak ve tiroid fonksiyonlarının yoğun bakıma gidişi ve mortaliteye etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

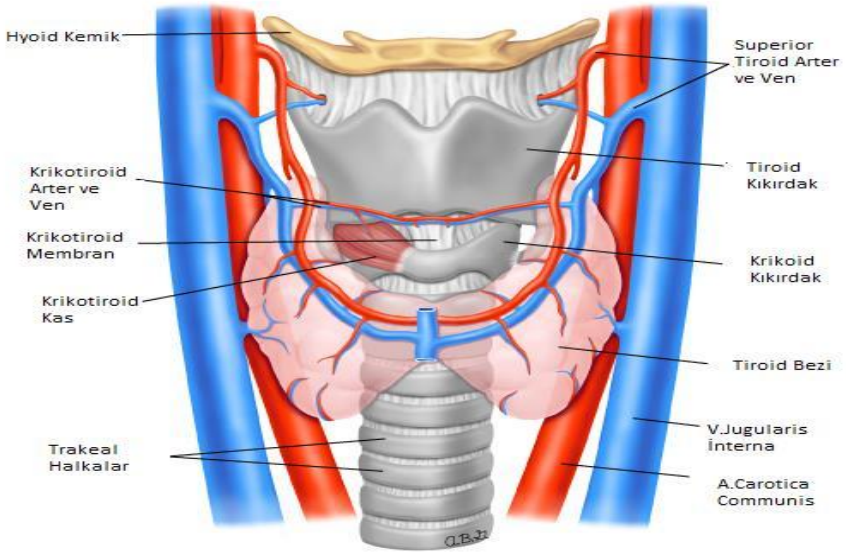
2.1.TİROİD

2.1.1.Tiroid Anatomisi

Tiroid bezi, iki lobdan oluşan, lobların ortasından isthmus denilen yapı ile bağlanan, iki kat kapsüllü, kahverengi renginde, yumuşak kıvamda oldukça iyi kanlanan bir endokrin bezdir.

Tiroid bezi, 5.servikal vertebra ile 1. torasik vertebra arasında krikoid kıkırdağın arkasında trakeanın önünde yerleşmiştir. Tiroid bezinin arkasında 4 adet paratiroid bezi bulunmaktadır. Tiroid bezinin her iki kenarını rekürren larengeal sinir çaprazlayarak geçer.(13)

Tiroid bezinin ortalama sonografik hacmi 7 ila 10 mL ve ağırlığı 10-20 gramdır. Tiroid bezinin hacmi erkek cinsiyette kadın cinsiyete oranla daha fazladır, vücut ağırlığı ve yaş artışı ile hacmi artmakta, artmış iyot alımı ile azalmaktadır.(14)



Şekil 1. Tiroid bezi anatomisi(15)

2.1.2.Tiroid bezinin embriyolojisi ve histolojisi

Tiroid bezi gestasyonun üçüncü haftası süresince primitif farenksin tabanından gelişir. Tiroid bezi dil tabanında foramen çekumdan, tiroglossal kanal boyunca göç ederek gestasyonun yaklaşık 50. gününde boyundaki son yerleşim yerine yerleşir.

Tiroid bezi gelişimine divertikül şeklinde başlar. Divertikül gelişerek hem laterallere hem de ventrale doğru büyüyerek iki tiroid lobunu oluşturur ve boyun orta hattından aşağıya doğru ilerlemeye başlar. Altıncı haftayla birlikte üçüncü faringeal poştan alt paratiroid bezleri, ventral bölgelden ise primitif timusu oluşturur. Dorsal ve ventral olarak iki kısıma ayrılan dördüncü faringeal poş ise dorsal kısım ile üst paratiroid bezlerini, ventral kısım ve nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cismi oluşturur. Sonra dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentler tiroide katılır. Lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur. Gelişmekte olan tiroid divertikülünün açık kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır ve dile bağlanır. Kanal çoğunlukla dejenerasyona uğrar. Kısa süre sonra istmus ile birbirine bağlı, 2. ve 3.trakea halkası önünde, sağ ve sol loblardan oluşan tiroid bezi meydana gelir. Tiroid bezi erişkin boyutuna 7. haftada ulaşır, hormon yapımına ise gestasyonun 11. haftası civarında başlar. (16,17)

Tiroid bezi gelişimi çeşitli transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilir. Tiroid transkripsiyon faktör (TTF)-l, TTF-2 ve paired homeobox-8 (PAX-8) tiroid bezinde sentezlenirler. Bu faktörler koordineli bir biçimde, tiroid hücre gelişimini kontrol ederler ve tiroglobülin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO), sodyum iyot simporter (NIS) ve tiroid stimülan hormon reseptörü (TSH-R) gibi tiroide ait genlerin yapılmasını yönetirler. Bu faktörlerdeki mutasyonlar, tiroid agenezisine veya dishormonogenezine sebep olabilirler ve böylece konjenital hipotirodiye yol açabilirler.(18)

Mikroskobik olarak tiroid, her biri kolloid ile dolu bir lümeni çevreleyen tek bir foliküler hücre tabakasından oluşan çok sayıda küresel foliküllerden oluşur. Kolloid yapının büyük bir kısmını tiroid hormonlarının protein öncülü olan

tiroglobulin oluşturmaktadır. Foliküller TSH ile uyarıldıklarında, foliküler hücreler kolumnar hale gelir ve lümendeki kolloid miktarı azalır; baskılandığındaysa foliküler hücreler düzleşir ve lümende kolloid birikir.(18)

2.1.3.Tiroid aksının regülasyonu

TSH, ön hipofizdeki tirotrop hücreler tarafından salınır ve tiroid aksının kontrolünde önemli bir rol oynar. TSH 31 kilodalton (kDa) ağırlığında bir glikoproteindir, alfa ve beta subunitlerinden oluşur. Alfa subüniti diğer glikoprotein yapıdaki hormonlarla ortak [lüteinizan hormon(LH), follikül uyarıcı hormon(FSH), human koryonik gonadotropin (hCG)] iken, beta subuniti TSH'a özgüldür. (18)

Tiroid bezinin fonksiyonu, hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezinin kendisi arasındaki ilişki ile düzenlenir. Tiroid aksı, endokrin feedback için klasik bir örnektir. Hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofizde TSH'un yapımını uyarır. TSH, tiroid bezinin hormon sentez ve yapımını uyarır. Tiroid hormonları negatif feedback ile TSH ve TRH yapımını inhibe ederler. Bu aksın ayarlayıcı noktası TSH tarafından oluşturulur. TRH, TSH sentezinin temel pozitif düzenleyicisidir. Ekzojen olarak TRH verilmesinden yaklaşık 15 dakika sonra TSH pik seviyesine ulaşır.(19)

Glukokortikoid, dopamin ve somatostatin TSH'u baskılar, ancak bu ajanların farmakolojik dozlarda uygulanmaları önemli bir değişikliğe yol açmaz. Azalan tiroid hormon düzeyi bazal TSH yapımını ve TSH'un TRH aracılı stimülasyonunu arttırmaktadır. Artmış tiroid hormon düzeyi direkt ve hızla TSH'u baskılar ve TRH aracılı TSH stimülasyonunu inhibe eder, bu mekanizma tiroid hormonlarının TSH yapımının en önemli düzenleyicileri olduğunu göstermektedir.

TSH pulsatil şekilde salınır ve günlük(diurnal) ritimdedir; en yüksek seviye gece oluşur. TSH'un yarılanma ömrü (50 dk)'nün uzun olmasından dolayı bu diurnal seyir diğer hipofiz hormonlarına göre daha az belirgindir. Bu yüzden TSH'un bir sefer ölçülmesi kandaki düzeyinin tayini için yeterlidir.

2.1.4 Tiroid hormon sentezi

Tiroid hormonları büyük bir iyodinize glikoprotein olan tiroglobulinden elde edilir. Tiroglobulin önce foliküler hücreden lümene salınır, sonrasında tirozin artıkları üzerinde iyodinize edilir. Tiroglobulinin folliküler hücreler içine geri alımı, proteolizi ve T_4 ile T_3 salınımını başlatır.

2.1.4.1 İyot Metabolizması ve Transportu

İyot tutulması tiroid hormon sentezinde ilk aşamadır. Oral alınan iyot serum proteinlerine, özellikle albümine bağlanır. Fazla iyot idrarla atılır. İyot tutulumu tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranında eksprese olan Na+/I- simporter (NIS) aracılığıyla olur.

İyot transport mekanizması gıdalarla alınan iyot miktarındaki değişikliklere uyumu sağlayacak şekilde düzenlenir. Düşük iyot düzeyleri NIS miktarını arttırır ve tutulumu uyarır, yüksek iyot düzeyleri ise NIS'ı ve tutulumu baskılar. NIS'in tiroidde seçici olarak eksprese olması tiroidin izotipik görüntülenmesini, hipertiroidinin tedavisini ve diğer organlarda anlamlı yan etkiler oluşturmadan tiroid kanserlerinin iyot radyoizotoplarıyla tedavisini mümkün kılar. NIS genindeki mutasyon, konjenital hipotiroidinin nadir bir nedenidir. Yine bir iyot taşıyıcısı olan pendrin genindeki mutasyon, iyodun defektif organizasyonu, guatr ve sensorinöral sağırlık ile karakterize Pendred sendromuna neden olur.

İyot eksikliği olan bölgelerde guatr, hipotiroidi ve kretenizm prevalansında artış görülür. Kretenizm, iyot eksikliğinin replasmanının yapılmadığı çocukluk çağında ortaya çıkan, mental ve büyüme geriliği ile karakterize durumdur. Diğer yandan besinlere aşırı iyot katkısı veya iyottan zengin gıdalarla beslenme (örn. Kabuklu deniz hayvanları, su yosunu), otoimmün tiroid hastalığı insidansını artırabilir. İyodun tavsiye edilen günlük dozu yetişkinler için 150 μg/gün, çocuklar için 90-120 μg/gün ve gebe kadınlar için 200 μg/gün'dür. İdrarla >10 μg/dL iyot atılımı, yeterli iyot alındığının göstergesidir.

İyot eksikliği tiroidin kan akımını artırır ve NIS'i upregüle ederek daha etkili iyot uptake sağlar. İyot fazlalığı Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinen geçici olarak tiroidin iyot organifikasyonunun bozulduğu bir fenomene neden olur. Normal tiroidi olan bireylerde bez bu inhibitör etkiden kurtulur ve iyot organifikasyonu yeniden kazanılır; ancak altta yatan otoimmün tiroid hastalığı olan bireylerde yüksek dozdaki iyodun baskılayıcı etkisi kalıcı olabilir.(18)

2.1.4.2.Organifikasyon, Eşleşme, Depolama, Salınım

İyot tiroide girdikten sonra oksidize edileceği yer olan tiroid folliküler hücrelerinin apikal membranına taşınır. Reaktif iyot atomu, Tg içinde belirlenmiş olan tirozil rezidülerine eklenir. İyodotirozinler Tg içinde TPO'ın da katalizlediği bir reaksiyon sonucu eter bağları ile bağlanarak birleşirler. İyodotirozinlerdeki iyot atomlarının sayısına bağlı olarak bu reaksiyonla T4 veya T3 her ikisi yapılabilir. Eşleşme sonrası Tg tiroid hücresi içine T4 ve T3 salınımı için işleneceği yer olan lizozomlara geri alınır. (18)

2.1.4.3 TSH etkisi

TSH, tiroid bezini TSH-R aracılığıya uyarır. TSH-R uyarıcı G proteinini α subuniti (Gsα) ile birleştirir ve adenilat siklazı aktive ederek siklik AMP yapımının artışına neden olur. TSH fosfolipaz C aktivasyonu ile fosfatidilinozitol turnoverini de uyarır. TSH tiroid bezinin fonksiyonunun ana hormonal düzenleyicisidir ancak çeşitli büyüme faktörleri de tiroid hormon sentezini etkilemektedir. Bunlar arasında insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), transforme edici büyüme faktörü β, epidermal büyüme faktörü, endotelinler ve çeşitli sitokinler yer almaktadır. Örneğin akromegalide, büyüme hormonu ve artmış IGF-I, guatr ile ilişkilidir ve multinodüler guatra zemin hazırlar.(18)

2.1.5.Tiroid hormon metabolizması

Tiroid bezinde T4, T3'ten 20 kat daha fazla üretilir. Bu iki hormon da plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır. Bu proteinler tiroksin bağlayıcı protein (TBG), transtiretin (TTR), albümin ve lipoproteinlerdir.

TBG'in tiroid hormonlarına afinitesi yüksektir ancak konsantrasyonu düşüktür. Tiroid hormonlarının yaklaşık %80'ini taşır. TBG' nin T3'e kıyasla T4'e afinitesi daha yüksektir.

Albüminin ise tiroid hormonlarına afinitesi düşüktür ancak plazma konsantrasyonu yüksektir. T4'ün %10'unu ve T3'ün %30 kadarını bağlar. TTR de T4'ün %10 kadarını taşırken, T3'ün çok az miktarını taşır. Lipoproteinler, özellikle apoprotein A1 bileşeni, serumda az miktarda T4 ve T3'ü bağlar.

Tüm bu taşıyıcı proteinlerin etkileri birleştirildiğinde yaklaşık olarak T4'ün %99,98'i ve T3'ün %99,7'si bağlı konumda bulunur. T3, T4'e kıyasla proteinlere daha gevşek bağlandığından dolaşımdaki total T3 daha az olsa bile T3'ün serbest miktarı T4'e göre daha fazladır. Sadece serbest olan hormonlar, dokular için biyolojik olarak aktiftirler. Bununla birlikte, tiroid aksını düzenleyen homeostatik mekanizmalar serbest hormon konsantrasyonunu normal düzeyde devam ettirecek şekilde çalışmaktadırlar.

TBG düzeyini hepatitler, östrojen maruziyeti, gebelik, ailesel TBG fazlalığı ve tamoksifen, 5 fluorouracil, metadon gibi ilaçlar arttırabilir. Nefrotik sendrom, şiddetli karaciğer hastalığı, androjen maruziyeti, glukokortikoidler TBG düzeyini azaltabilir.

T3'ün biyolojik aktivitesi ve reseptöre bağlanması, T4'ünkinden yaklaşık sekiz kat daha fazladır. T3'ün %80'inden fazlası T4'ün ekstratiroidal deiyodinasyonu ile elde edilir. Deiyodinaz enzimleri, hem T4'ü T3'e hem de biyolojik olarak inaktif T3'ü aktif haline dönüştürüler.

Tip 1 deiyodinaz, T4 için görece düşük bir afiniteye sahiptir ve daha çok tiroid, böbrekler ve karaciğerde bulunur. Aktivitesi hipotiroidizmde azalır. Tip 2 deiyodinaz, T4 için daha yüksek bir afiniteye sahiptir ve en çok beyin, hipofiz bezi, kahverengi yağ dokusu, cilt, plasenta ve tiroid bezinde bulunur. Tip 2 deiyodinaz aktivitesi tiroid hormonları tarafından düzenlenir. Hipotiroidizm ve iyot eksikliği bu enzimi indükler, bu da dokularda T4'ten T3 dönüşümünü arttırır. Tip 3 deiyodinaz, T4 ve T3'ü inaktive eder, T4'ten reverse T3(rT3) üretimini sağlar. Plasenta,

gelişmekte olan beyin, iskelet kası ve deride eksprese edilir. Gelişimsel olarak, eksprese edilen ilk deiyodinazdır ve diğer iki deiyodinaz üretilmeye başlandıkça ifadesi azalır. Hipoksi ile uyarılır ve hasta ötiroid sendromundaki düşük T3 düzeylerinden öncelikli olarak sorumludur.(20)

2.1.6.Tiroid hormonlarının etki göstermesi

Kandaki tiroid hormonları hücre içine ya difüzyon ile ya da monokarboksilat transporter 8 (MCT8) ve monokarboksilat transporter 10 (MCT10) aracılığıyla girerler.(21,22) Sonrasında tiroid hormonları öncelikli olarak nükleer reseptörleri uyarırlar ve eş zamanlı olarak plazma membran ve mitokondriyal enzimatik yanıtları da aktive ederler.

Tiroid hormonları, tiroid hormon reseptörleri (TR'leri) α ve β olarak isimlendirilen nükleer reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. TRα ve β'ın ikisi de çeşitli dokularda eksprese edilirler, organlar arasında ekspresyon seviyeleri değişiklik gösterir.TRα beyin, kas, gonadlar, böbrekler ve kalpte çok miktarda iken, TRβ ekspresyonu hipofiz ve karaciğerde görece daha yüksektir. Her reseptör için mRNA'lar farklı şekillerde eklenebilir, böylece en az üç alfa reseptörü formu ve iki beta reseptörü formu oluşur.TRβ2 izoformu, tiroid aksının feedback kontrolünde rol aldığından özellikle hipotalamus ve hipofizde eksprese edilir. TRα2 izoformu diğer TR izoformlarının etkisini bloke eder.

Nükleer reseptörler, T3'ü T4'ten çok daha yüksek afinite ile bağlar ve in vivo olarak, nükleer bağlı hormonun neredeyse tamamı T3'tür. Bu nedenle T4 büyük ölçüde bir prohormondur ve çok az hücre içi biyolojik aktiviteye sahiptir.

Tiroid hormonuna direnç (RTH), otozomal dominant bir bozukluk olup, TRβ reseptör genindeki mutasyonlar ile oluşur, yükselmiş serbest tiroid hormon düzeyleri ve uygunsuz olarak normal veya yüksek TSH ile karakterizedir.

2.1.7.Tiroid hormonlarının ölçümü ve değerlendirilmesi

TSH düzeyleri, serbest T4 ve T3'teki değişikliklere yanıt olarak değiştiğinden, tiroid testlerinin değerlendirilmesinde ilk aşama TSH'un baskılanmış,

normal veya artmış olup olmadığına bakılmasıdır. İstisnalar dışında, normal TSH değeri primer bir tiroid bozukluğunu dışlatır. Anormal TSH düzeyi görülürse hipertiroidi (baskılanmış TSH) veya hipotiroidi (yükselmiş TSH) tanısının doğrulanması için dolaşan tiroid hormon düzeyleri ölçülmelidir. T4 ve T3 proteinlere bağlıdır ve çeşitli faktörler (hastalık, ilaç, genetik faktörler) proteinlere bağlanmayı etkileyebilir. Bu yüzden biyolojik olarak aktif olan hormon miktarını gösteren serbest hormon düzeylerinin ölçülmesi anlamlıdır. Çoğu zaman, serbest T4 düzeyi tirotoksikoz tanısını koymak için yeterlidir, fakat hastaların %2-5'inde sadece yükselmiş T3 düzeyi vardır (T3 tirotoksikozu). Dolayısıyla serbest T3 düzeyleri, TSH'u süprese olan ve serbest T4 düzeyleri normal olan hastalarda ölçülmelidir.

Özellikle serbest T4 beraber bakılmadığında TSH'un tarama testi olarak kullanılmasının yanıltıcı olabileceği birkaç klinik durum sözkonusudur. Tiroid dışı herhangi bir şiddetli hastalık, anormal TSH düzeylerine neden olur. Hipotiroidi TSH yüksekliğinin en sık nedeni olmakla birlikte, TSH salgılayan hipofiz tümörleri, tiroid hormon direnci nadir nedenler arasındadır. Aksine, baskılanmış TSH düzeyi (özellikle <0.1 mU/L) genellikle tirotoksikoza işaret etmekle birlikte, gebeliğin birinci trimesterinde (hCG salınımına bağlı), hipertiroidi tedavisi sonrası (TSH birkaç hafta baskılı kaldığı için) ve bazı ilaçlar (örn. yüksek doz kortikosteroid veya dopamin) sonrasında da görülebilir. Hipotalamik-hipofizer hastalığa bağlı olarak gelişen sekonder ve tersiyer hipotiroidi, düşük serbest T4 düzeyi ile uyumlu olmayan değişken TSH seviyesi (düşükten yüksek normale kadar) ile ilişkilidir. Bu yüzden TSH, bilinen hipofizer hastalığı olanlarda tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmamalıdır.

Otoimmün tiroid hastalığı en kolay şekilde TPO ve Tg'e karşı gelişmiş dolaşan antikorların ölçümü ile saptanabilir. Tek başına Tg'e karşı antikorların gelişimi nadir olduğundan, sadece TPO antikorunun ölçülmesi daha uygundur. Otoimmün hipotiroidizmi olan hastaların hemen hemen tamamı ve Graves hastalığı olanların %80'den fazlasında TPO antikorları mevcuttur ve sıklıkla yüksek seviyelerdedir.

TSI'ler Graves hastalığında TSH-R'yi uyaran antikorlardır. Tirotoksikozis factitia dışındaki tüm tirotoksikoz tiplerinde serum Tg düzeyleri artmıştır. Tg ölçümünün

esas kullanım yeri tiroid kanseri olan hastaların takibidir. Total tiroidektomi ve radyoablasyon sonrasında Tg düzeyleri ölçülemeyecek kadar azalmış olmalıdır; ölçülebilir (>l-2 ng/mL) düzeyler ablasyonun yeterli olmadığını veya hastalığın nüksünü akla getirmelidir.(18)

2.1.8.Tiroid Bezi Hastalıkları

2.1.8.1. Ötiroid Diffüz Guatr

Guatr, büyümüş tiroid bezi anlamına gelmektedir. Genel olarak tiroid bezinin, kadın cinsiyet için 10 ml erkek cinsiyet için 15 ml'den büyük olması guatr olarak adlandırılabilir. Epidemiyolojik olarak da endemik veya sporadik olarak gruplandırılır. Toplumun %10'undan fazlasında veya 6-12 yaş okul çağı çocuklarının %5'inde guatr bulunduğunda endemik guatr, bu oran %5'in altında ise sporadik guatr olarak tanımlanmaktadır. İyot eksikliği, endemik ve sporadik guatrın en sık sebebidir.

Ötiroid diffüz guatr, nodül ve hipertiroidi olmadan tiroidin diffüz büyüdüğü durumdur. Bu hastalarda guatr büyüklüğü, bası bulgusu olup olmadığı incelenmelidir. İnspeksiyon veya palpasyonda nodül veya nodül şüphesi uyanırsa ya da bezin büyüklüğünün kesin olarak tespit edilmesi ve tedavi takibi yapabilmek için USG gereklidir. Ötiroid olduğundan sintigrafiye gerek yoktur. Hastalar genellikle asemptomatiktir. (23,24)

Asemptomatik hastalarda takip yeterlidir. Tedavinin amacı, tiroiddeki büyümenin durdurulması ve basının bulgularının giderilmesidir. Bunun için RAI tedavisi, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi kullanılabilir. Ötiroid diffüz guatrın ana nedeni iyot eksikliği olduğu için iyot eksikliğinin düzeltilmesi gereklidir.(25)

2.1.8.2. Toksik Multinodüler Guatr-Toksik Adenom

Tiroid nodülünün TSH'dan bağımsız otonomi kazanması, artmış iyot tutulumu, tiroid hormonu sentezlemesi sonucunda ortaya çıkan hipertiroidi durumuna toksik nodüler guatr denir. Tek bir nodülde ise toksik adenom (TA) birden fazla nodülde varsa toksik multinodüler guatr (TMNG) olarak isimlendirilir. Klinikte

yorgunluk, sinirlilik, çarpıntı, iştah artışı, kilo kaybı, nefes darlığı, terleme, sıcağa tahammülsüzlük, oligomenore, diyare gibi hipertiroidi bulguları görülür.(26)

Hipertiroidi kliniği olan hastalarda tanıyı kesinleştirmek için yapılacak ilk laboratuvar testi TSH ve sT4 olmalıdır. ST4 normal ise sT3 bakılmalıdır. Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısı doğrulandıktan sonra, etyolojiye yönelik ayırıcı tanı için RAI tutulumuna veya 99mTc tutulumuna bakılmalıdır. Böylece tiroiditleri ve egzojen tiroid hormon kullanımı gibi düşük tutulumlu tirotoksikozları, normal-yüksek tutulumlu tirotoksikozlardan (Graves hastalığı, TMNG, TA) ayırmak mümkün olur. Tiroid sintigrafisi, toksik nodüler guatr tanısında hiperaktif nodülleri tespit etmede yararlıdır.

TMNG ve TA'da kalıcı (ablatif) tedavi yapılmalıdır. Kalıcı tedavi öncesinde ötiroidi sağlanıncaya kadar ATİ verilmelidir. Genç, asemptomatik, hafif hipertiroidisi olan vakalarda ATİ tedavisi almadan RAI tedavisi yapılabilir. İleri yaş hastalar, ablatif tedaviyi kabul etmeyen veya kardiyolojik sorunu bulunan hastalarda, inilebilecek en düşük dozlarda ATİ ile tedavi devam ettirilebilir. Böyle hastalarda 3-4 aylık aralıklarla tiroid hormonları bakılarak takip yapılmalıdır.

2.1.8.3. Graves Hastalığı

Graves hastalığı ya da diffüz toksik guatr tirotoksikoz vakalarının %60-80 civarını oluşturur. Çevresel ve genetik faktörlerin etyolojide rol oynadığı otoimmün bir hastalıktır. Tiroid folikül hücrelerindeki TSH reseptörüne karşı gelişen tiroid stimülan antikorların reseptöre bağlanmasıyla başlayan uyarım aşırı hormon yapımı ile sonuçlanır. Graves hastalığında diffüz guatr, tirotoksikoz ve oftalmopatiden oluşan triad görülür. Bu bulgular tek başına olabileceği gibi birlikte de görülebilir. Hipertiroidi kliniği ile gelen hastada laboratuvar olarak hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında 99mTc tutulum veya RAI tutulumu yapılarak düşük tutulumlu tirotoksikoz nedenleri ekarte edilir. Tipik laboratuvar ve klinik bulguları olan, destekleyici sonografik bulguları olan hastalarda, özellikle göz bulguları da varsa sintigrafi veya tutulum bakılmadan da graves tanısı konulabilir.(27,28)

Graves hastalığına bağlı hipertiroidinin tedavisinde ATİ, RAI ve cerrahi seçenekleri bulunur. Tedavilerin hasta bazında düşünülmesi ve hastanın yaşı, gebelik planı olup olmaması gibi durumlara göre hasta ile birlikte karar verilmesi gerekir.

2.1.8.4. Tiroiditler

Tiroiditler, follikül hücrelerinin hasarı ve tiroid bezinin inflamasyonu ile seyreden hastalıklardır. Etyolojileri farklı olsa da hasar çoğunlukla immün aracılı meydana gelir ve follikül yıkımı karakteristik özellikleridir. Tiroiditler; akut tiroidit, subakut granülomatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi), sessiz (ağrısız, postpartum) tiroidit, kronik (Hashimoto) tiroiditi, Riedel tiroiditi (Ig G4 aracılıklı), diğer tiroiditler olarak gruplara ayrılırlar.(26,29) Akut Tiroidit genellikle bakteriyel ajanlarla oluşan tiroid inflamasyonudur. Hastalarda tiroid bölgesinde ağrı, hassasiyet, ısı artışı, yüksek ateş ve bölgesel lenfadenopati görülür. Tiroid fonksiyonları genellikle etkilenmemiştir. Bazen destrüksiyona bağlı tirotoksikoz oluşabilir. Sedimentasyon yüksektir, USG'de apse görülür ve aspire edilmesi hem tanı koydurucu hem de tedavi edicidir.

Subakut granülomatöz tiroidit genellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında görülür. Hastaların çoğunda HLA-B35 pozitiftliği mevcuttur ve hastalık gelişiminde risk faktörüdür. Viral ajanlar dışında IL-2, TNF-α ve IF-α gibi sitokinler hastalığı tetikleyebilir. Hastalarda boyun ön tarafında kulağa vuran, yutkunmakla artan ağrı, palpasyonla ciddi ağrı ve hassasiyet vardır. Hastalığın klinik seyri tirotoksikoz- ötiroidi-hipotiroidi-ötiroidi şeklindedir. Sedim ve CRP yüksektir ve sedimantasyon >100 mm/saat olabilir. USG'de tiroidin ağrılı bölgelerinde lokalize veya jeneralize hipoekojen, heterojen alanlar mevcuttur. Renkli Doppler ile parankimal kan akımı değerlendirildiğinde; bez vaskülaritesi artmamıştır ve etkilenmiş parankimde hemen hemen hiç kan akımı izlenmez. İnflamasyon bölgelerinde nodüler görünüm olabilir. (30)Hafif veya iyileşmekte olduğu düşünülen vakalarda tek başına NSAİİ'ler ve istirahat yeterli olurken birçok vakada kortikosteroid tedavisi gerekmektedir.(31)

Sessiz (Ağrısız) tiroidit, T- hücre aracılı otoimmün tiroid hasarının görüldüğü kendini sınırlayabilen tiroidittir. Genellikle belirgin klinik bulgu vermez. Kendi

kendisini sınırlayan bir hastalık olduğu için tedavi edilmeksizin izlenmelidir. Post partum tiroidit (PPT), klinik ve patolojik olarak sessiz tiroidite benzeyen ve doğum ve abortus yapmış kadınlarda görülebilen tiroidit formudur. Semptom yoksa tedavisiz izlenmelidir.

Riedel Tiroiditi, etyoloji tam bilinmemekle birlikte, otoimmün bir sürecin var olduğu düşünülen ve Ig G4 ilişkili hastalıklar içerisinde yer alan bir hastalıktır. Multifokal fibrosklerozisin tiroid tutulumu olduğu düşünülmektedir. Genellikle tanı için biyopsiye gerek duyulur. Medikal tedavide kortikosteroidler ve tamoksifen kullanılır. Bazı vakalarda semptomları rahatlatma, trakea ve özefagus fonksiyonlarını koruma amaçlı cerrahi uygulanabilir.

2.1.8.5. Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle büyümesi ve/veya otoimmünite sonucunda bez atrofisi ve yavaş gelişen bir hipotiroidi görülür. HT en sık 30-50 yaş arası kadınlarda görülür. HT histopatolojik bir tanı olup tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile karakterizedir.

İlk başvuruda hastalar genelde asemptomatik olup, ötiroid ve hipotiroid olabilecekleri gibi hastalığın erken döneminde tiroid follikül hasarı sonucu dolaşıma karışan tiroid hormonları nedeni ile geçici tirotoksikoz (hashitoksikoz) görülebilir. Subklinik veya aşikâr hipotiroidisi olan hastalarda sert ve düzensiz guatr olması hashimoto tiroiditini akla getirir. Hastalarda anti-TPO (anti-tiroid peroksidaz) veya anti- tiroglobulinden biri %90 ihtimalle pozitif saptanırken, bazen her ikisi de yüksek bulunabilir. Tiroid USG'de parankim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz psödonodüller görülebilir.

Ötiroid hastalarda tedavi gerekmezken, subklinik hipotiroidi hastalarda gerektiğinde aşikâr hipotiroidi gelişen hastalarda ise mutlaka levotiroksin ile replasman tedavisi yapılmalıdır.(32)

2.2.COVID-19 PANDEMİSİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Koronavirüsler, zarflı ve pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Genom dizilimi ve filogenik analiz, COVID-19'a neden olan koronavirüsün, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü ile aynı alt cinste, fakat farklı bir sınıfta yer alan betakoronavirüs olduğunu gösterdi. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi, bu virüsün ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmesini önerdi.(33) Hastalığın isimlendirilmesi ise koronavirüsten 'CO' ve 'Vi' hecelerinin ve 'disease' kelimesinden de 'd' harfinin birleştirilmesi ile ilk vakanın çıktığı 2019 yılı ile tamamlanıp COVID-19 olarak belirlenmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19'u, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede daha vakaların görülmesi, virüsün şiddeti ve yayılımı sebebiyle 11 Mart 2020'de pandemi olarak tanımladı.(34)

2019'un sonunda Çin'in Wuhan şehrinde ilk vaka raporlarından bu yana, küresel olarak 600 milyondan fazla doğrulanmış COVID-19 vakası bildirilmiştir.(35) Ülkemizde ise 27 Kasım 2022 itibariyle 17 milyon vaka sayısı ve 100 bin vefat sayısı olarak bildirilmiştir.(36)

2.2.2. Klinik belirti ve bulgular

COVID-19 hastalığı ön planda solunum sistemini etkilmekle beraber multisistemik bir hastalıktır. COVID-19 için kuluçka süresi genellikle maruziyeti takip eden 14 gün içindedir ve çoğu vaka bulaştan yaklaşık dört ila beş gün sonra meydana gelir.(37,38)

SARS-CoV-2 hücre yüzeyindeki ACE2 ve TMPRSS2 yardımıyla hücreye giriş yapar ve viral replikasyon başlar. ACE2 ve TMPRSS2 yalnızca solunum yollarında değil, böbrekler, kalp, mide, barsak ve tiroid bezi gibi endokrin organlarda tutulumlar yapabilmektedir.(39,40)

COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık gözlenen semptomlar ateş, yorgunluk, öksürük, myalji, nefes darlığı, balgam, baş ağrısı, koku ve tat duyu bozukluklarıdır. Yine bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem semptomları da sıklıkla raporlanmıştır. (41)

Sık görülen laboratuvar bulguları lenfopeni, trombositopeni, yüksek karaciğer enzimleri, yüksek LDH, yüksek ferritin, CRP, IL-6, TNF alfa ve yüksek d-dimer değerleri olarak raporlanmıştır.(42–44)

Görüntüleme bulgularında akciğer grafisinde ve toraks BT'de bilateral, periferik ve alt akciğer bölgesi dağılımları ile konsolidasyon alanları ve buzlu cam opasiteleri, tespit edilmiştir.(45)

2.2.3.Hastalığın seyri ve komplikasyonlar

2.2.3.1.Solunum yetmezliği

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), kritik hastalığı olan hastalardaki en önemli komplikasyondur ve nefes darlığının başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki büyük çalışmalarda, hastanede yatan hastaların yüzde 12 ila 24'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur.(46,47)

2.2.3.2.Kardiyak komplikasyonlar

Aritmiler, miyokardiyal hasar, kalp yetmezliği ve şoku içermektedir.

2.2.3.3. Tromboembolik komplikasyonlar

Derin ven trombozu ve pulmoner emboli, özellikle yoğun bakım ünitesindeki ağır COVID-19'lu hastalarda %10 ile 40 arası değişkenlikte rapor edilmiştir.(48). Akut inmeyi de içeren arteriyel trombotik olaylar da bildirilmiştir.(49)

2.2.3.4.Nörolojik komplikasyonlar

Ensefalopati daha sık olmakla birlikte inme, hareket bozuklukları, motor ve duyu kusurları, ataksi ve nöbetler raporlanmıştır.(50)

2.2.3.5.Enflamatuar komplikasyonlar

COVID-19 hastalığını şiddetli geçirenlerde dirençli ateşle beraber yüksek akut faz reaktanları ve yüksek proinflamatuarsitokinler görülebilir. Makrofaj aktivasyon sendromu gelişebilir.(51)

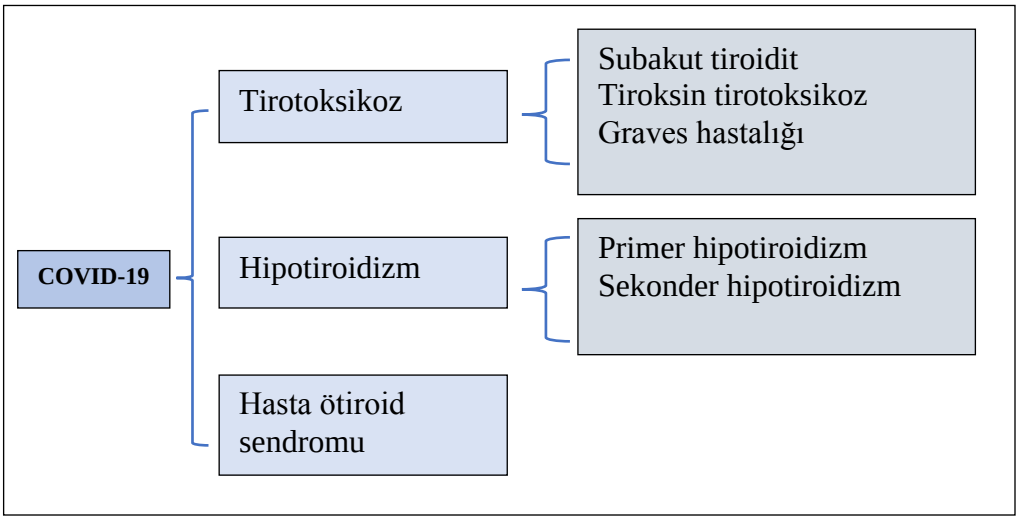
2.3 COVID-19 VE TİROİD

COVID-19 pandemisi süresince, hastalıkla ilişkili tiroid bozuklukları bildirilmiştir. COVID-19'un neden olduğu tiroid bezi hasarı ve disfonksiyonu ile ilgili etki mekanizmaları hakkında çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır.

Tiroid bezi SARS-CoV-2'nin hücrelere giriş yapmak için sıklıkla kullandığı ACE2 reseptörleri açısından oldukça zengindir.(52)Benzer şekilde hipofiz bezi de ACE2 eksprese etmektedir. Bu nedenle her iki bezin de direkt viral sitotoksik etkiye maruz kaldığı görülmüştür.(53)

SARS-CoV-2, inflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-alfa) aşırı salgılanması ile immun yanıt oluşturur. Bu sitokinler tiroid bezinde de inflamasyonu ve hasarı uyarır. Bazı çalışmalarda da SARS-CoV-2 immunojenik epitoplarıyla tiroid peroksidaz gibi birçok insan proteini arasında benzerlikler gösterilmiştir. Tiroid hasarı açısından bu moleküler benzerliğin de etkili olduğu düşünülmektedir.(54)

Şekil 2. Mevcut literatürün analizi sonucunda Covid-19 ile ilişkili tiroid hastalıkları



COVID-19 pandemisi ve tiroid fonksiyonları ile ilişkisi açısından farklı patolojiler tanımlanmıştır. Bunlar arasında en çok gözlenenler COVID-19 hastalarında gelişen subakut tiroiditler, atipik tiroiditler, Graves hastalığı, hipotiroidi, ötiroid hasta sendromu olmuştur.

Pandemide ilk subakut tiroidit (SAT) vakası İtalya'da yayımlanmıştır.(9) Vakada SARS-CoV-2 PCR testi pozitifleştikten 15 gün sonra ateş, çarpıntı, halsizlik, çeneye yayılan boyun ağrısı şikayetleri ile başvuran , tiroid ultrasonu ve laboratuvar bulguları ile SAT tanısı koyulan 18 yaşında kadın hasta bildirilmiştir.Aynı ekip tarafından COVID-19 enfeksiyonundan 16 ila 36 gün sonra gelişen dört SAT hastası daha bildirildi.Hastaların hepsi kadındı.(11) Yine İtalya'da yapılan bir çalışmada da pandemi süresince yıllık SAT insidansının pandemi öncesi dönemle benzer olduğu, ancak SAT vakalarının zaman olarak COVID-19 pikleri ile uyumlu olduğu rapor edildi. SARS-CoV-2 pandemisinin, toplam SAT vaka sayısındaki artışla ilişkili olmasa da hastalığın şiddetini etkileyerek hastalığın daha şiddetli formlarına yol açtığını gösterildi.(10)

Milano'da 287 COVID-19 hastasında yapılan retrospektif bir çalışmada, 31 aşikâr, 27 subklinik hipertiroidi (%20) vakası saptanmış. TSH<0,34 mU/L olan hastaların, TSH değeri yüksek olanlara göre serum IL-6 değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş. ($p<0,01$). Hastalarda tirotoksikoz veya hipotiroidi olanlarda mortalite oranı daha yüksek saptanmış.(55)

Şiddetli ve kronik sistemik hastalıklarda ÖHS beklenen bir durumdur. ÖHS en sık TSH normal, T4 normal veya üst sınırda, T3 düşük hormon profili olarak görülmektedir. Hastalık ilerledikçe TSH ve T4 seviyeleri de düşebilir. Çin'de 50 COVID-19'lu hasta, 51 COVID-19 dışı pnömoni hastası, 54 sağlıklı kontrol hastasının tiroid fonksiyonları incelendiği çalışmada, COVID-19 hastalarının %56'sında TSH seviyeleri düşük olarak görülmüş. ($p<0,01$). Total T3 ve TSH seviyelerindeki düşüşün derecesi hastalığın şiddeti ile uyumlu görülmüş.(56)Yine Çin'de COVID-19'lu 100 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada TSH, serbest T3, sT3/sT4 oranındaki düşüşün, COVID-19'un klinik kötüleşmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.(57)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya T.C Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu Onayı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.05.2022 tarihli 106-2022 Karar numarası ile alınan onay sonrasında başlanmıştır.

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif kohort çalışması olarak planlandı. Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Mart 2020 -Mayıs 2022 yılları arasında Pandemi Dahiliye servislerinde yatarak tedavi gören COVID-19 tanılı (yüksek klinik şüphe ve/veya COVID-19 PCR test pozitifliği ve/veya COVID-19 pnömoni ile uyumlu toraks BT görüntüsü) 1425 hasta tespit edildi. Bu hastalardan TSH değeri istenmemiş 684 hasta, tiroid hormon ilacı kullanan 37 hasta, tedavi red formu imzalayan 7 hasta, mükerrer yatışı olan 4 hasta çalışmaya dahil edilmedi. TSH değeri istenmiş 693 COVID-19 hastası çalışmaya alındı. Mükerrer yatışı olan hastaların ilk yatışı çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaşayan(şifa) ve kötü prognoz olacak şekilde iki grupta analiz edildi. Kötü prognoz exitus ve yoğun bakıma sevk edilen hastaları tanımlamaktadır. Hastalar TSH,ST3,ST4 değerlerine göre normal, hipotiroidi, tirotoksikoz ve hasta ötiroid olarak tanımlandı. Normal hastalar, her üç değeri de normal aralıkta olanlar ile subklinik hipo-hipertiroidi olanlar olarak tanımlandı. Tirotoksikoz TSH düşük, T4 ve/veya T3 yüksek olarak tanımlandı. Hipotiroidi TSH yüksek veya normal, T4 ve/veya T3 düşük olarak tanımlandı.Hasta ötiroid , TSH normal veya düşük, T3 düşük, T4 normal -yüksek -düşük olarak tanımlandı.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 11 Mart 2020 ile 1 Mayıs 2022 tarihleri arasında COVID-19 pnömonisi tanısıyla Pandemi Dahiliye Servisinde yatarak tedavi gören, TSH değeri ölçülmüş hasta grubu dahil edilmiştir. Çalışma bu şartları sağlayan 693 hasta ile yapılmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Pandemi dahiliye servisinde yatarak tedavi görmüş olmak
- TSH değeri ölçülmüş olmak

Hastaların çalışma dışlama kriterleri:

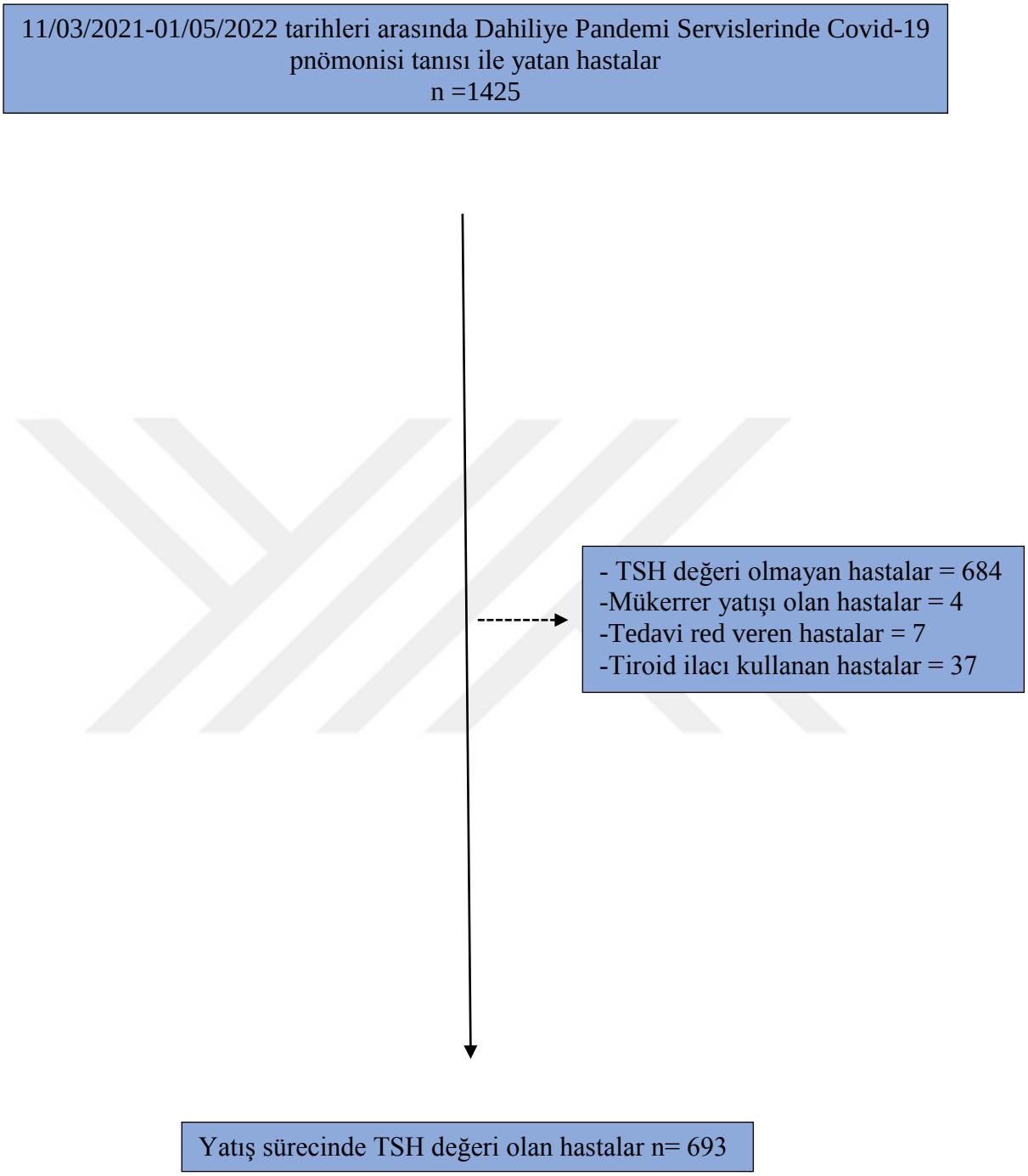
- TSH değerinin ölçülmemiş olması
- Tiroid hormon ilacı kullanan hastalar
- Tedavi red verip hastaneden çıkan hastalar

3.3 Verilerin Toplanması

Çalışmamıza hastanemizde COVID-19 pömonisi tanısı ile Pandemi Dahiliye servisilerine yatırılmış hastaların yatış esnasında elde edilen verilerine, anamnezlerine, laboratuvar testlerine, uygulanan ilaç tedavileri ile ilgili yanıtlara hastane kayıtlarından (hekimlerin günlük gözlemleri, hemşire notları, hastane bilgi yönetimindeki her türlü laboratuvar, tedavi ve radyolojik görüntüler vb.) ulaşılmıştır.

Hastaların kan tetkikleri (hemogram, PT, aPTT, fibrinojen, d- dimer, glukoz, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, üre, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, prokalsitonin, CRP, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, serbest T4, serbest T3, TSH, ferritin, kortizol, sitokin ölçümü) kaydedilmiştir. ST3/ST4 oranının $\leq 2,27$ ve $>2,27$ olmasına göre veriler kategorize edilmiştir.(58)

Hastaların servisten çıkış şekilleri şifa ile (servisten taburcu) ve kötü prognoz (exitus ve yoğun bakıma sevk) olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda hastaların yatışlarından itibaren takiplerindeki laboratuvar verilerinin değişimi incelenmiştir.



Şekil 3. Hasta Seçimi

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows IBM SPSS 26.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortanca ve minimum -maksimum değerler veya ortalama – standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test ile değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann Withney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. Sayısal verileri karşılaştırmak için Pearson- Spearmon korelasyon testikullanıdı. Hastane içi mortalite ve yoğun bakıma gidiş kötü prognoz olarak değerledirilerek yapılan surveyans analizi için Cox regresyon analizi yapıldı. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız 11/03/2020-01/05/2022 tarihleri arasında Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Pandemi Servislerinde yatarak tedavi gören 333 tanesi erkek 360 tanesi kadın olmak üzere 693 hastadan oluşmaktadır. Bu hastaların tamamı yatışı sırasında TSH değeri istenmiş olan hastalardan seçilmiştir.

Hastaları 2 gruba ayırdık. Birinci grup yaşayan(şifa) hastaları, ikinci grup exitus ve yoğun bakım ünitesine sevk edilen (kötü prognoz) hastaları içerecek şekilde tanımlandı.

Tablo 1. Kötü prognozla demografik verilerin ilişkisi

		Tüm hastalar (N=693)	**Yaşayan (N=656)**	**Kötü Prognoz (N=37)**	**p**
Yaş (yıl), Ortalama±SD (Minimum-Maximum)		60,7±16,6 (18 - 105)	60,2±16,7 (18-105)	68,6±12,9 (43-83)	**<0,001**
Cinsiyet, n/N (%)	**Kadın**	360/693 (51,9)	347/360 (96,4)	13/360 (3,6)	**0,035**
	Erkek	333/693 (48,1)	309/333 (92,8)	24/333 (7,2)	

Kötü prognozu olan hastaların erkek cinsiyet yüzdesi ve yaşı istatiksel anlamlı olacak şekilde yüksekti (Tablo 1).

Tablo 2. Kötü prognozla hemogram parametrelerinin ilişkisi (veriler median(minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir)

Tetkikler	**Tüm hastalar (N=693)**	**Yaşayan (N=656)**	**Kötü Prognoz (N=37)**	**p**
WBC	7,54 (1,9 -50,8)	7,39 (1,9 – 40)	10,3 (3,8-50,8)	**<0,001**
HGB	11,6 (5- 16)	11,6 (6,4 – 16)	11,2 (5 – 14,7)	0,34
HCT	34,9 (14,5 – 46,9)	34,9 (20,2 - 46,9)	33,4 (14,5 – 46,1)	0,27
PLT	254 (4 – 764)	262 (5 – 764)	146 (4 – 309)	**<0,001**
Nötrofil	5,5 (1 – 21,1)	5,4 (1 – 21,1)	8,6 (2,7 – 14,3)	**<0,001**
Lenfosit	1,1 (0,1 - 33,3)	1,2 (0,1 – 33,3)	0,6 (0,1 – 8,3)	0,25
Nötrofil/Lenfosit	4,8 (0,1 – 65,4)	4,5 (0,1 - 36,6)	17,4 (0,8 – 65,4)	**<0,001**

Trombosit değerindeki azalma ile lökosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranındaki artış kötü prognoz üzerine istatiksel anlamlı bulunmuştur. (p<0,001) Kötü prognoz grubundaki lenfosit değeri yaşayanlara göre daha düşük ölçülmüştür, ancak istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 3. Kötü prognozla biyokimya parametrelerinin ilişkisi (veriler median(minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir)

Tetkikler	Tüm hastalar (N=693)	Yaşayan (N=656)	Kötü Prognoz (N=37)	p
Ferritin	245 (5-5689)	233 (5-5689)	472 (59-3422)	**<0,001**
Fibrinojen	438 (1-1098)	437 (2-1098)	445 (1-763)	0,96
D dimer	0,91 (0,1-35855)	0,86 (0,1-35855)	1,8 (0,2-7096)	0,86
Ürik asit	5,2	5,1	6,1	**<0,001**
Ürik asit/Albumin	0,16	0,15	0,21	**<0,001**
Kreatinin	0,8 (0-12)	0,79 (0-12)	1,09 (0,4-7,6)	0,04
LDH	274 (112-3264)	270 (112–1831)	434 (161-3264)	**<0,001**
Prokalsitonin	0,08 (0,01- 39,9)	0,07 (0,01–39,9)	0,25 (0,03–24,7)	0,034
CRP	39 (0,2-393)	36 (0,2–393)	58 (5,6–311)	**0,002**
Glukoz	133 (61-467)	133 (61–467)	125 (61-387)	0,63

Ferritin, ürik asit, ürik asit albümin oranı, LDH, prokalsitonin ve CRP değerlerindeki artış ile kötü prognoz ilişkisi istatiksel anlamlı bulunmuştur. (Tablo 3).

Tablo 4. Tiroid fonksiyon testleri ve inflamatuar parametreler arasındaki korelasyon

		sT3	TSH	sT4	sT3/sT4
LYM#	r	0,082	-0,004	-0,034	0,058
	p	0,138	0,927	0,381	0,298
NEU#	r	-0,262**	-0,037	0,258**	-,309**
	p	**<0,001**	0,335	**<0,001**	**<0,001**
Ferritin	r	-,221**	-0,001	0,195**	-,191**
	p	**<0,001**	0,970	**<0,001**	**0,001**
Fibrinojen	r	0,080	-0,036	-0,110**	0,102
	p	0,159	0,371	**0,007**	0,075
D-dimer, kantitatif	r	-0,145*	-0,006	0,177**	-0,146*
	p	**0,011**	0,889	**<0,001**	**0,011**
LDH	r	-0,070	-0,002	-0,043	-0,002
	p	0,202	0,958	0,275	0,976
Prokalsitonin	r	-0,035	-0,007	0,010	0,030
	p	0,521	0,864	0,803	0,585
CRP	r	-0,171**	-0,053	0,040	-0,093
	p	**0,002**	0,161	0,307	0,089

Çalışmamızda tiroid fonksiyonları ile lenfosit değeri arasında korelasyon tespit etmedik. Tiroid fonksiyonları ile nötrofil değeri, ferritin, D-dimer ve CRP arasında negative korelasyon tespit ettik. (Tablo 4)

Tablo 5. Kötü prognozla tiroid fonksiyon testlerinin ilişkisi(veriler median(minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir)

Tetkikler	***Tüm hastalar***	***Yaşayan (Şifa)***	***Ex ve Ybü (Kötü Prognoz)***	***p***
TSH	0,75 (0,01 – 175) 2,63 ± 12,23	0,75 (0,01- 175) 2,68 ± 12,6	1,21 (0,16 – 5,92) 1,8 ±1,81	0,603
Serbest T3	2,23 (0,81 – 5,60) 2,28 ± 0,72	2,26 (0,81 – 5,60) 2,3 ± 0,72	1,87 (1,13 - 3,02) 1,92 ± 0,52	0,024
Serbest T4	9,4 (0,5 -77,6) 8,01 ± 7,12	9,28 (0,5 - 37,4) 7,62 ± 6	10,3 (0,99 – 77,6) 14,1 ± 15,96	**<0,001**
ST3/ST4	0,21 (0,02 – 6,58) 1,14 ± 1,34	0,22 (0,05-6,58) 1,19 ± 1,36	0,15 (0,02 – 2,88) 0,44 ± 0,75	**0,015**

Serbest T3 serbest T4 oranındaki azalış ve serbest T4 değerindeki artışın kötü prognozla ilişkisi anlamlı bulunmuştur. (Tablo 5).

Tablo 6. Kötü prognoz riskini etkileyen parametrelerin cox regresyon analizi

		p	Exp(B)	95,0% Güven Aralığı	
				Lower	Upper
Basamak 1	Yaş	0,365	1,016	0,982	1,050
	Cinsiyet (erkek)	0,277	0,569	0,206	1,571
	Trombosit	0,002	0,990	0,984	0,996
	Lenfosit	0,705	0,900	0,521	1,555
	CRP	0,042	1,006	1,000	1,013
	LDH	0,103	1,001	1,000	1,001
	Ferritin	0,294	1,000	0,999	1,000
	sT3/sT4 ≤2,27	0,094	5,821	0,739	45,846
Basamak 2	Yaş	0,319	1,017	,984	1,051
	Cinsiyet (erkek)	0,265	0,562	0,204	1,547
	Trombosit	0,001	0,990	0,984	0,996
	CRP	0,035	1,007	1,000	1,013
	LDH	0,108	1,001	1,000	1,001
	Ferritin	0,256	1,000	0,999	1,000
	sT3/sT4 ≤2,27	0,091	5,928	0,753	46,641

Tablo 6. Kötü prognoz riskini etkileyen parametrelerin cox regresyon analizi (devamı)

		p	Exp(B)	95,0% Güven Aralığı	
				Lower	Upper
Basamak 3	Cinsiyet (erkek)	0,256	0,559	0,205	1,524
	Trombosit	<0,001	0,989	0,984	0,995
	CRP	0,034	1,007	1,000	1,013
	LDH	0,109	1,001	1,000	1,001
	Ferritin	0,168	1,000	0,999	1,000
	sT3/sT4 ≤2,27	0,068	6,709	0,866	51,980
Basamak 4	PLT	<0,001	0,990	0,984	0,995
	CRP	0,021	1,007	1,001	1,013
	LDH	0,180	1,000	1,000	1,001
	Ferritin	0,166	1,000	0,999	1,000
	sT3/sT4 ≤2,27	0,065	6,903	0,889	53,624
Basamak 5	PLT	*<0,001*	*0,988*	0,983	0,994
	CRP	0,014	*1,007*	1,001	1,013
	Ferritin	0,104	*1,000*	0,999	1,000
	sT3/sT4 ≤2,27	*0,046*	*7,963*	1,038	61,117

COVID-19 sebebi ile hastaneye yatırılan hastalarda kötü prognozu etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde (yaş, cinsiyet (erkek olmak), trombosit – lenfosit – CRP – LDH – ferritn düzeyi ve sT3/sT4 (2,27 ve altında olması) mortalite üzerine etkisi incelendiğinde tombosit (p<0,001, OR=0,988), CRP (p=0,014, OR=1,007) ve sT3/sT4 2,27 ve altında olması (p=0,046, OR=7,963) en etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır (Tablo 6).

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda Covid-19 pnömoni tanısıyla yatış yapılan hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin yoğun bakım yatışı ve mortaliteye etkisini araştırmayı amaçlandık. Yoğun bakıma yatış ve exitusu etkileyen faktörlerden bağımsız olarak özellikle ST3/ST4 oranının 2.27 ve altında olmasının mortaliteyi etkilediğini bulduk.

Çalışmamızda 693 hastanın hepsinin TSH değeri mevcuttu; 339 hastanın serbest T3 değeri, 669 hastanın serbest T4 değeri mevcuttu. Çalışmamızdaki 693 hasta içinde TSH düşük olanların sayısı 104 (%15), TSH yüksek olanların sayısı 39 (%5,6), Serbest T3 düşük olanların sayısı 119 (%35,1), yüksek olanların sayısı 4 (%1,2) ve Serbest T4 düşük olanların sayısı 314 (%46,8), yüksek olanların sayısı 22 (%3,3) bulundu. Güncel literatürde de çalışmamıza benzer şekilde sonuçlar mevcut olduğu gibi farklı sonuçlar da mevcuttu. Lui ve arkadaşlarının 191 COVID-19 hastasında tiroid fonksiyonlarını inceledikleri çalışmalarında TSH düşük olanların sayısı 11(%5,7), serbest T3 düşük olanların sayısı 12(%6,2) olarak rapor edilmiştir. (59) Lania ve arkadaşlarının 287 hasta ile yaptıkları COVID-19 ilişkili sitokin fırtınasının tiroid fonksiyonları üzerine etkisini araştırdıkları retrospektif çalışmada, hastaların TSH değeri yatışın ilk günü ölçülmüş ve TSH düşük olanların sayısı 58 (%20,2) olarak bulunmuş.(12) Campi ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde yatan, yatıştan önce kortikosteroid tedavisi almamış 115 hasta ile yaptıkları çalışmada tiroid fonksiyon testleri aralıklı olarak ölçülmüş (TSH 3 günde bir, T3 ve T4 haftalık olarak) ; 12(%10,4) hastada başvuru sırasında, 27(%23,5) hastada takip sürecinde TSH düzeyleri düşük olarak saptanmış. TSH düşük olan 39 hastanın 25'inde serbest T3 düzeyi de düşük ölçülmüş.TSH normal olan 76 hastanın 22'sinde serbest T3 düzeyi düşük olarak ölçülmüş. Düşük TSH seviyelerine sahip hastaların çoğunda düşük ST3 ve normal ST4 seviyeleri görülmüş ve bu durumun, yatış sonrası uygulanan kortikosteroid tedavisinin TSH üzerindeki baskılayıcı etkisi ile beraber hasta ötiroid sendromu kombinasyonundan kaynaklanabileceğini varsaymışlardır. (60) Baldelli ve arkadaşlarının serviste takip edilen (A grubu) ve yoğun bakımda takip edilen (B grubu) COVID-19 hastaları olarak iki grup ile yaptıkları çalışmalarında TSH düzeyleri hem A grubunda (%21,7) hem de B grubunda (%78,2) düşük bulunmuş. A grubundan hastaların %43'ü ve B grubundan hastaların %73,9'u

düşük ST3 seviyeleri göstermiş.(61) Sen ve arkadaşlarının farklı şiddetlerdeki 60 COVID-19 hastası ile yaptıkları çalışmada düşük TSH düzeyi %18,3 olarak saptanmıştır ve TSH düşüklüğünü en sık görülen TFT bozukluğu olarak belirtmişlerdir.(62) Bizim Çalışmamız da Hastaların tiroid fonksiyon testleri ilk 48 saat içinde alınmıştır bu sebeble hastaların bir kısmı tetkik öncesi steroid veya heparin aldı.

Darvishi ve arkadaşları COVID-19'un tiroid fonksiyonu üzerindeki etkisini ve tiroid hormonlarındaki değişiklikleri anlayabilmek için çeşitli çevrimiçi veritabanlarını 2 Ağustos 2022'ye kadar taramışlar. Çalışmalarında tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansının %15 olduğunu göstermişlerdir. Hafif ve orta şiddette COVID-19 hastalarının %6,2'sinde anormal TFT ve şiddetli COVID-19 hastalarının %20,8'inde anormal TFT ölçüldüğü tespit edilmiştir. COVID-19'da tiroid disfonksiyonu prevalansının yüksek olduğunu ve hastalar arasında ciddi vakaların hafif ve orta şiddette COVID-19'a kıyasla 3,77 kat daha yüksek anormal TFT riskine sahip olduğunu göstermişlerdir.(63) Bizim çalışmamız Covid 19 pnömoni tanısı ile yatan hastalar olması bu vakalarında ya ağır pnömoni ya da komorbiditelerinin olması sebebiyle yatışı yapılmıştır. Çalışmamızda anormal TFT görülme yüzdesi; şifa ile taburcu olanlarda %20, yoğun bakım yatışı ve mortalitesi olanlarda %29,7 olarak tespit edildi. Lui ve arkadaşlarının 191 COVID-19 hastasının tiroid fonksiyonlarını araştırdıkları çalışmalarında ise hastaların %13,1'inde anormal tiroid fonksiyonu görüldüğünü saptamışlardır.(59)Sen ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastalığın ciddiyetine bakılmaksızın 60 hastanın 21'inde (%35) tiroid fonksiyonunda bir veya daha fazla anormallik saptandığı belirtilmiştir.(62)Çalışmamızda 672 hastanın %28,1'i normal, %47,5'i hipotiroidi, %8,5'i tirotoksikoz, %12,8'i hasta ötiroid olarak bulundu. Literatürdeki çalışmalarda da COVID-19'un bizim çalışmamıza benzer şekilde tiroid hormon disfonksiyonuna yol açtığı görüldü.

Tirotoksikoz açısından incelediğimizde; Lania ve arkadaşlarının pandeminin ilk günlerinde yatırılarak takip edilen 287 hasta ile yaptıkları COVID-19 ilişkili sitokin fırtınasının tiroid fonksiyonları üzerine etkisini araştırdıkları çalışmasında %20,2 tirotoksikoz (subklinik ve aşikâr), %5,2 hipotiroidizm (subklinik ve aşikâr) ve %74.6 normal tiroid fonksiyonu bulunduğunu belirtmişlerdir.(12)Muller ve arkadaşları COVID-19 tanısı ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen 85 hastanın

13'ünde (%15) tirotoksikoz saptamışlar.Bu hastalarda daha belirgin olan hormon profilinin TSH düşük, ST3 (triiyodotironin) düşük, ST4 (tiroksin) yüksek olarak görüldüğünü belirtmişler ve tiroksin tirotoksikoz olarak tanımlanan, tirotoksikoz ve hasta ötiroid sendromunun bir kombinasyonuna sahip olmaları muhtemeldir şeklinde açıklamışlardır.(64) Sen ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların %15'inde düşük TSH ve normal veya hafif yüksek serbest T4 seviyeleri ile tirotoksikozu düşündüren tiroid fonksiyon anormallikleri tespit edilmiştir.(62)

Hasta ötiroid sendromu açısından incelediğimizde; Zou ve arkadaşlarının 149 COVID-19 hastası ile yaptıkları çalışmada 41(%27,5) vakada hasta ötiroid sendromu tanısı konuldu.(65) Wang ve arkadaşlarının 84 hastayı içeren çalışmasında erken dönemde ST3 ve TSH düzeyi arasındaki korelasyon pozitif olarak saptanmış, hasta ötiroid sendromu ile uyumlu olacak şekilde düşük ST3 ve TSH değerleri tespit etmişlerdir. CRP ve lökositler dahil olmak üzere artmış inflamasyon biyobelirteçleri ile tiroid disfonksiyonunun ilişkili olduğunu göstermişler; COVID-19'daki ciddi enfeksiyonun, hasta ötirodi sendromunun birincil nedeni olduğunu belirtmişlerdir. (66)

Ataoğlu ve arkadaşları hasta ötiroid sendromunda yüksek ST4 ve düşük ST3 düzeylerinin prognostik önemini araştırdıkları bir çalışma yayınlamışlar.Bu çalışmada hem azalmış ST3 hem de yükselmiş ST4 seviyelerinin, hasta ötiroid sendromu ile hastanede yatan hastalarda mortalite riski için bağımsız belirleyiciler olduğunu tespit etmişler.(67) Bizim çalışmamızda da yoğun bakım yatışı ve mortalitesi olan grupta serbest T3 düşük (p: 0,024) ve serbest T4 yüksek (p<0,001) olarak tespit ettik , TSH değerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi. Literatürdeki COVID-19 pnömonisinde kötü prognoz ve TFT ilişkisini araştıran çalışmaları inceledik. Baldelli ve arkadaşları COVID-19 pnömonisinde tiroid disfonksiyonunu araştırdıkları çalışmalarında yoğun bakım hastalarının serviste yatan gruba kıyasla daha düşük ST3 ve TSH seviyeleri gösterdiğini bulmuşlardır.(61) Tian ve arkadaşlarının yaptığı 12022 COVID-19 hastası içeren meta-analiz çalışmasında tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastaların yaygın olduğunu ve ağır hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu olma olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmişler. COVID-19 enfeksiyonunun, hipotiroidizm ve hasta ötiroid sendromlu hastalarda ciddi

hastalığa ilerleme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.(68) Chen ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında düşük tiroid hormon seviyesinin COVID-19 hastalarının başvuru sırasındaki mortalitesini artırabileceğini ve COVID-19'un şiddeti ne kadar yüksekse, TSH, ST3, ST4 seviyelerinde azalma olasılığının o kadar yüksek olduğunu belirtmişler.(69) Gao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sitokin fırtınası nedenli deiyodinaz enziminin fonksiyonu azaldığından, kritik hastaların akut fazında, periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünün azaldığını ve bunun T3 konsantrasyonundaki düşüşün ana nedeni olduğunu göstermiştir. Akut fazda TSH ve T4'te de kısa süreli artışlar gözlenmiştir. Uzun süreli kritik hastalık döneminde, tiroid aksının santral baskılanmasının gelişebileceği ve muhtemelen T3, T4 ve TSH konsantrasyonlarının düşmesine neden olabileceği belirtilmiştir. Ağır veya kritik hastalarda, ST3'teki azalma bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkilendirilmiş. Düşük ST3 konsantrasyonları olan hastalarda ölüm riskini azaltmak için yoğun tedavi önlemlerinin alınması gerektiğini belirtmişlerdir.(70)

sT3/sT4 oranı mortaliteyi değerlendirmek için kullanılabilecek prognostik bir belirteçtir. ST3/ST4 oranı, T4'ün T3'e dönüşümünden sorumlu olan deiyodinaz aktivitesini gösterebilir. Akut veya kronik hastalıkta bu dönüşüm azalır ve hasta ötiroid sendromu gelişir. Önceki çalışmalar, ST3/ST4 oranının tüm nedenlere bağlı mortalite artışı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Çavuşoğlu ve arkadaşlarının mortaliteyi öngörmek için ek parametreler olarak ST3/ST4 oranını değerlendirdikleri çalışmalarında düşük ST3/ST4 oranının, Charlson Komorbidite İndeksinin kısa vadeli mortalitede prognostik performansını iyileştirebileceğini, mortaliteyi tahmin etmede indeks parametreleri arasına ST3/ST4 oranı gibi biyokimyasal testlerin eklenebileceğini belirtmişlerdir.(58)

Çalışmamızda verileri tam olan 336 hastamızda yoğun bakım yatışı ve mortalitesi olan grupta serbest T3/serbest T4 oranını istatiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük tespit ettik ($p<0,05$). Serbest T4 değerindeki artışın akut ve hızlı ilerleyen hastalıkta T4'ten T3'e dönüşümün bozulmasıyla ilişkili olabileceği düşündük. Kötü prognoz olan hastalarda ST3/ST4 oranı ortalama değeri 0,43 iken yaşayanlarda 1,19 olarak ölçüldü. Kötü prognoza sahip hastalar serbest T3 serbest T4 oranına göre (Çavuşoğlu ve ark. çalışmasına göre kategorize ettiğimizde) değerlendirildiğinde; ST3/ST4 kategori 2,27 üstü olanlar %12,8 iken 2,27 ve altı olanlar %35,6 olarak

bulundu. Ek olarak yaptığımız regresyon analizinde diğer kötü prognoz faktörlerinden bağımsız olarak serbest T3 serbest T4 kategorisinin 2,27 ve altında (ST3/ST4 < 2,27 ve altı) olmasının kötü prognoz riskini 7,96 kat arttırdığı bulduk. Çalışmamız serbest T3 düşüklüğü ve ST3/ST4 oran düşüklüğü açısından literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermiştir.Literatürde COVID-19'da ST3/ST4 oranı ile ilgili veri içeren çalışmalara bakıldığında Gao ve arkadaşlarının çalışmasında da COVID-19'lu hastalar arasında ST3/ST4 oranının, ST3, TSH'un COVID-19'un klinik kötüleşmesiyle azaldığını ve ölen hastalarda en düşük seviyelerde olduğunu göstermişlerdir.(70)Milo ve arkadaşlarının çalışmasında ST3/ST4 oranı ve ST3 seviyesi exitus olan hastalarda, yaşayanlara kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Exitus olan hastalarda ST3/ST4 oranı 1,9 iken yaşayanlarda 2,3 olarak ölçülmüş. ($p<0,001$)(71) Ilera ve arkadaşları hastalığı şiddetli geçirenlerde hafif geçirenlere göre ve ölenlerde yaşayanlara göre daha düşük ST3/ST4 oranı görüldüğünü tespit etmişlerdir.(72) Zhang'ın yaptığı çalışmada ST3/ST4 oranı, COVID-19 nedenli ölüm oranı ile negatif korelasyon göstermiştir.(73)

Çalışmamızda, yapılan çalışmalara benzer şekilde kötü prognozu olan hastaların erkek cinsiyet yüzdesini ($p= 0,035$) ve yaşını ($p<0,001$) istatiksel anlamlı olacak şekilde yüksek bulduk. Hastaları 65 yaş altı ile 65 yaş ve üstü olacak şekilde gruplandırıp TFT ile yaş ilişkisini inceledik. 65 yaş ve üstü grupta TSH ve ST3 daha düşük, ST4 daha yüksek olarak bulundu. Bu verilerle ileri yaş COVID-19 hastalarında hasta ötiroid sendromu görülme olasılığının daha fazla olduğunu gözlemledik. Güncel literatüre bakıldığında Wang ve arkadaşlarının 138 hasta üzerinde yaptığı çalışmada YBÜ'de tedavi edilen hastalar, YBÜ'de tedavi edilmeyen hastalara kıyasla daha yaşlı bulunmuştur.(74)Lui ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da COVID-19 kaynaklı pnömonisi olan 78 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastaneye yatıştan 2 hafta sonra yapılan değerlendirmede hastalığı progrese olanlar, kliniği stabil seyreden veya iyileşen hastalardan önemli ölçüde daha yaşlı tespit edilmiştir.(75) Jin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ölen 37 hastanın %70,3'ü erkek, %29,7'si kadın olarak saptanmış. Ölen hastalarda erkeklerin sayısı kadınların 2,4 katı bulunmuştur.(76) Lania ve arkadaşlarının çalışmasında TSH değerleri hastaların yaşı ile ters orantılı tespit edilmiş, düşük TSH değeri olan

hastalar daha yüksek TSH'u olan hastalara kıyasla istatiksel anlamlı olacak şekilde daha yaşlı bulunmuştur.(12)

COVID-19 pnömonili hastaların laboratuvar parametreleri ile yapılan çalışmalara bakıldığında pek çok markerın tiroid fonksiyonlarındaki bozulma ile korele değiştiği görülmüştür. Çalışmamızda tiroid fonksiyonları ile lenfosit değeri arasında korelasyon tespit etmedik. Tiroid fonksiyonları ile nötrofil değeri, ferritin, D-dimer ve CRP arasında negative korelasyon tespit ettik. Güncel literatürü araştırdığımızda pek çok çalışmada benzer korelasyonlar bulunmuştur. Wang ve arkadaşlarının 84 COVID-19 tanılı hastada tiroid fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında tiroid fonksiyon bozukluğu grubunda lökosit, nötrofil, CRP ve prokalsitonin düzeylerinde artış ve lenfosit düzeyinde azalma saptamışlar. (66) Lui ve arkadaşlarının çalışmasında CRP ile TSH ve ST3 arasında negatif korelasyon gösterilmiştir.(59) Lui ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında bilinen tiroid bozukluğu olmayan 541 hasta incelenmiş, regresyon analizinde; TSH ve ST3 seviyeleri ile lenfosit değeri arasında bağımsız bir pozitif korelasyon tespit etmişlerdir.(77) Ilera ve arkadaşları yaptıkları çalışmada COVID-19 enfeksiyonu olan 50 hastada tiroid hormon ve oranlarının farklı inflamasyon parametreleri ile korele olduğunu gözlemlemişler. Bu çalışmada TT3, ST3, ST3/ST4 oranı ile inflamatuar paramtrelerden ferritin, fibrinojen, ESR, CRP, LDH ve D-dimer ters bir korelasyon gösterirmişlerdir. ST4 ise fibrinojen ve ESR ile pozitif korelasyon göstermiştir.(72)

Covid-19 pnömonisi, sadece solunum yollarında değil, tiroid gibi endokrin organlar da dahil çeşitli sistemlerde tutulum yapabilen sistemik bir hastalıktır. SARS-CoV-2'nin tiroid bezinde direkt viral etki ile foliküler ve parafoliküler hücrelerde belirgin yıkım yapabildiğini, interstisyumda lenfositik infiltrasyona sebep olabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.(53) Başka çalışmalarda da SARS-CoV-2'nin IL-1, IL-6, TNF alfa gibi proinflamatuar sitokinlerin aşırı salınımı ile karakterize bir immun yanıta neden olabildiği, bu yanıt ile tiroid hasarı ve hormon salınımında değişiklikler gelişebildiği gösterilmiştir.(54) Biz bu konuyu değerlendirmedik. COVID-19 tanısı olan hastalarda bu konuların değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Çalışmanın retrospektif olması ve hastalarla ilgili bilgilerin hastane bilgi sisteminden veya hasta dosyalarından öğrenilmesi sınırlılıklar arasında sayılabilir. Diğer bir sınırlamamız hastalarımızın tamamında T3 ve T4 değerlerinin ölçülmemiş olması ve değerlendirmeye dahil edilememeleridir. Hastalarımıza yatışının ilk 48 saatinde TSH bakıldı ancak tiroid fonksiyon testlerinin ölçüldüğü zaman ile hastalara metilprednizolon tedavisi verilmesi arasındaki ilişkiyi belirleyemedik. Metilprednizolon verildikten sonra TSH baskılanabileceğinden steroid tedavisi öncesi TFT ölçümü daha uygun olabilir. Benzer şekilde TFT ölçümü ile heparin proflaksisi verilmesi arasındaki ilişkiyi de belirleyemedik. DMAH verildikten sonra tiroid bağlayıcı proteine tiroid hormon bağlanmasının baskılanıp, T4'ün hücreye alımı azalabileceğinden ötürü, tedavi öncesi TFT istenmesi daha uygun olacaktır.

5. SONUÇ

Covid-19, tüm dünya için önemli mortalite ve morbiditeye neden olan, ciddi ve sistemik tutulum yapan bir hastalıktır. Çalışmamız sonucunda serbest T3 serbest T4 oranındaki azalış ve serbest T4 değerindeki artışın kötü prognozla ilişkisi anlamlı bulundu. sT3/sT4 oranının 2,27 ve altında olmasının kötü prognoz riskini 7,96 kat arttırdığı bulundu. Hastalara başlangıçta bakılan tiroid fonksiyonları; tiroid fonksiyon anormalliğini belirlemenin ötesinde özellikle sT3/sT4 oranının prognoz belirlemede önemli katkısı olabilir ve yatan hastalarda kullanılması faydalı olabilir.

KAYNAKÇA

1. Coronavirus [Internet]. [cited 2023 Jan 27]. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2023 Jan 12];181(2):271. Available from: /pmc/articles/PMC7102627/
3. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. Biomedicine & Pharmacotherapy [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Jan 12];131:110678. Available from: /pmc/articles/PMC7444942/
4. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. J Endocrinol Invest [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Jan 12];43(7):1027. Available from: /pmc/articles/PMC7195612/
5. Xiaohong Y, Tingyuan L, Zhicheng H, Yifang P, Huawen L, Shicang Y, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi [Internet]. 2020 May 8 [cited 2023 Jan 27];49(5):411–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172546/
6. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jan 27];1(6):e245. Available from: /pmc/articles/PMC7440861/
7. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. Endocrinology [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Dec 21];161(9). Available from: /pmc/articles/PMC7454499/
8. Bahçecioğlu AB, Karahan ZC, Aydoğan BI, Kalkan IA, Azap A, Erdoğan MF. Subacute thyroiditis during the COVID-19 pandemic: a prospective study. J Endocrinol Invest [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Jan 27];45(4):865. Available from: /pmc/articles/PMC8754549/
9. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Jan 10];105(7):2367–70. Available from: /pmc/articles/PMC7314004/
10. Brancatella A, Viola N, Rutigliano G, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis During the SARS-CoV-2 Pandemic. J Endocr Soc [Internet]. 2021 Oct 10 [cited 2023 Jan 10];5(10):1–8. Available from: /pmc/articles/PMC8344892/
11. Brancatella A, Ricci D, Cappellani D, Viola N, Sgrò D, Santini F, et al. Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series. J Clin

Endocrinol Metab [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 10];105(10):1–5. Available from: /pmc/articles/PMC7454668/?report=abstract

12. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. Eur J Endocrinol [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jan 21];183(4):381. Available from: /pmc/articles/PMC9494315/
13. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngol Clin North Am. 2010 Apr;43(2):221–7, vii.
14. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. Clin Anat [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Dec 24];25(1):19–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21800365/
15. Surgical anatomy of the thyroid gland - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Jan 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/surgical-anatomy-of-the-thyroid-gland?search=thyroid%20anatomy&source=search_result&selectedTitle=1~11&usage_type=default&display_rank=1
16. Keith L. Moore T. V. N. Persaud. İnsan Embriyolojisi, Klinik Yönleri ile. 6.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002:8:158-80. In.
17. Çeviri ed. Yener Aytekin SÇolakoğlu. Temel histoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, 423-425. 2006. 423–425 p.
18. Harrison's Principles of Internal Medicine 20th Edition – Part 16, Section1: Endocrinology. 2224.
19. Sheehan MT. Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed – A Review for Primary Care. Clin Med Res [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Jan 11];14(2):83. Available from: /pmc/articles/PMC5321289/
20. Sabatino L, Vassalle C, del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Jan 7];36(5):952. Available from: /pmc/articles/PMC8566136/
21. Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, Heuer H, Visser WE. Thyroid Hormone Transporters. Endocr Rev [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Jan 8];41(2):146–201. Available from: https://academic.oup.com/edrv/article/41/2/146/5637505
22. Hennemann G, Docter R, Friesema ECH, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma Membrane Transport of Thyroid Hormones and Its Role in Thyroid Hormone Metabolism and Bioavailability. Endocr Rev [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2023 Jan 8];22(4):451–76. Available from: https://academic.oup.com/edrv/article/22/4/451/2424052
23. Führer D, Bockisch A, Schmid KW. Euthyroid Goiter With and Without Nodules—Diagnosis and Treatment. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2012 Jul 23 [cited 2023 Jan 11];109(29–30):506. Available from: /pmc/articles/PMC3441105/
24. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. J Endocrinol Invest [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jan 11];39(4):357–73. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-015-0391-7

25. Zimmermann MB. Iodine deficiency and thyroid nodules. Nature Reviews Endocrinology 2014 10:12 [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2023 Jan 11];10(12):707–8. Available from: https://www.nature.com/articles/nrendo.2014.187
26. Gürsoy A EMF. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji. İstanbul: 2012. .
27. de Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet [Internet]. 2016 Aug 8 [cited 2023 Jan 11];388(10047):906. Available from: /pmc/articles/PMC5014602/
28. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007 Sep 1;36(3):617–56.
29. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. https://doi.org/101056/NEJMra021194 [Internet]. 2003 Jun 26 [cited 2023 Jan 11];348(26):2646–55. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra021194
30. Lee YJ, Kim DW. Sonographic Characteristics and Interval Changes of Subacute Thyroiditis. Journal of Ultrasound in Medicine [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Jan 11];35(8):1653–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.7863/ultra.15.09049
31. Sato J, Uchida T, Komiya K, Goto H, Takeno K, Suzuki R, et al. Comparison of the therapeutic effects of prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with subacute thyroiditis. Endocrine [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jan 11];55(1):209–14. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-016-1122-3
32. Caturegli P, de Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014 Apr 1;13(4–5):391–7.
33. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020 Mar 2;5(4):536–44.
34. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. [cited 2022 Dec 22]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
35. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2022 Dec 22]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html
36. Genel Koronavirüs Tablosu [Internet]. [cited 2022 Dec 22]. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html
37. Erratum: Incubation period of COVID-19 caused by unique SARS-CoV-2 strains: a systematic review and meta-analysis (JAMA Network Open (2022) 5:8 (e2228008) DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28008). JAMA Netw Open. 2022 Sep 16;5(9).
38. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2022 Dec 23];5(8):e2228008. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35994285/
39. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. Biomed Pharmacother. 2020 Nov;131:110678.

40. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 Dec 24];395(10223):497–506. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/
42. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
43. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Dec 24];7(9):e671–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659214/
44. del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nat Med [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Dec 24];26(10):1636–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839624/
45. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Dec 24];20(4):425–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105637/
46. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ [Internet]. 2020 May 22 [cited 2022 Dec 24];369. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444366/
47. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA [Internet]. 2020 May 26 [cited 2022 Dec 24];323(20):2052–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320003/
48. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Dec 24];191:145–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/
49. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Dec 24];77(6):683–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/
50. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. Ann Clin

Transl Neurol [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Dec 24];7(11):2221–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33016619/

51. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2022 Dec 24];395(10229):1033–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/
52. Wei L, Sun S, Xu C hong, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. Hum Pathol [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Jan 8];38(1):95–102. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16996569/
53. Leow MKS, Kwek DSK, Ng AWK, Ong KC, Kaw GJL, Lee LSU. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2023 Jan 8];63(2):197–202. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x
54. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases. Front Immunol [Internet]. 2020 Jan 19 [cited 2023 Jan 10];11:1. Available from: /pmc/articles/PMC7873987/
55. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. Eur J Endocrinol [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jan 10];183(4):381. Available from: /pmc/articles/PMC9494315/
56. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. Thyroid [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jan 10];31(1):8–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600165/
57. Gao W, Guo W, Guo Y, Shi M, Dong G, Wang G, et al. Thyroid hormone concentrations in severely or critically ill patients with COVID-19. J Endocrinol Invest [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Jan 10];44(5):1031–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140379/
58. Turker BC, Turker F, Ahbab S, Hoca E, Tahmaz M, Ataoglu HE. Serum albumin and FT3/FT4 ratio as additional co-morbidity parameters to predict mortality as a new approach: The Haseki Scoring Index (updated Charlson Comorbidity Index). PLoS One [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Jan 25];17(3). Available from: /pmc/articles/PMC8920220/
59. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status and Outcome in 191 Patients with COVID-19. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 17];106(2):E926–35. Available from: /pmc/articles/PMC7665541/?report=abstract
60. Campi I, Bulgarelli I, Dubini A, Perego GB, Tortorici E, Torlasco C, et al. The spectrum of thyroid function tests during hospitalization for SARS COV-2 infection. Eur J Endocrinol [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Jan 21];184(5):699. Available from: /pmc/articles/PMC9494333/

61. Baldelli R, Nicastri E, Petrosillo N, Marchioni L, Gubbiotti A, Sperduti I, et al. Thyroid dysfunction in COVID-19 patients. J Endocrinol Invest [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jan 14];44(12):2735. Available from: /pmc/articles/PMC8185485/
62. Sen K, Chakraborty S, Sinha A, Sen S, Alam M. Thyroid Function Test in COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Care Hospital. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Jan 22];24(6):532. Available from: /pmc/articles/PMC7906107/
63. Darvishi M, Nazer MR, Shahali H, Nouri M. Association of thyroid dysfunction and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2022 Oct 28 [cited 2023 Jan 13];13. Available from: /pmc/articles/PMC9650069/
64. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jan 22];8(9):739. Available from: /pmc/articles/PMC7392564/
65. Zou R, Wu C, Zhang S, Wang G, Zhang Q, Yu B, et al. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2020 Oct 7 [cited 2023 Jan 22];11:566439. Available from: /pmc/articles/PMC7575767/
66. Wang W, Su X, Ding Y, Fan W, Zhou W, Su J, et al. Thyroid Function Abnormalities in COVID-19 Patients. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2021 Feb 19 [cited 2023 Jan 17];11:623792. Available from: /pmc/articles/PMC7933556/
67. Ataoğlu HE, Ahbab S, Serez MK, Yamak M, Kayaş D, Canbaz ET, et al. Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. Eur J Intern Med [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Jan 27];57:91–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30029851/
68. Tian Y, Zhao J, Wang T, Wang H, Yao J, Wang S, et al. Thyroid diseases are associated with coronavirus disease 2019 infection. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2022 Sep 2 [cited 2023 Jan 13];13. Available from: /pmc/articles/PMC9478801/
69. Chen Y, Li X, Dai Y, Zhang J. The Association Between COVID-19 and Thyroxine Levels: A Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2022 Jan 4 [cited 2023 Jan 14];12:779692. Available from: /pmc/articles/PMC8763686/
70. Gao W, Guo W, Guo Y, Shi M, Dong G, Wang G, et al. Thyroid hormone concentrations in severely or critically ill patients with COVID-19. J Endocrinol Invest [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Jan 14];44(5):1031. Available from: /pmc/articles/PMC7605732/
71. Milo M, Di DG, Febo F, Coluzzi S, Carrieri F, Terrenzio M, et al. Serum FT3 levels and FT3/FT4 ratio as predictors for poor prognosis in hospitalized COVID-19 patients. Endocrine Abstracts [Internet]. 2022 May 7 [cited 2023 Jan 24];81. Available from: https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0081/ea0081p719
72. Ilera V, Delfino LC, Zunino A, Glikman P, Drnovsek M, Reyes A, et al. Correlation between inflammatory parameters and pituitary–thyroid axis in patients with COVID-19. Endocrine

[Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jan 17];74(3):455. Available from: /pmc/articles/PMC8436010/

73. Zhang H. COVID-19 Infection May Cause Thyroid Dysfunction. SSRN Electronic Journal [Internet]. 2020 Oct 4 [cited 2023 Jan 24]; Available from: https://europepmc.org/article/PPR/PPR243217

74. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2023 Jan 13];323(11):1061. Available from: /pmc/articles/PMC7042881/

75. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2020 May 5 [cited 2023 Jan 13];133(9):1032. Available from: /pmc/articles/PMC7147279/

76. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. Front Public Health [Internet]. 2020 Apr 29 [cited 2023 Jan 13];8:152. Available from: /pmc/articles/PMC7201103/

77. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Pang P, et al. The Independent Association of TSH and Free Triiodothyronine Levels With Lymphocyte Counts Among COVID-19 Patients. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2021 Jan 13 [cited 2023 Jan 17];12:1. Available from: /pmc/articles/PMC8792436/