

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA TİROİD FONKSİYON
TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. TUBA KAPCI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. FÜSUN SAADET TÖRÜNER

EKİM 2025

ANKARA

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA TİROİD FONKSİYON
TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. TUBA KAPCI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. FÜSUN SAADET TÖRÜNER

EKİM 2025

ANKARA

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	TUBA KAPCI
Baba Adı	EMİN
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2020 13/2020/0092
Mezun Olduğu Fakülte	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI
İhtisas Süresi	Yıl:4 Ay:8
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tez Sınavının Tarihi	13.10.2025

UZMANLIK TEZİNİN ADI:YOĞUN BAKIM HASTALARINDA TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

JÜRİ KARARI: YOĞUN BAKIM HASTALARINDA TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ isimli tez,komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof.Dr.Füsün Saadet TÖRÜNER

ÜYE

Prof.Dr.Alev EROĞLU ALTINOVA

ÜYE

Prof.Dr.Müide AKTÜRK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren, desteğini hiç eksik etmeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Füsün Saadet TÖRÜNER'e,

Eğitimime katkı ve emekleri için başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülbin AYGENCEL olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tezimin her aşamasında ve eğitimimde bana yol gösteren desteklerini hiç eksik etmeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Kamil İNCİ, Prof. Dr. Melda TÜRKOĞLU, Öğr. Gör. Dr. Nazlıhan BOYACI DÜNDAR'a

Asistanlık sürecimi güzelleştiren beraber çalışmaktan hep keyif aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecime renk katan her daim desteklerini yanımda hissettiğim çok sevgili ve değerli eş kıdemlerim Dr. Beyza Hilal KINDAN, Dr. Ömer Faruk ÖZKAN, Dr. İrem PAMUK, Dr. Zeynep YILDIRIM, Dr. Gonca Gül GÜNDEM, Dr. Taner Tahsin KARAEVREN'e,

Tıp Fakültesine başladığım günden itibaren hep birlikte olduğum beraber sayısız sınava girdiğim sevgi ve sonsuz desteklerini hep yanımda hissettiğim canım arkadaşlarım Dr. Hande KARAGÖL, Dr. Pınar KAHRİMAN'a,

Hayatımın her döneminde beni destekleyen sonsuz sevgi ve destekle hep yanımda olan canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuba KAPCI

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ.....	3
2.1.1. Tiroid Fizyolojisi ve Tiroid Aksı	3
2.1.2. Tiroid Hormon Sentezinde Etkili Faktörler	4
2.1.3. Tiroid Hormon Üretim Mekanizması	6
2.2.TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	7
2.2.1. TSH	7
2.2.2. Serbest T4, Serbest T3	8
2.2.3. Tiroid Hormon Taşınması.....	9
2.2.4 İlaçlar ve Serum Tiroid Hormon Düzeylerine Etkileri	10
2.3. TİROİD DIŞI HASTALIK SENDROMU (TDHS)	12
2.3.1. Tiroid Dışı Hastalık Sendromunda Ayırıcı Tanı.....	15
2.3.2. Tiroid Dışı Hastalık Sendromu Tedavi	16
2.4. YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE SKORLAMA SİSTEMLERİ.....	17

2.4.1. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE-II).....	18
2.4.2. Sıralı (sepsis ilişkili) Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA)	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
3.1. Hasta Seçimi ve Laboratuvar Tetkikleri	21
3.2. İSTATİSTİK.....	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKÇA	48
8. EKLER	54
8-1 Etik Kurul Onayı	54
9. ÖZGEÇMİŞ.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

APACHE II	: Akut Fizyolojik Ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II
D1	: İyodotironin Deiyodinaz Tip I
D2	: İyodotironin Deiyodinaz Tip II
D3	: İyodotironin Deiyodinaz Tip III
HPT	: Hipotalamo-Hipofizer-Tiroid
ICMA	: İmmünokemiluminesans
IGF-I	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I
IRMA	: İmmünoradyometrik
NHANES-III	: Ulusal Sağlık Ve Beslenme İnceleme Anketi
SOFA	: Sepsisle İlgili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
T3	: Triiyodotironin
T3-YBÜ2	: Yoğun Bakım Yatışı Sırasında Bakılan T3
T3-YÖ	: Yoğun Bakım Yatış Öncesi 6 Ay İçinde Bakılan T3
T3-YS	: Yoğun Bakım Çıkış Sonrası 6 Ay İçinde Bakılan T3
T4	: Tiroksin
T4-YBÜ	: Yoğun Bakım Yatışı Sırasında Bakılan T4
T4-YÖ	: Yoğun Bakım Yatış Öncesi 6 Ay İçinde Bakılan T4
T4-YS	: Yoğun Bakım Çıkış Sonrası 6 Ay İçinde Bakılan T4
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globülin
TBPA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin

TDHS	:Tiroid Dışı Hastalık Sendromu
TFT	:Tiroid Fonksiyon Ttestleri
TGF- β	:Epidermal Büyüme Faktörü, Transforme Edici Büyüme Faktörü B
TNF-a	:Tümör Nekroz Faktörü A
TRH	:Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	:Tiroid Stimüle Edici Hormon
TSH-YBÜ	:Yoğun Bakım Yatışı Sırasında Bakılan TSH
TSH-YÖ	:Yoğun Bakım Yatış Öncesi 6 Ay İçinde Bakılan TSH
TSH-YS	:Yoğun Bakım Çıkış Sonrası 6 Ay İçinde Bakılan TSH
YBÜ	:Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR

Tablo 1. APACHE II Skorlama sistemi Parametreleri.....	19
Tablo 2. SOFA Skorlama Sistemi Parametreleri.....	20
Tablo 3. Hastaların Demografik Özellikleri ve Klinik Bulguları.....	25
Tablo 4. Sağ kalan ve Ölen hasta gruplarının YBÜ Tiroid Fonksiyon Testleri, SOFA, APACHE II Skorları Yönünden Karşılaştırılması	26
Tablo 5. Tüm Olgularda YBÜ Tiroid Fonksiyon Testleri ve SOFA, APACHE-II skorları arasındaki Korelasyon	27
Tablo 6. Yaş ile YBÜ Yatışında Ölçülen Tiroid Fonksiyon Testleri (TSH, T3 ve T4), SOFA, APACHE II ile Arasındaki Korelasyon.	28
Tablo 7. 65 Yaş Altı ve Üzeri Hastalarda Tiroid Fonksiyon Testleri ile SOFA APACHE-II Skorlarının Korelasyonu.....	29
Tablo 8. Kadın ve Erkeklerde TSH, sT4, sT3 ile SOFA ve APACHE II Korelasyonları	30
Tablo 9. Tüm olgularda Mortalite Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	30
Tablo 10. Tüm olgularda ROC analizi ile TFT ve sepsis şiddeti (SOFA, APACHE II) ile mortaliteyi öngörme düzeyleri	31
Tablo 11. Sepsisi Olan ve Olmayan Grupların, YBÜ Yatışından Önce, YBÜ Yatışında ve YBÜ Çıkışından Sonra Ölçülen Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 12. Malignitesi Olan ve Olmayan Grupların, YBÜ Yatışından Önce, YBÜ Yatışında ve YBÜ Çıkışından Sonra Ölçülen Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması.....	37

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tiroid hormon sentezi ve tiroid aksı (Harrison's Principles of Internal Medicine-21. Baskı)	5
Şekil 2. İyodotironin deiyonidazlar ve etki mekanizmaları.....	7
Şekil 3. TBG etkileyen faktörler	9
Şekil 4. İlaçlar ve tiroid hormon düzeyleri üzerine etkisi	12
Şekil 5. Hipotiroidi ve TDHS'de Tiroid hormon değişiklikleri	15
Şekil 6. s T3-YBÜ ve SOFA Puanı Değişkenlerinden Oluşan Lojistik Regresyon Modeli ile YBÜ'de Mortalitenin Öngörülmesinde ROC Grafiği.	32
Şekil 7. Olgularda YBÜ Yatışından Önce ve YBÜ Yatışında Ölçülen Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması.	33
Şekil 8. Olgularda YBÜ Yatışında ve YBÜ Çıkışından Sonra Ölçülen Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması.	34
Şekil 9. Olgularda YBÜ Yatışından Önce, YBÜ Yatışında ve YBÜ Çıkışından	35

ÖZET

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Tiroid dışı hastalık sendromu (TDHS), altta yatan primer bir tiroid hastalığı olmaksızın; sepsis, yanık, travma, cerrahi gibi kritik hastalık durumlarında gelişen tiroid hormon değişiklikleri için kullanılan bir terimdir. Sıklıkla serbest T3 (sT3) düzeyinde düşüklük ile karakterize olup hipotalamo-hipofizer-tiroid (HPT) aksında fonksiyonel bir bozulmayı yansıtır. Bu çalışmada; yoğun bakım hastalarında tiroid fonksiyon testlerindeki değişikliklerin tanımlanması, mevcut prognostik skorlamalar (APACHE II ve SOFA) ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve tiroid fonksiyon testlerinin mortalite ile prognoz üzerindeki etkisinin ortaya konulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2023 – 01.11.2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen 306 erişkin hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastane yatışından önce bilinen tiroid ve hipofiz hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yatış öncesi son 6 ay içindeki tiroid fonksiyon testleri (TFT), yoğun bakıma yatış öncesi 72 saat içinde bakılmış olan testleri ve sağ kalanlarda yoğun bakım çıkış sonrası ilk 6 ay içindeki sonuçları kaydedildi. Demografik veriler, tıbbi öykü, vital bulgular ve laboratuvar sonuçları hasta dosyaları ile hastane bilgi sisteminden elde edildi. Elde edilen sonuçlarla SOFA ve APACHE-II skorları hesaplandı.

Bulgular: Yoğun bakım yatışı sırasında ölçülen sT3 ve serbest T4 (sT4) düzeyleri sağ kalan grupta ölenlere göre anlamlı derecede daha yüksek, TSH düzeyi ise daha düşük bulundu. Lojistik regresyon analizinde, yoğun bakım yatışındaki sT3 düzeyi ile mortalite arasında negatif bir ilişki saptandı. Ayrıca sT3 düzeyinin APACHE II ve SOFA skorları ile negatif korelasyon gösterdiği belirlendi. Mortaliteyi öngörmeye en güçlü belirtecin SOFA skoruna sT3 düzeyinin eklendiği modelin olduğu görüldü.

Sonuç: Yoğun bakım hastalarında tiroid fonksiyon bozuklukları mortalite ve prognoz üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Özellikle SOFA skoruna sT3'ün eklendiği model mortaliteyi öngörmeye güçlü bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. TDHS'nin kritik hastaların takibinde dikkate alınması klinik açıdan değerli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid dışı hastalık sendromu, SOFA, APACHE II, T3 düşüklüğü, TSH, serbest T4, serbestT3 yoğun bakım ünitesi,kritik hastalık

ABSTRACT

EVALUATION OF THYROID FUNCTION TESTS IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS

Objective: Non-thyroidal illness syndrome (NTIS) refers to thyroid hormone alterations that develop in the absence of a primary thyroid disorder during critical illness conditions such as sepsis, burns, trauma, and major surgery. It is typically characterized by a decrease in serum free triiodothyronine (fT3) levels, reflecting a functional impairment of the hypothalamic–pituitary–thyroid (HPT) axis. This study aimed to describe changes in thyroid function tests (TFTs) in intensive care unit (ICU) patients, to evaluate the relationship between thyroid hormone levels and prognostic scoring systems (APACHE II and SOFA), and to investigate the impact of thyroid function parameters on mortality and prognosis.

Materials and Methods: Data of 306 adult patients who were followed up in the Internal Medicine Intensive Care Unit of Gazi University Hospital between 01.01.2023 and 01.11.2024 were retrospectively analyzed. Patients with known thyroid or pituitary disease prior to ICU admission were excluded. Thyroid function tests obtained within six months before hospital admission, at ICU admission, and—among survivors—within six months after ICU discharge were recorded. Demographic data, medical history, vital signs, and laboratory results were collected from patient files and the hospital information system. SOFA and APACHE II scores were calculated based on the obtained data.

Results: During ICU admission, serum fT3 and free thyroxine (fT4) levels were significantly higher in survivors compared to non-survivors, while thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were lower. Logistic regression analysis revealed a significant negative association between ICU admission fT3 levels and mortality. In addition, fT3 levels showed a negative correlation with both APACHE II and SOFA scores. The combination of fT3 levels and SOFA scores was identified as the strongest predictor of mortality.

Conclusion: Thyroid function abnormalities in critically ill patients have a significant impact on mortality and prognosis. Particularly, the combined assessment of fT3 level and SOFA score appears to be a strong predictor of mortality. Considering NTIS in the management and follow-up of critically ill patients may have important clinical value.

Keywords: Non-thyroidal illness syndrome, SOFA, APACHE II, low T3, TSH, fT4, fT3, intensive care unit, ICU, Critical illness

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotalamo-hipofizer tiroid (HPT) aksı negatif feedback mekanizması ile kontrol edilir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipotalamustan salınır ve tiroid stimüle edici hormonu (TSH) salgılamak için anterior hipofizi uyarır. TSH tiroidal iyot alımını, tiroglobulin iyodinasyonu ve hidrolizini uyararak tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) üretimi ve salınımını uyarır. Serumdaki artan tiroid hormon düzeyleri ise negatif feedback mekanizmasıyla TSH salınımını inhibe eder [1, 2]. Yapılan çalışmalar HPT aksının insan metabolizmasının nutrisyon durumu, inflamatuvar etkenler gibi faktörlere yanıt veya koruma mekanizması olarak değişken ve uyarlanabilir olabildiğini göstermiştir [3].

Ötiroid hasta sendromu ya da tiroid dışı hastalık sendromu (TDHS) altta yatan primer bir tiroid hastalığı bulunmamasına rağmen, ciddi sistemik hastalıklar, cerrahi girişimler, travma gibi kritik hastalık durumlarında ortaya çıkan tiroid hormon düzeyi değişikliklerini tanımlar [4]. İlk olarak 1970'lerde kritik hastalarda tiroid hormon konsantrasyonlarındaki değişikliklerinin değerlendirilmesiyle kullanılmaya başlanmıştır. Sıklıkla T3 düşüklüğü ile beraber HPT aksında fonksiyonel bir bozulma ile karakterize bir tablodur. Başlangıçta T3 düşüklüğü görülürken hastalık şiddeti arttıkça T4 düşüklüğü de görülebilir [1, 5]. Bu durumun stres durumlarına adaptif bir mekanizma olduğu ve enerji kullanımını azaltabildiği, anabolik süreçleri geciktirebildiği ve bağışıklık yanıtını aktive edebildiği için hastanın klinik seyri için faydalı olduğu düşünülmektedir.

TDHS; sepsis, malignite, pnömoni, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetmezliği gibi birçok klinik tabloda karşımıza çıkabilmektedir [5].

Sepsis gibi kritik hastalık durumlarında artan proinflamatuvar sitokinler tiroid hormon metabolizmasıyla bağlantılı birçok proteinin ekspresyonunu etkileyerek tiroid dışı hastalık sendromuna neden olabilirler [5].

Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II), hastaların fizyolojik homeostazındaki bozulmayı derecelendirmek ve prognostik hesaplamalar yapmak için yaygın olarak kullanılır [6]. Sepsisle İlgili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) puanı sepsis şiddetini belirlemek için kullanılmıştır. Çoklu organ işlev bozukluğu/yetersizliğinin tekrarlanan ölçümlerine olanak tanır ve böylece tedavi sırasında hastanın patolojik durumunun ardışık kötüleşmesini veya iyileşmesini belirlemek için kullanılır [7].

Çalışmamızda daha önce tiroid hastalığı öyküsü olmayan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek, tiroid fonksiyon seviyelerindeki değişiklikler ile mortalite arasındaki ilişkiyi ve mevcut prognostik skorlama sistemleri ile (APACHE II ve SOFA) tiroid fonksiyon testleri (TFT) arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. Tiroid Fizyolojisi ve Tiroid Aksı

TFT'nin doğru yorumlanabilmesi için tiroid fizyolojisinin iyi anlaşılabilmesi gerekir. Bu amaçla tiroid aksını incelediğimizde 2 yolla bu aksın düzenlendiğini görürüz.

- 1) Tiroid hormon biyosentezi ve T4, T3 hormonlarının salgılanmasının TSH tarafından düzenlenmesi
- 2) Beslenme, hormonal faktörler ve hastalık ile ilişkili durumlar ile T4'ün T3'e ekstratiroidal dönüşümünün düzenlenmesi (Bu faktörlerin etkileri farklı dokularda değişik şekillerde ortaya çıkar).

Tiroid biyosentezinin hormonal düzenlemesinin inceleyecek olursak; TRH, tripeptid yapıda (piroglutil-histidil-prolinamid) bir hormondur, 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 çekirdeklerde dir. TRH vücutta çok hızlı bir şekilde metabolize edilir, plazma yarı ömrü yaklaşık üç dakikadır. Anterior hipofiz bezindeki tiotrop 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 amino asit içeren alfa ve beta alt birimlerinden oluşan, yaklaşık %15 oranında

karbonhidrat ihtiva eden, 31 kilodalton (kDa) kütleli heterodimerik bir glikoproteindir [2]; α (alfa) alt birimi, diğer glikoprotein yapıdaki hormonlar luteinize edici hormon, folikül stimüle edici hormon, insan koryonik gonadotropini 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 mIU/gün (15-30 mcg/gün, 0,5-1 nmol/gün) arasında değişmektedir. HPT aksının son aşamasında TSH uyarısı ile tiroid bezinde T4 ve T3 biyosentezi tiroglobulindeki tirozin molekülünün iyodinasyonu ile gerçekleşmektedir [8], (Şekil 2-1).

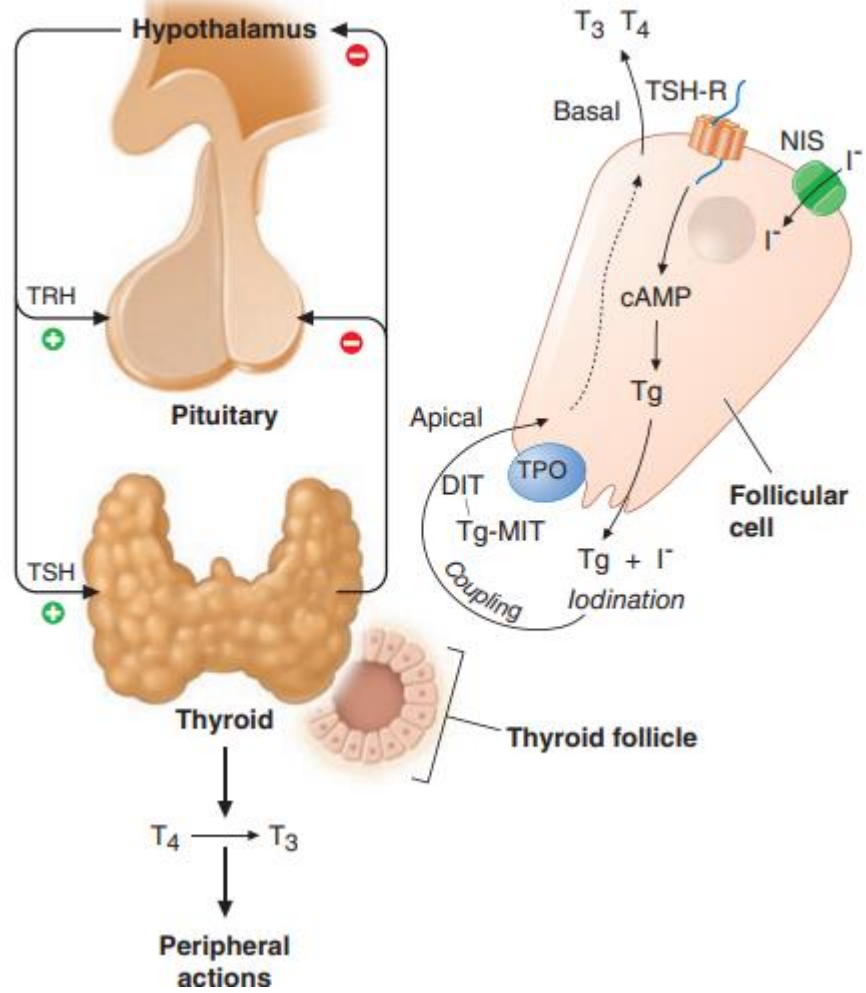
Azalmış tiroid hormon seviyeleri, bazal TSH üretimini ve TSH'nin TRH aracılı stimülasyonunu artırır. Yüksek tiroid hormon seviyeleri, hızla ve doğrudan TSH gen ekspresyon sekresyonunu baskılamakta ve TSH'nin TRH tarafından stimülasyonunu inhibe etmektedir. Bu düzenleme mekanizması, tiroid hormonlarının TSH üretiminin baskın düzenleyicisi olduğunu göstermektedir [8], (Şekil 1).

2.1.2. Tiroid Hormon Sentezinde Etkili Faktörler

Tiroid hücresi büyümesinde ve fizyolojik etkilerinin düzenlenmesinde endokrin, parakrin veya otokrin mekanizmalar aracılığıyla etki eden karmaşık bir faktör ağı etkilidir [3].

TSH, tiroid bezinin büyüme ve fonksiyonunda temel hormonal düzenleyici olsa da insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I), epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), endotelinler, epidermal büyüme

faktörü (EGF) ve çeşitli sitokinler de tiroid hormon sentezini etkiler [3]. Bu faktörlerin fizyolojik rolleri henüz net anlaşılamamıştır, ancak bazı hastalık durumlarında klinik önemleri artmaktadır. Örneğin akromegalide, artan büyüme hormonu ile IGF-I seviyeleri multinodüler guatra yatkınlıkla ilişkilidir [4].



Şekil 1. Tiroid hormon sentezi ve tiroid aksı (Harrison's Principles of Internal Medicine-21. Baskı)

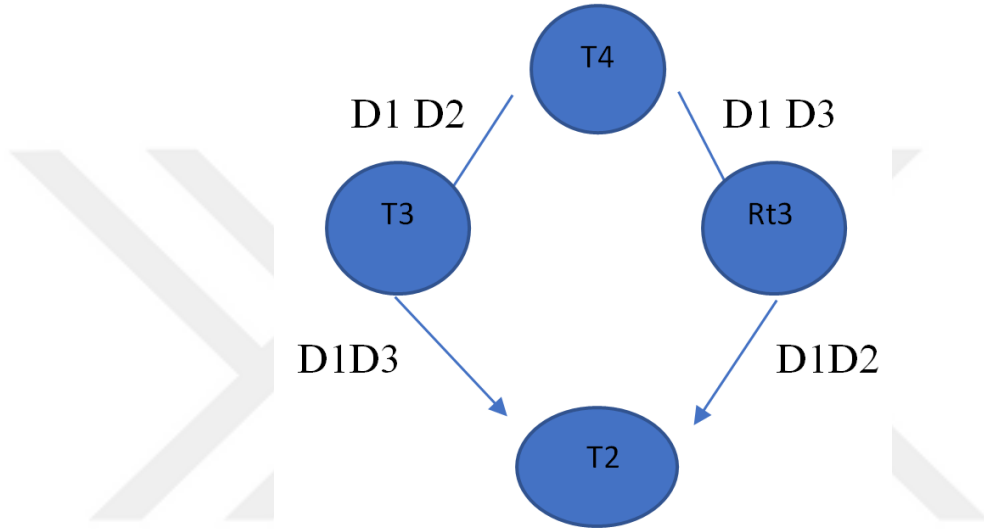
2.1.3. Tiroid Hormon Üretim Mekanizması

Serbest T3 ve öncüsü sT4, hemen hemen her omurgalı dokusunda gen ifadesini etkilediği bilinen iyotlu bileşiklerdir. Temel olarak tiroid hormonu sinyalizasyonu nükleer tiroid hormonu reseptörlerinin belirli hedef gen promotörleriyle etkileşiminden kaynaklanır; bu süreç, transkripsiyonu artırabilir veya baskılayabilir. Bu süreç, tiroid hormonunun, ligandın, nükleer tiroid hormon reseptörlerine bağlanmasıyla modüle edilir ve bu da transkripsiyonel kompleksin bileşiminde değişikliklere neden olur [9].

İyodotironin deiyodinazlar tip I, II ve III (sırasıyla D1, D2 ve D3), öncü molekül T4'ten belirli iyot kısımlarının uzaklaştırılması yoluyla tiroid hormonunun aktivitesini düzenler [10]. Tip 1 deiyodinaz daha çok tiroid, böbrek ve karaciğerde bulunur ve T4 için daha düşük bir afiniteye sahiptir. Tip 2 deiyodinaz daha çok hipofiz, kahverengi yağ dokusu, plasenta ve tiroid bezinde bulunur. T4 afinitesi tip 1'e göre daha yüksektir. Tip 2 deiyodinaz, T4'ün deiyodinasyonu yoluyla aktif tiroid hormonu olan T3 formunu üretir. Buna karşılık tip 3 deiyodinaz T3'ü inaktif hale getirir ve daha az ölçüde T4'ün aktive olmasını önler. Son olarak, D1, T4'ü ekimolar bazda aktif veya inaktif hale getiren kinetik olarak etkisiz bir enzimdir [10].

T4 ve T3'ün serbest konsantrasyonları oldukça benzerdir. Her ikisi de monokarboksilat taşıyıcı 8 ve organik anyon taşıyan polipeptit C1 dahil olmak üzere taşıyıcılar yoluyla hücreye girer. Hücrenin içine girdikten sonra T4, D2 yoluyla T3'e dönüştürülerek aktive edilebilir, böylece T3'ün sitoplazmik havuzu

hem plazmadan gelen T3 hem de D2 tarafından üretilen T3'ü içerir. Alternatif olarak, D3, lokal T3 konsantrasyonlarını azaltmak için plazma membranında etki eder. Bu nedenle, deiyodinazlar sitoplazmik T3 havuzunun kritik belirleyicileridir [4], (Şekil 2).



Şekil 2. İyodotironin deiyonidazlar ve etki mekanizmaları

2.2. TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1. TSH

Günümüzde TSH ölçümleri 3. jenerasyon immünoradyometrik (IRMA) yöntem veya immünokemiluminisans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerin analitik ve fonksiyonel hassasiyetleri 0.01 mIU/L'den daha azdır [4].

TSH sekresyonu sirkadiyen bir ritim izlemektedir. Sabahın erken saatlerinde TSH değeri en yüksek bulunurken, gece TSH konsantrasyonu düşme eğilimi gösterir. TSH'nin gün içindeki değişkenliği 0,95-2 mIU/mL arasında

olabilir. Ayrıca aynı kişide TSH, normal sınırlarda kalmak kaydıyla günler içinde %40-50'ye varan değişkenlik gösterebilir. Daha pratik olarak söylemek gerekirse, kişinin farklı zamanlardaki TSH'sinin 0.2-1.6 mIU/mL arasındaki oynamalarını normal kabul etmek gerekir. Bu nedenle TSH ölçümlerinin standardizasyonu açısından sabah saatlerinde ölçüm yapılması önerilir [9].

Genel olarak laboratuvarlar, TSH için normal değerlerin sınırlarını 0.35-4.5 mIU/L arasında vermektedir. Fakat yaşla TSH fizyolojik olarak yükselir. Bu nedenle yaş gruplarına göre TSH sınırlarının bilinmesinde fayda vardır. NHANES-III verilerine göre 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı (97.5 persantil) 3.5 mIU/L, 50-70 yaş arası 4.5 mIU/L, 80 yaş üzeri 7.5 mIU/L'dir. Yaşla birlikte TSH artışının adaptif bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür [9-11]. Ayrıca TSH düzeyinin kilo ile doğru orantılı olarak arttığı, çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [11].

2.2.2. Serbest T4, Serbest T3

Serum total T4 ve T3 genellikle kemilüminometrik analizlerle ölçülür. Serum T4'ün neredeyse tamamı (%99,97) tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TBPA [tiroksin bağlayıcı prealbumin] olarak da adlandırılır) ve albümine bağlıdır. Serum total T4 analizleri hem bağlı hem debağlı olmayan serbest T4 (sT4)'ü ölçer. Klinik pratikte immünometrik yöntemlerle yapılan sT4 ölçümleri bazı özel durumlar dışında total T4 ölçümüne kıyasla çok daha sık kullanılmaktadır. Her ne kadar sT4 ölçümünde kullanılan immünometrik yöntemler ile proteine bağlı olmayan serbest tiroid hormon seviyeleri ölçülebilirse

de bu yöntem ile tanımlanmış bazı proteine bağlanma sorunlarında örneğin familial disalbuminamik hipertiroksinemide yanıltıcı sonuçlarla karşılaşılabilir. Benzer şekilde yoğun bakımda yatan kritik hastalarda; malnutrisyonda; heparin, furosemid gibi ilaçlar kullananlarda; sT4 ölçümü tiroidin gerçek durumunu yansıtamayabilir [4].

T3, TBG ve TBPA'ya daha az sıkı bağlıdır ancak albümine T4'ten daha sıkı bağlıdır. Serbest T3 (sT3) ölçüm yöntemleri de sT4 ölçüm yöntemlerine benzerdir; fakat sT4 ölçümlerine göre daha geniş değişkenlik gösterebilmektedir [4].

2.2.3. Tiroid Hormon Taşınması

İlaçlar ve hastalıklar bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonlarını veya bağlayıcı proteinlerin T4 veya T3 ile etkileşimini değiştirebilir. TBG düzeyini etkileyen faktörler Şekil 3'de verilmiştir [4].

TBG azalmasına bağlı ötiroid hipotiroksinemi	TBG artmasına bağlı ötiroid hipertiroksinemi
Konjenital	Hereditör
Androjen	Östrojen, gebelik, tamoksifen, raloksifen
Glukokortikoid	Eroin
Hipoproteinemi, malnütrisyon, nefrotik sendrom, protein kaybettirici enteropati, ağır kronik hastalıklar	Klofibrat, fenotiazin, 5-florourasil
İlaçlar (fenitoin, nikotinik asit, L-asparaginaz)	Östrojen salgılayan tümörler, Hepatit
Renal diyaliz, siroz	HIV

Şekil 3. TBG etkileyen faktörler

2.2.4 İlaçlar ve Serum Tiroid Hormon Düzeylerine Etkileri

Hastanede yatan hastalarda tedavi amaçlı kullanılan medikal tedaviler T4-T3 dönüşümünü etkileme, TSH salınımının baskılanması, T3 klirensinde artma gibi etkilerle tiroid fonksiyon testlerinde değişikliğe neden olabilmektedir (Şekil 4) [3, 4]

Etki yeri ve ilaç	Total T4	Serbest T4	Total T3	TSH	Yorumlar
Hipotalamik-hipofizer aks					
Dopamin	↓	↓	↓	↓	
Levodopa	N	N	N	↓	Normalde klinik hipotiroidizm görülmez
Glukokortikoidler	↓	↓	↓	↓	
Amfetaminler	↑	↑	↑	N ya da ↑	Klinik etkiler minördür
Metoklopramid	N	N	N	↑	TSH yüksekliği geçicidir
Oktreotid	N	N	N	↓	
Tiroid hormonu sentezi/salınımı					
Sulfonamidler, sulfonilüreler, PAS, fenilbütazon, aminoglutetimid, 6-merkaptopürin	↓	↓	↓	↑	Etkiler nadirdir, minördür ve genellikle alta yatan tiroid bozukluğu ile birlikte
Lityum karbonat	↓	↓	↓	↑	İyot ile birlikte sinerjistik etki
İyodürler	↓	↓	↓	↑	
Sunitinib	↓	↓	↓	↑	

Etki yeri ve ilaç	Total T4	Serbest T4	Total T3	TSH	Yorumlar
Östrojenler, perfenazin, klofibrat, eroin, metadon	↑	N	N	N	TBP konsantrasyonlarında artış; normal sT4, sT3
Androjenler, danazol, glukokortikoidler, L-asparaginaz	↓	N	↓	N	TBP konsantrasyonlarında azalma; normal sT4 ve sT3
Fenitoin	↓	↓	↓	N	T4, T3'ün TBG'ye bağlanmalarını inhibe eder, metabolizma üzerine ek etkiler
Salisilatlar, salsalat, fenklofenak	↓	N	N	N	T4, T3'ün TBP'ye bağlanmasını inhibe eder
Tiroid hormon metabolizmasında değişiklik					
Propranolol, propiltiourasil, glukokortikoidler	N	↓	N	N	Periferik T4-T3 dönüşümünü inhibe eder
İopanoik asit, amiodaron	↑	↑	↑	↓	İntrapitüiter ve periferik T4-T3 dönüşümünü inhibe eder, ayrıca amiodaronun iyodür etkileri
Fenitoin	↓	↓	N	N	T4'ün hücre alım ve kullanımını hızlandırır; klinik değişiklikler T4 ile tedavi edilen hipotiroidizmli hastalarda gözlenir
Fenobarbital	↓	↓	↑	↑	Kullanımı hızlandırır; değişiklikler yalnızca T4 kullanan hastalarda dikkat çeker
Heparin	N	↑	N	N	T4'ün hücre alımında azalma
İpodat	↑	↑	↓	↓	T4'ün hücre alımında azalma
Tiroid hormonunun gastrointestinal					

emilimini inhibe eden ilaçlar					
Kolestiramin, kolestipol, ferröz sülfat, kalsiyum karbonat, alüminyum hidroksit, sukralfat, proton pompa inhibitörleri	↓	↓	↓	↑	LT4'ten en az 4 saat sonra alınmalıdır

N: Normal, ↑: Artış, ↓: Azalma

sT3: Serbest triyodotironin, sT4: Serbest tetraiyodotironin, N: Normal, TBG: Tiroksin-bağlayıcı globulin, TBP: Tiroid bağlayıcı protein, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tetraiyodotironin.

Şekil 4. İlaçlar ve tiroid hormon düzeyleri üzerine etkisi

2.3. TİROİD DIŞI HASTALIK SENDROMU (TDHS)

TDHS ilk olarak 1970'li yıllarda T3, T4 ve TSH ölçümü için radyoimmünassay kitlerinin geliştirilmesiyle birlikte tespit edilen ve özellikle kritik hastalık nedeniyle hastanede veya yoğun bakımda yatan hastalardaki TFT değişimini tanımlayan bir tablodur. Her ne kadar TDHS olarak adlandırılrsa da aslında bu tablo tam olarak bir sendrom olmayıp hastanede yatan hastalarda %70'lere varan oranda gelişen ve HPT aksında ve tiroid hormon düzeylerinde ortaya çıkan değişiklikleri tanımlamaktadır [12, 13].

TDHS gelişiminde pek çok farklı mekanizma suçlanmaktadır. Majör bulgu olan azalmış T3 seviyeleri karaciğerdeki D1 aktivitesinin azalması ve buna paralel rT3 yıkımında azalmadır. Ayrıca kas kökenli D2 aktivitesinin azalmasının da T3'teki akut düşüşte etkisi olabileceği bildirilmiştir. Ek olarak, D3 aktivitesindeki artışın da T3 seviyesindeki düşüşe etkisi bulunmaktadır [14].

Tiroid hormon reseptörlerinin tiroid dışı hastalık sendromunda tiroid hormonlarına azalmış yanıt vermesi de patogeneze katkıda bulunmakta olup, septik şokta TR α ve TR β 1 ekspresyonunda azalma mevcuttur [15].

TDHS mekanizmasında proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- α 'nın rolünün kritik olduğu düşünülmekte olup, anahtar rolün ise IL-6'ya ait olduğu düşünülmektedir. IL-6 seviyeleri sT3 seviyesi ile negatif, rT3 seviyesi ile ise pozitif korelasyon göstermektedir. TNF- α 'nın süreçteki rolü NF-k β 'yı aktive ederek hem D1 mRNA'sındaki T3-bağımlı artışı hem de enzimi inhibe etmektedir. İnterferon- α etkisini IL-6 aracılığıyla T3 ve TSH düşüşünün yanı sıra rT3 artışı ile göstermektedir. Bunlara karşın İnterferon- γ ve IL-1'in ise çok belirgin etkisi saptanmamıştır [14].

TDHS'de TRH'ya TSH yanıtı değişkendir. Ayrıca düşük T3/T4'e karşılık TSH seviyelerinin normal veya düşük olması da dolaşımdaki tiroid hormonlarına hem hipofizer hem de hipotalamik yanıtın bozulduğunu göstermektedir. Bu duruma dolaşımdaki steroidlerin ve tedavi amaçlı kullanılan glukokortikoidlerin sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, deneysel çalışmalarda, beyinde ve özellikle hipotalamusta D2 aktivitesinde artma lokal T3 üretiminde artmaya ve TSH'de anormal baskılanmaya yol açmaktadır. Bu nedenle inflamasyon, muhtemelen artan hipotalamik D2 aktivitesi yoluyla hipofizyotropik TRH nöronlarını inhibe eder, dolayısıyla HPT ekseninin hipotalamik down-regülasyonunu açıklayabilir [12, 13].

Selenyum eksikliğinin başta D1 olmak üzere tüm deiyodinazların katalitik aktivitesinde bozulmaya yol açtığı d ş n lmekle beraber TDHS  zerindeki etkileri net değildir [16].

TDHS tanısı daha çok laboratuvar bulgularına dayanmaktadır. Daha önceden bilinen tiroid hastalığı öyküsü olmayan hastalarda sıklıkla T3 düşüklüğü olacak şekilde tiroid hormon bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. TDHS'nin kritik hastalardaki önemi, tablonun bu hastalarda prognostik önem taşımasıdır [17].

TDHS'de laboratuvar bulguları farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Hafif hastalıkta total T3 ve serbest T3 düşüklüğü ve bunun tam tersi şekilde rT3 yüksekliği olurken, daha ciddi tablolarda buna total T4, serbest T4 ve TSH seviyelerindeki düşüş de eklenebilmektedir [17-19].

TDHS'ye yol açabilecek tiroid dışı akut ve kronik pek çok kritik hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıklar arasında uzun süredir bilinen sebepler; pnömoni, uzun süreli açlık, anoreksiya nervoza, sepsis, cerrahi, travma, kardiyopulmoner bypass, miyokard infarktüsü, maligniteler, yanıklar, organ nakli, kalp yetmezliği, hipotermi, inflamatuvar barsak hastalıkları, renal yetmezlik ve diyabetik ketoasidoz bulunmakla birlikte son yıllarda ortaya çıkan COVID-19 pandemisinin de TDHS'ye yol açtığı pek çok farklı çalışmada gösterilmiştir [20, 21]

2.3.1. Tiroid Dışı Hastalık Sendromunda Ayırıcı Tanı

Tiroid hastalıkları ile TDHS arasındaki ayırıcı tanı bazen güçlük yaratabilmektedir. TDHS'yi ayırt etmede tiroid hastalığını düşündüren hikâye ve klinik muayene oldukça önemlidir. Nedeni açıklanamayan hipotermi, bradikardi, respiratuvar asidoz ve plevral efüzyon gibi klinik bulgular olan hastalarda primer ve santral hipotiroidi de düşünülmelidir. Bilinen bir hipotalamo-hipofizer hastalığı olmayan birinde TDHS'yi sekonder hipotiroididen ayırt etmek için; normal veya yüksek kortizol, gonadotropin ve normal prolaktin serum düzeyi gibi ön hipofiz hormonlarının değerlendirilmesinden yararlanılabilir. Düşük serum T4'le birlikte yüksek serum TSH primer hipotiroidizmin göstergesi olabilir, fakat bu kombinasyonun TDHS'de iyileşen hastalarda da görülebileceği unutulmamalıdır [5]. Primer hipotiroidi, santral hipotiroidi ve TDHS görülen tiroid hormon değişiklikleri şekil 5 de gösterilmiştir [4].

	TSH	T4	sT4	T3	rT3
Primer hipotiroidi	↑↑	↓	↓	↓/=	
Santral hipotiroidi	↓/=	↓/=	↓/=	=	↓
TDHS, akut faz	=	=/↓	=/↓	↓	↑
TDHS, kronik faz	↓	↓↓	↓↓	↓↓	=/↑
TDHS, iyileşme fazı	=/↑	=/=	=/=	=/=	Değişken

TSH: Tirotropin, T4: Tiroksin, sT4: Serbest tiroksin, rT3: Revers triiyodotironin

↑: Yüksek, ↓: Düşük, =: Normal, TDHS: Tiroid dışı hastalık sendromu
Şekil 5. Hipotiroidi ve TDHS'de Tiroid hormon değişiklikleri

Şekil 5. Hipotiroidi ve TDHS'de Tiroid hormon değişiklikleri

2.3.2. Tiroid Dışı Hastalık Sendromu Tedavi

Uzun süreli kritik hastalığı olanlarda tiroid hormon konsantrasyonlarını normalleştirmenin yararlı olup olmadığı hakkında yeterli bir kanıt bulunmamaktadır. TDHS sadece hastalık sırasında azalan serum tiroid hormon konsantrasyonlarıyla sınırlı değildir, aynı zamanda tiroid hormon metabolizmasındaki dokuya özgü değişiklikleri içerir. Bu sebeple tiroid hormon konsantrasyonlarını düzeltmek tiroid hormonlarının lokal etkisini düzeltmek demek değildir [5].

Akut böbrek yetmezliği ve TDHS saptanan 59 hastayı kapsayan L-tiroksin replasmanının plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, L-tiroksinin mortalite üzerinde olumlu bir etkisi saptanmamıştır [22]. Bir başka çalışmada, düşük serum T4 konsantrasyonları olan 23 kritik hastaya L-T4 uygulanması, mortaliteyi değiştirmemiştir [23]. Hayvan deneyleri ve bazı klinik deneyimler, kardiyopulmoner bypass durumunda T3 replasmanının faydalı olduğunu gösterse de klinik çalışmalar bunu doğrulamamaktadır. Bu hastalarda aritmi insidansı, ameliyattan sonraki 24 saat boyunca inotropik veya vazodilatör ilaç ihtiyacı veya perioperatif morbidite ve mortalite açısından T3 replasmanı alanlar ve plasebo alanlar arasında fark saptanmamıştır [24].

Özetle, kritik hastalarda TDHS gelişmesi halinde tiroid hormon replasman tedavisinin etkinliği hakkında henüz kesin bir sonuca varılamamıştır. Mevcut bilgiler ışığında tiroid hormonu replasmanı öneren kanıta dayalı bir fikir birliği yoktur.

2.3.3. Yoğun Bakım Ünitelerinde Tiroid Dışı Hastalık Sendromu

Yoğun bakım hastalarında TDHS sık karşılaşılan bir tablodur ve prognozun önemli bir biyokimyasal göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Çeşitli çalışmalarda düşük serum serbest T3 düzeylerinin, artmış mortalite ve uzamış yoğun bakım yatış süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. TDHS’de görülen düşük T3 düzeyinin, enerji metabolizmasının yavaşlaması ve oksijen tüketiminin azalması yoluyla organizmanın stres yanıtını düzenleyici bir adaptasyon olarak başladığı, ancak kritik hastalığın uzamasıyla birlikte maladaptif hale gelerek doku düzeyinde hipotiroid benzeri etkiler oluşturduğu düşünülmektedir. Bu nedenle yoğun bakımda ölçülen tiroid hormon parametreleri, yalnızca tiroid fonksiyonunu değil, aynı zamanda hastanın metabolik rezervini ve iyileşme potansiyelini de yansıtmaktadır [5, 17].

2.4. YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE SKORLAMA SİSTEMLERİ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)’nde kullanılan skorlama sistemleri mortaliteyi ön görmek amacıyla kullanılan hastalık şiddeti hakkında bilgi veren, organ yetmezliklerini tanımlama ve takip etmede kullanılan ölçümlerdir. Bu tür ölçümler, araştırmayı standartlaştırmak ve YBÜ’leri arasında hasta bakımının kalitesini karşılaştırmak için faydalıdır. Puanlama sistemleri genellikle çok sayıda YBÜ’den alınan prospektif olarak toplanan veriler kullanılarak geliştirilir. Veriler genel olarak hastaların eşlik eden hastalıkları, yatış tanıları gibi genel sağlık bilgilerini; yatışı sırasındaki ortalama arter basıncı, solunum sayısı gibi fiziksel ve

laboratuvar ölçümlerini içerir. Bu veriler hastalık şiddetini puanlamak amacıyla kullanılır. Elde edilen sonuçlarla mortalite riski, hastane yatış süresi gibi sonuçlar hakkında bilgi elde edilir. Mevcut skorlama sistemleri aşağıda verilmektedir [10, 25].

2.4.1. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE-II)

Bu puanlama sistemi, hastalık öncesi durumları (yaş ve eşlik eden hastalıklar), yoğun bakım yatış tanılarını ve erken fizyolojik bozukluk bulgularını (hemodinamik bozukluk, bilinç bozukluğu, karaciğer, böbrek organ yetmezlik bulguları gibi) hastalık şiddetinin sayısal ifadesine dönüştürmektedir. APACHE-II sistemi, puanın mutlak değerine ek olarak, her bir hasta için mortalite riskinin bir tahminini sağlamaktadır. Hesaplamalar için ilk 24 saatten itibaren "en kötü" ölçümler kullanılır; 0 ve 71 arasında bir skor elde edilir. 30 ve üzeri puan sıklıkla %75 üzeri mortalite ile ilişkili bulunmuştur [5, 26]. Kullanılan parametreler şu şekildedir:

Tablo 1. APACHE II Skorlama sistemi Parametreleri

Fizyolojik Değişken	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Vücut Sıcaklığı (°C)	≥41	39–40.9		38.5–38.9	36–38.4	34–35.9	32–33.9	30–31.9	≤29.9
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	≥160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤49
Kalp Hızı (/dk)	≥180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤39
Solunum Hızı (/dk)	≥50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤5
Oksijenlenme (A-aDO ₂ , FiO ₂ ≥0.5)	≥500	350–499	200–349		<200				
Oksijenlenme (PaO ₂ , FiO ₂ <0.5)					>70	61–70		55–60	<55
Asit-Baz Dengesi (pH)	≥7.7	7.6–7.69		7.5–7.59	7.33–7.49		7.25–7.32	7.15–7.24	<7.15
Serum HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	≥52	41–51.9		32–40.9	22–31.9		18–21.9	15–17.9	<15
Sodyum (mEq/L)	≥180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤110
Potasyum (mEq/L)	≥7.0	6.0–6.9		5.5–5.9	3.5–5.4	3.0–3.4	2.5–2.9		<2.5
Kreatinin ((mg/dL) Akut böbrek yetmezliği olan)	≥3.5 (+4)	2.0–3.4 (+4)	1.5–1.9 (+2)		0.6–1.4		<0.6		
Kreatinin ((mg/dL) Akut böbrek yetmezliği olmayan)	≥3.5	2.0–3.4	1.5–1.9		0.6–1.4		<0.6		
Hematokrit (%)	≥60		50–59.9	46–49.9	30–45.9		20–29.9		<20
Lökosit (×10 ³ /mm ³)	≥40		20–39.9	15–19.9	3–14.9		1–2.9		<1

Glasgow Koma Skoru (GKS) :PUAN:15-GKS

A. Toplam Akut Fizyoloji Skoru (APS): Yukarıdaki 12 değişkenin toplam puanı.

B. Yaş Puanı:

Yaş (yıl)	Puan
≤44	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
≥75	6

C. Kronik Sağlık Puanı:

- 5 puan: Acil veya postoperatif (acil olmayan) hastalarda
- 2 puan: Elektif postoperatif hastalarda

Toplam APACHE II Skoru = A + B + C

2.4.2. Sıralı (sepsis ilişkili) Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA)

SOFA, sepsis şiddet puanı hesaplamak için majör organ fonksiyonunun basit ölçümlerini kullanır. Puanlar, YBÜ'ye kabulden 24 saat sonra ve bundan sonra her 48 saatte bir hesaplanır (bu nedenle, "Sıralı" Organ Yetmezliği Değerlendirmesi terimi). Ortalama ve en yüksek puanlar, mortaliteyi en iyi tahmin eden puanlardır. SOFA skorlaması ile 0-24 arasında bir puan elde edilir. SOFA skorunda ≥ 2 'lik bir artış %10'dan fazla bir ölüm oranıyla ilişkilendirilir. Ek olarak, yaklaşık %30 oranında artan puanlar, en az %50'lik bir mortalite ile ilişkilidir [27]. SOFA şiddet skoru tablo 2'de verilen ölçümlere dayanmaktadır.

Tablo 2. SOFA Skorlama Sistemi Parametreleri

Organ Sistemi	0 Puan	1 Puan	2 Puan	3 Puan	4 Puan
Solunum (PaO ₂ /FiO ₂)	≥ 400	<400	<300	<200 (ventilasyon gerekli)	<100 (ventilasyon gerekli)
Koagülasyon (Trombosit / mm ³)	≥ 150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000
Karaciğer (Bilirubin, mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	≥ 12.0
Kardiyovasküler (Kan basıncı / vazopressör)	Normal, destek yok	MAP <70 mmHg	Dopamin ≤ 5 veya Dobutamin (her doz)	Dopamin >5 veya Noradrenalin ≤ 0.1	Dopamin >15 veya Noradrenalin >0.1
Santral Sinir Sistemi (GKS)	15	13–14	10–12	6–9	<6
Böbrek (Kreatinin mg/dL veya İdrar çıkışı)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 veya <500 mL/gün	≥ 5.0 veya <200 mL/gün

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi ve Laboratuvar Tetkikleri

Bu retrospektif kohort çalışmasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi verileri kullanıldı. Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komisyonu tarafından değerlendirildi ve 2024-1667 numaralı onay ile uygun bulundu.

Çalışmamızda 01/01/2023 – 01/11/2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde bulunan toplam 16 yataklı İç Hastalıkları YBÜ’nde takip edilen, 18 yaş üstü, YBÜ yatışında veya yatış öncesi 72 saat içinde bakılmış TFT değerleri olan yetişkin hastaların verileri incelendi. Hastane yatışından önce bilinen tiroid hastalığı olan, tiroid replasman tedavisi ya da anti-tiroid tedavi alan hastalar, hipofiz hastalığı olanlar, tiroid malignitesi öyküsü olan hastalar , gebeler ve TSH 10 μ IU/ml üzeri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik bilgileri, tıbbi öyküleri, başvuru esnasındaki vital bulguları, tanı koydurucu laboratuvar tetkiklerini içeren verileri YBÜ hasta dosyalarından ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi veri işletim sistemi üzerinden retrospektif olarak toplandı. Toplanan verilerle SOFA ve APACHE-II skorları hesaplandı. Hastaların YBÜ’ne yatışından önce son 6 ay içinde bakılan TFT, YBÜ yatışı sırasında bakılan TFT, hayatta kalan hastaların YBÜ çıkışı sonrası ilk 6 ay içinde bakılan TFT değerleri için hastalarla telefonla iletişime geçildi , ulusal bilgi sistemi aracılığıyla hastaların TFT ölçümlerine ulaşıldı ve kaydedildi.

3.2. İSTATİSTİK

Verilerin analizi IBM SPSS 26.0 paket programıyla yapıldı.

Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluğuna göre ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca ve çeyreklikler arası genişlik değerleri kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, çarpıklık değeri, basıklık değeri ve Kolmogorov-Smirnov ile değerlendirildi.

Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki kare veya Fisher's exact testi kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmalarında Student t-testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin grup içi (bağımlı grup) iki ölçüm karşılaştırmalarında, bağımlı gruplarda t testi veya Wilcoxon testi kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin grup içi (bağımlı grup) çoklu ölçüm karşılaştırmalarında tekrarlayan ölçümlerde ANOVA veya Friedman testi kullanıldı. Post Hoc test olarak tekrarlayan ölçümlerde ANOVA sonrası Bonferroni testi, Friedman testi sonrası Bonferroni düzeltmesi kullanıldı.

Sürekli değişkenler arası doğrusal ilişki Pearson veya Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

TFT, SOFA, APACHE II değerleri ile mortaliteyi öngörme düzeyini değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. ROC analizi ile, AUC (eğri altında kalan alan) ve %95 güven aralığı değerleri hesaplandı.

Mortalite için risk faktörlerinin belirlenmesinde Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Forward LR veya Enter yöntemi tercih edildi. $p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2023 ve Eylül 2024 tarihleri arasında İç Hastalıkları YBÜ’de yatan 306 hasta dahil edildi.

Hastaların yaş ortalaması $69,5 \pm 14,7$ yılı, %54,6’sı (n=167) erkek, %45,4’ü (n=139) kadındı (Tablo 3).

Hastaların %30,4’ü 65 yaş altındaydı. Hastaların %42,2’sinde (n=129) malignite, %68,6’sında (n=210) hipertansiyon (HT) ve/veya koroner arter hastalığı, %28,1’inde (n=86) diabetes mellitus, %24,2’sinde (n=74) kronik böbrek hastalığı olduğu, %60,8’inin (n=186) sepsiste olduğu gözlemlendi. Yatış süresi 6 gün (3-12) olarak saptandı (Tablo 3).

Hastaların, %65,0’inin (n=199), YBÜ’de hayatını kaybettiği kaydedildi. Sağ kalan grup ile YBÜ’nde ölen grup arasında yaş ($p=0,002$), malignite varlığı ($p<0,001$), sepsis varlığı ($p<0,001$) ve yatış süresi ($p<0,001$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 3). Sağ kalanlar ölenlere göre daha gençti, YBÜ yatış günleri daha kısaydı, malignite ve sepsis varlığı daha azdı.

Tablo 3. Hastaların Demografik Özellikleri ve Klinik Bulguları

	Tüm hastalar (n=306)	Sağ kalan hastalar (n=107)	Ölen hastalar (n=199)	P
Yaş (yıl)	69,5±14,7	65,7±17,0	71,6±13,0	0,002²
Yaş, n (%)				
<65	93 (30,4)	40 (37,4)	53 (26,6)	0,051 ¹
≥65	213 (69,6)	67 (62,6)	146 (73,4)	
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	139 (45,4)	47 (43,9)	92 (46,2)	0,699 ¹
Erkek	167 (54,6)	60 (56,1)	107 (53,8)	
Malignite, n (%)				
Yok	177 (57,8)	84 (78,5)	93 (46,7)	<0,001 ¹
Var	129 (42,2)	23 (21,5)	106 (53,3)	
Sepsis, n (%)				
Yok	119 (38,9)	56 (52,3)	63 (31,7)	<0,001 ¹
Var	187 (61,1)	51 (47,7)	136 (68,3)	
Sepsis Odağı, n (%)				
Odak saptanamayan	130 (42,5)	59 (55,1)	71 (35,7)	0,033 ¹
Akciğer	84 (27,5)	18 (16,8)	66 (33,2)	
Üriner sistem	27 (8,8)	9 (8,4)	18 (9,0)	
Abdomen	30 (9,8)	9 (8,4)	21 (10,6)	
Yumuşak Doku	8 (2,6)	3 (2,8)	5 (2,5)	
Kateter	13 (4,2)	5 (4,7)	8 (4,0)	
Akciğer ve Üriner Sistem	14 (4,6)	4 (3,7)	10 (5,0)	
Yatış Süresi (gün)	6 (3-12)	4 (3-8)	6 (3-16)	<0,001³

1Ki kare testi, 2t testi, ortalama±standart sapma, 3Mann Whitney U testi, ortanca (çeyreklikler arası genişlik)

Tüm olguların YBÜ yatışında ölçülen SOFA puanları ortalama 6,2±3,8 olup, sağ kalanlarda 4,1±2,4 , ölen hastalarda 7,3±4,0 olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$) ve ölen hastalarda SOFA puanlarının daha yüksek olduğu saptandı. Tüm olgularda APACHE-II puanları 22,7±8,7 idi. Sağ kalanlarda 18,3±6,6, ölen hastalarda ise 25,1±8,7 olarak belirlendi. Bu fark da istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$) ve ölen hastalarda APACHE-II puanlarının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4).

Hastaların YBÜ yatışında ölçülen TSH değeri 1,37 (0,69-2,35) μ IU/ml, sT4 1,16±0,29 ng/dl, sT3 1,97±0,53 pg/ml olarak bulundu (Tablo 4).

Sağ kalanlarda TSH değeri 1,04 (0,54-2,06) μ IU/ml , ölen hastalarda ise 1,44 (0,76-2,40) μ IU/ml olarak hesaplandı. Sağ kalan hastalar ile ölen hastalar arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p=0.032$) ve ölen hastalarda TSH daha yüksekti.

sT4 düzeyi sağ kalanlarda $1,23\pm0,27$ ng/dl, ölen hastalarda ise $1,12\pm0,29$ ng/dl'ydi ve ölen hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde ($p=0.001$) sT4 düzeyi daha düşüktü.

Sağ kalan hastaların sT3 değeri $2,12\pm0,54$ pg/ml, ölen hastaların sT3 değeri ise $1,90\pm0,51$ pg/ml olarak bulundu ($p<0.001$) ve sT4 ile benzer şekilde ölen hastalarda sT3 değeri anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Sağ kalan ve Ölen hasta gruplarının YBÜ Tiroid Fonksiyon Testleri, SOFA, APACHE II Skorları Yönünden Karşılaştırılması

	Tüm hastalar (n=306)	Sağ Kalan Hastalar (n=107)	Ölen hastalar (n=199)	P
TSH-YBÜ μ IU/ml	1,37 (0,69-2,35) ³	1,04 (0,54-2,06)	1,44 (0,76-2,40)	0,032²
sT4-YBÜ ng/dl	$1,16\pm0,291$	$1,23\pm0,27$	$1,12\pm0,29$	0,001¹
sT3-YBÜ pg/ml	$1,97\pm0,531$	$2,12\pm0,54$	$1,90\pm0,51$	<0,001¹
SOFA	$6,2\pm3,81$	$4,1\pm2,4$	$7,3\pm4,0$	<0,001²
APACHE II	$22,7\pm8,71$	$18,3\pm6,6$	$25,1\pm8,7$	<0,001²

1t testi, ortalama $\pm$ standart sapma, 2Mann Whitney U testi, ortanca (çeyreklikler arası genişlik) ,
TSH-YBÜ :Yoğun bakım yatışında ölçülen TSH, sT4-YBÜ:Yoğun bakım yatışında ölçülen sT4,
sT3-YBÜ:Yoğun bakım yatışında ölçülen sT3

Bütün olgularda, SOFA skoru ile sT4-YBÜ ($r=-0,240$, $p<0,001$) ve sT3-YBÜ ($r=-0,147$, $p=0,010$) arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu. APACHE-II skoru ile sT3-YBÜ ($r=-0,182$, $p=0,001$) arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm Olgularda YBÜ Tiroid Fonksiyon Testleri ve SOFA, APACHE-II skorları arasındaki Korelasyon

		SOFA	APACHE
TSH-YBÜ	r	0,089	0,081
	p	0,119	0,158
sT4-YBÜ	r	-0,240**	-0,107
	p	<0,001	0,062
sT3-YBÜ	r	-0,147**	-0,182**
	p	0,010	0,001

Pearson veya spearman korelasyon testi kullanılmıştır. * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Korelasyon analizinde, yaş ile TFT arasındaki ilişki incelendiğinde, yaş arttıkça sT3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($r=-0,199$, $p<0,001$). Buna karşın TSH ve sT4 düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Yoğun bakım skorumlama sistemleri değerlendirildiğinde ise yaş ile APACHE-II skoru arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0,227$, $p<0,001$). SOFA skoru ile yaş arasında ise anlamlı bir ilişki gösterilemedi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Yaş ile YBÜ Yatışında Ölçülen Tiroid Fonksiyon Testleri (TSH, T3 ve T4), SOFA, APACHE II ile Arasındaki Korelasyon.

Değişkenler		Yaş
TSH – YBÜ	r	0,061
	P	0,291
T4 – YBÜ	r	0,001
	p	0,986
T3 – YBÜ	r	-0,199**
	p	<0,001
SOFA	r	0,094
	P	0,103
APACHE II	r	0,227**
	P	<0,001

Pearson veya spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

* p<0,05** p<0,01

Yaş gruplarına göre yapılan korelasyon analizinde, 65 yaş altı hastalarda TFT ile SOFA ve APACHE-II skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Buna karşın 65 yaş ve üzeri grupta sT4 düzeyi ile hem SOFA ($r=-0,299$, $p<0,001$) hem de APACHE-II ($r=-0,138$, $p=0,044$) skorları arasında negatif korelasyon bulundu. Ayrıca sT3 düzeyi ile hem SOFA ($r=-0,166$, $p=0,015$) hem de APACHE-II ($r=-0,168$, $p=0,014$) skorları arasında zayıf düzeyde, negatif ve anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. 65 Yaş Altı ve Üzeri Hastalarda Tiroid Fonksiyon Testleri ile SOFA APACHE-II Skorlarının Korelasyonu

Değişkenler		<65 YAŞ		≥65 YAŞ	
		SOFA	APACHE	SOFA	APACHE
TSH – YBÜ	R	0,162	0,096	0,026	0,094
	P	0,120	0,358	0,704	0,170
sT4-YBÜ	R	-0,141	-0,079	-0,299	-0,138
	P	0,178	0,449	<0,01**	0,044*
sT3-YBÜ	R	-0,085	-0,115	-0,166	-0,168
	P	0,421	0,274	0,015*	0,014*

Pearson veya spearman korelasyon testi kullanılmıştır. * p<0,05 ** p<0,01

Kadın ve erkek hastalarda TFT ile yoğun bakım skorları arasındaki ilişki incelendiğinde, TSH düzeyleri ile SOFA ve APACHE II skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Kadınlarda sT4 düzeyleri ile SOFA arasında zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0,237$, $p=0,005$). Erkeklerde ise sT4 ile hem SOFA ($r=-0,232$, $p=0,003$) hem de APACHE II ($r=-0,158$, $p=0,041$) arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon bulundu.

Kadınlarda sT3 düzeyleri ile APACHE II arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon bulundu ($r=-0,192$, $p=0,023$). Erkeklerde ise sT3 ile hem SOFA ($r=-0,194$, $p=0,012$) hem de APACHE II ($r=-0,174$, $p=0,025$) arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Kadın ve Erkeklerde TSH, sT4, sT3 ile SOFA ve APACHE II Korelasyonları

Değişkenler		KADIN		ERKEK	
		SOFA	APACHE	SOFA	APACHE
TSH – YBÜ	r	0,028	0,109	0,115	0,096
	P	0,739	0,201	0,139	0,216
sT4-YBÜ	R	-0,237	-0,036	-0,232	-0,158
	P	0,005**	0,670	0,003	0,041*
sT3-YBÜ	R	-0,132	-0,192	-0,194	-0,174
	P	0,122	0,023*	0,012*	0,025*

Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. *p<0,05, **p<0,01

Yaş, malignite varlığı, sepsis varlığı, sepsis odağı, yatış süresi, SOFA, APACHE-II, TSH-YBÜ, sT4-YBÜ, sT3-YBÜ, parametreleri kullanılarak; mortaliteye etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi yapıldı. Malignitesi olanlarda mortalite riskinin 4,89 kat (%95 G.A: 2,595-9,221) artmış olduğu bulundu. Yaşta her bir birim artış mortalite riskini 1,03 kat (%95 G.A: 1,007-1,049), SOFA skoru 1,31 kat (%95 G.A: 1,181-1,448) ve yatış süresi ise 1,07 kat (%95 G.A: 1,028-1,121) arttırdı. Mortalite olasılığının bir birim artan sT3-YBÜ ile 0,47 kat (%95 G.A: 0,267-0,836) azaldığı saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Tüm olgularda Mortalite Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

	B	SE	OR	%95 G.A		p
Yaş	0,027	0,010	1,028	1,007	1,049	0,009
Malignite varlığı	1,588	0,323	4,892	2,595	9,221	<0,001
SOFA	0,268	0,052	1,307	1,181	1,448	<0,001
Yatış süresi	0,071	0,022	1,074	1,028	1,121	0,001
sT3-YBÜ	-0,749	0,291	0,473	0,267	0,836	0,010

Lojistik Regresyon analizinde “Forward LR” yöntemi kullanılmıştır. Diğer Bağımsız Değişkenler: APACHE II, Sepsis, Sepsis Odağı, TSH-YBÜ sT4-YBÜ

Tüm olgularda ROC analizi ile TFT, SOFA skoru, APACHE II skoru ile beraber sT3-YBÜ-APACHE II (AUC:0,737, %95 GA:0,681-0,792, $p<0,001$) ve sT3-YBÜ-SOFA (AUC:0,761, %95 GA: 0,707-0,815, $p<0,001$) birlikteliğinin mortaliteyi öngörme gücü değerlendirildi. sT3-YBÜ-SOFA birlikteliğinin mortaliteyi ön görme gücü, tek başına SOFA ve APACHE-II skorlarından daha güçlü bulundu (Tablo 10).

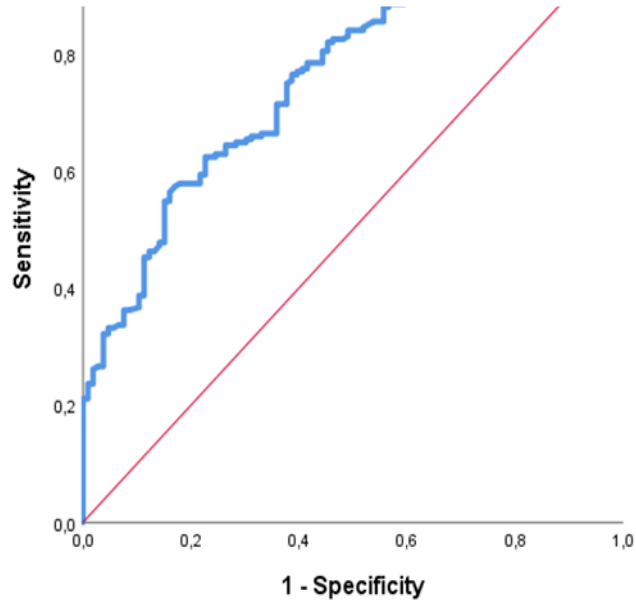
Tablo 10. Tüm olgularda ROC analizi ile TFT ve sepsis şiddeti (SOFA, APACHE II) ile mortaliteyi öngörme düzeyleri

	AUC	%95 G.A		p
TSH-YBÜ	,574	,505	,643	0,032
sT4-YBÜ	,607	,542	,673	0,002
sT3-YBÜ	,617	,552	,683	0,001
SOFA	,743	,688	,797	<0,001
APACHE II	,727	,670	,783	<0,001
sT3-YBÜ ve APACHE II*	,737	,681	,792	<0,001
sT3-YBÜ ve SOFA*	,761	,707	,815	<0,001

* Lojistik regresyon modelinin “probability” değerleri kullanılmıştır.

sT3-YBÜ ve SOFA puanının beraber değerlendirildiği modelin mortaliteyi ön görme gücü istatistiksel olarak anlamlı ve orta-iyi düzeyde prediktif güce sahip olduğu saptandı (AUC=0,761, $p<0,001$), (Şekil 6).

T3-YBÜ ve SOFA



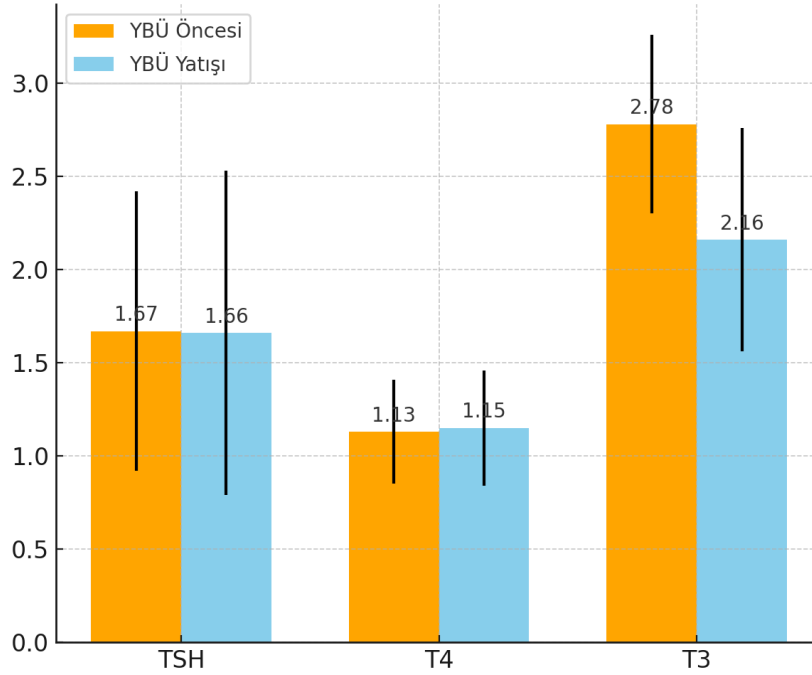
Şekil 6. s T3-YBÜ ve SOFA Puanı Değişkenlerinden Oluşan Lojistik Regresyon Modeli ile YBÜ’de Mortalitenin Öngörülmesinde ROC Grafiği.

56 olgunun yoğun bakım yatış öncesi TSH (TSH-YÖ) ve yoğun bakım yatışında bakılan TSH (TSH-YBÜ) değerleri karşılaştırıldı. TSH-YÖ ve TSH-YBÜ arasında anlamlı bir fark bulunmadı[TSH-YÖ:1,67(1,00-2,75)-TSH-YBÜ:1,66(0,73-2,47) μ IU/ml $p=0,130$](Şekil:7).

56 olgunun yoğun bakım yatışından önce ölçülen sT4(sT4-YÖ) ve yoğun bakım yatışında ölçülen sT4(sT4-YBÜ) düzeyleri karşılaştırıldığında , (sT4-YÖ: $1,13 \pm 0,28$ ng/dl; sT4-YBÜ: $1,15 \pm 0,31$ ng/dl, $p=0,455$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$)(Şekil 7).

56 olgunun yoğun bakım yatış öncesi ölçülen sT3(sT3-YÖ) ve yoğun bakım yatışında ölçülen sT3(sT3-YBÜ) düzeyleri karşılaştırıldığında ise TSH ve sT4'den farklı olarak sT3-YBÜ düzeyleri sT3-YÖ göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı(sT3-YÖ: $2,78 \pm 0,48$ pg/ml; sT3-YBÜ: $2,16 \pm 0,60$ pg/ml, $p < 0,001$), (Şekil 7). Bu bulgu, kritik hastalık sürecinde özellikle sT3 düzeylerinde belirgin bir düşüş olduğunu gösterdi.

Şekil 7. Olgularda YBÜ Yatışından Önce ve YBÜ Yatışında Ölçülen Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması.



Bağımlı gruplarda t testi ve Wilcoxon testi kullanılmış, Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

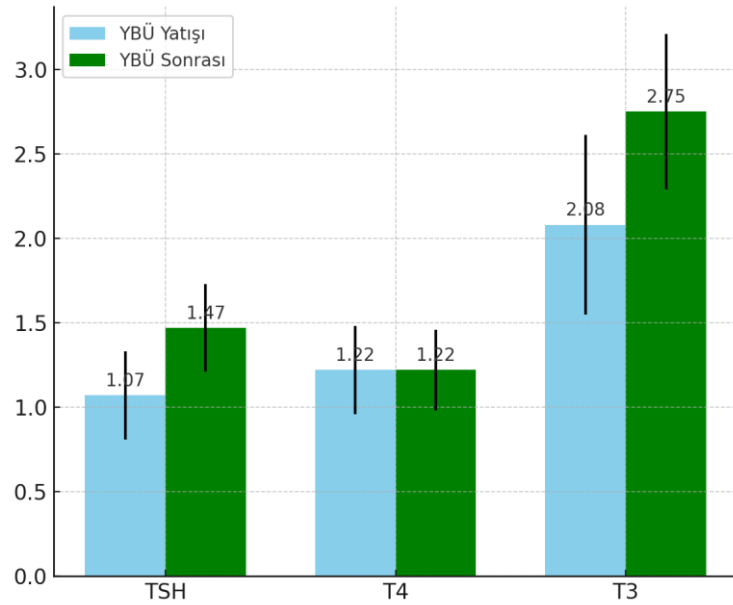
Sağ kalan 100 olgunun YBÜ yatış sonrası 6 ay içinde ölçülen TFT değerleri incelendi.

TSH-YBÜ ve YBÜ çıkışından sonra ölçülen TSH (TSH-YS) düzeyleri karşılaştırıldığında; TSH-YBÜ anlamlı bir şekilde daha düşüktü [TSH-YBÜ:(1,07 (0,51–2,06)µIU/ml ve TSH-YS: 1,47 (0,80–2,26)µIU/ml; p=0,044].

Sağ kalan 100 olgunun sT4 düzeylerini karşılaştırdığımızda ise sT4-YBÜ ve yoğun bakım çıkış sonrası ölçülen sT4 (sT4-YS) düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı [sT4-YBÜ:1,22±0,26 ng/dl sT4-YS:1,22±0,24,p:0,996](Şekil. 8).

100 olgunun sT3 değişimine baktığımızda ise; YBÜ yatışı sonrasında bakılan sT3 (sT3-YS) düzeyleri sT3-YBÜ'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu (2,75±0,46pg/ml ve 2,08±0,53pg/ml) (p<0,001) (Şekil 8).

Şekil 8. Olgularda YBÜ Yatışında ve YBÜ Çıkışından Sonra Ölçülen Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması.



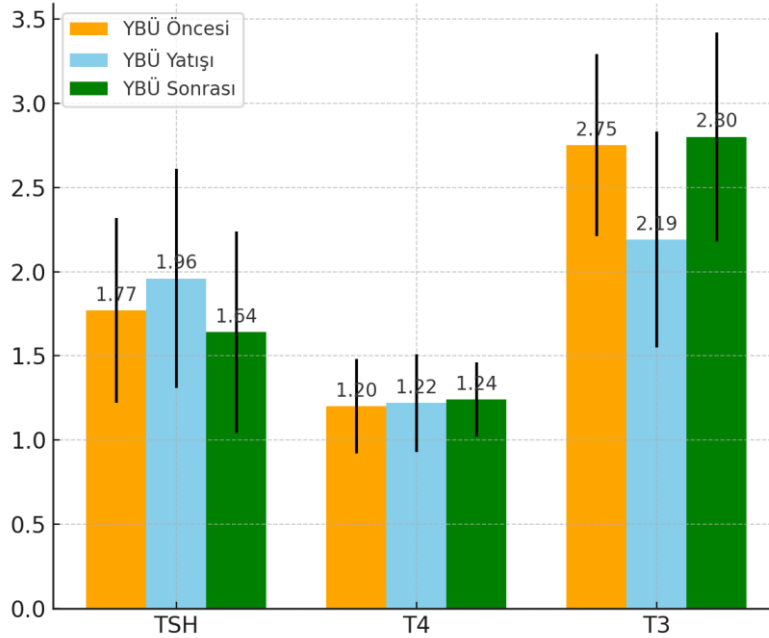
Bağımlı gruplarda t testi , Wilcoxon testi uygulanmış ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır

Toplam 20 olgunun hem YBÜ yatış öncesi, hem YBÜ yatış sırasında, hem de YBÜ yatış sonrasında ölçülen TFT değerleri mevcuttu.

Bu hastalarda TSH ($p=0,638$) ve sT4 ($p=0,688$) düzeylerinde zaman içinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Buna karşın sT3 düzeylerinde ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu [sT3-YÖ $2,75\pm0,54$ pg/ml

sT3-YBÜ $2,19\pm0,64$ pg/ml, ve sT3-YS $2,80\pm0,62$ pg/ml $p<0,001$](Şekil 9). Bu bulgu, kritik hastalık sürecinde özellikle yatış döneminde belirgin T3 düşüşü olduğunu ve klinik iyileşmeyle birlikte taburculuk sonrasında T3 düzeylerinin yükseldiğini gösterdi.

Şekil 9. Olgularda YBÜ Yatışından Önce, YBÜ Yatışında ve YBÜ Çıkışından Sonra Ölçülen Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması



Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ve Friedman testi kullanılmıştır. Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Anlamlı farkın 2. ölçümden kaynaklandığı saptanmıştır

Hastalar sepsis varlığı açısından gruplandırıldığında; sepsisi olanlar ile sepsisi olmayanlar arasında, sT4-YBÜ (p=0.009) ve sT3-YBÜ (p=0.013) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (Tablo 11). Sepsis olan olgularda olmayanlara göre bu değerler daha düşüktü.

Tablo 11. Sepsisi Olan ve Olmayan Grupların, YBÜ Yatışından Önce, YBÜ Yatışında ve YBÜ Çıkışından Sonra Ölçülen Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	SEPSİS		P
	YOK (n=119)	VAR (n=187)	
TSH – YÖ	2,06±1,13, (n=25)	1,92±1,40, (n=31)	0.678 ¹
TSH – YBÜ	1,25 (0,59-2,30), (n=119)	1,39 (0,76-2,35), (n=187)	0.149 ²
TSH – YS	1,52 (0,80-2,43), (n=51)	1,42 (0,80-2,25), (n=49)	0.791 ²
T4 – YÖ	1,19±0,30, (n=24)	1,09±0,25, (n=32)	0,200 ¹
T4 – YBÜ	1,21±0,27, (n=119)	1,12±0,30, (n=187)	0,009¹
T4 – YS	1,24±0,24, (n=51)	1,20±0,25, (n=49)	0,401 ¹
T3 – YÖ	2,70±0,42, (n=25)	2,85±0,51, (n=31)	0,235 ¹
T3 – YBÜ	2,07±0,52, (n=118)	1,91±0,53, (n=187)	0,013¹
T3 – YS	2,75±0,43, (n=50)	2,75±0,49, (n=49)	0,964 ¹

ortalama±standart sapma, 2Mann Whitney U testi, ortanca (çeyreklikler arası genişlik),

T3 – YÖ: YBÜ Yatışından Önce ölçülen T3, T3 – YBÜ: YBÜ Yatışında ölçülen T3,

T3 – YS: YBÜ Çıkışından Sonra Ölçülen T3.

Malignite varlığı açısından gruplandırıldığında; malignitesi olanlar ile olmayanlar arasında, T4-YÖ (p=0.015) yönünden anlamlı bir fark bulundu ve malignitesi olan grupta sT4-YÖ (1,04±0,20 ng/dl) daha düşük saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Malignitesi Olan ve Olmayan Grupların, YBÜ Yatışından Önce, YBÜ Yatışında ve YBÜ Çıkışından Sonra Ölçülen Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	MALİGNİTE		p
	YOK (n=177)	VAR (n=129)	
TSH – YÖ	1,99±1,26, (n=30)	1,97±1,32, (n=26)	0,949 ¹
TSH – YBÜ	1,29 (0,61-2,09), (n=177)	1,52 (0,78-2,64), (n=129)	0,055 ²
TSH – YS	1,38 (0,80-2,50), (n=78)	1,55 (0,73-1,98), (n=22)	0,577 ²
T4 – YÖ	1,21±0,31, (n=31)	1,04±0,20, (n=25)	0,015¹
T4 – YBÜ	1,18±0,29, (n=177)	1,13±0,29, (n=129)	0,135 ¹
T4 – YS	1,25±0,24, (n=78)	1,14±0,24, (n=22)	0,073 ¹
T3 – YÖ	2,70±0,46, (n=31)	2,88±0,48, (n=25)	0,168 ¹
T3 – YBÜ	1,97±0,56, (n=176)	1,98± 0,49, (n=129)	0,827 ¹
T3 – YS	2,78±0,45, (n=77)	2,64±0,48, (n=22)	0,203 ¹

1t testi, ortalama±standart sapma, 2Mann Whitney U testi, ortanca (çeyreklikler arası genişlik),
T3 – YÖ: YBÜ Yatışından 6 Ay Önce ölçülen T3, T3 – YBÜ: YBÜ Yatışında ölçülen T3,
T3 – YS: YBÜ Çıkışından 6 ay Sonra Ölçülen T3.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; YBÜ’nde izlenen kritik hastalarda ölen olguların, sağ kalan gruba göre YBÜ yatışı sırasında bakılan sT3 ve sT4 düzeylerini daha düşük saptadık.

2001-2020 yılları arasında yapılmış, 25 çalışmayı inceleyen dahili ve cerrahi yoğun bakımlarda sepsis, travma, yanık, kardiyovasküler nedenlerle takip edilen hastaların da dahil edildiği bir meta analizde ölen hastalarda sT3 ve sT4 düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır [28]. Bizim çalışmamızın sonuçları da sT3 ve sT4 bulgularımız açısından bu meta-analizle benzer sonuçlar vermiştir.

Çalışmamızda sadece dahili yoğun bakımda takip edilen hastaların verileri incelenmiştir. Benzer hasta gruplarında yapılan diğer çalışmaları da incelediğimizde; bizim sonuçlarımızla benzer olarak Gutch ve ark, Wang ve ark, Bello ve ark, tarafından dahili yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda ölen hastalarda sT3 ve sT4 düzeyi daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada total T3 ve total T4 düzeyleri de incelenmiş, ölen hastalarda daha düşük bulunmuştur [17, 29, 30].

Çalışmamızda ölen hastalarda sağ kalan gruba göre TSH düzeyini daha yüksek saptadık. Literatürde bu konuda çelişkili veriler mevcuttur. Wang ve Gutch tarafından yapılan çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak ölen hastalarda sağ kalanlara göre TSH daha düşük saptanmıştır. Vidart tarafından yapılan meta analiz sonuçlarına baktığımızda ise TSH açısından anlamlı bir fark

saptanmamıştır [17, 28, 29]. Çalışmalar arasındaki bu çelişkinin, hastaların yoğun bakıma yatış nedenlerindeki farklılıklar, eşlik eden komorbid durumların çeşitliliği ve kritik hastalık süresindeki değişkenliklerden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda mortalite risk faktörlerini incelediğimizde; artan yaş,uzamış yatış süresi,maliginte varlığı,SOFA puanındaki yükseklik mortalite için bağımsız risk faktörleriydi.TFT açısından baktığımızda ise düşük sT3 düzeyini mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak saptadık.Literatüre baktığımızda, Padhi ve ark, Wang ve ark, tarafından yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda, çalışmamızla benzer şekilde düşük sT3 düzeyi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş [17, 31]. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 162 hastada yapılan bir başka çalışmada ise sT3 düzeyi 2.3 pg/ml altında olanlarda mortalite 3,7 kat daha yüksek saptanmış [32].Ayrıca Vidart ve ark,tarafından yapılan farklı hasta gruplarını içeren meta analiz sonuçlarına baktığımızda ise 12 çalışmada bizimle benzer şekilde TDHS mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur [28].

Farklı hasta gruplarında yapılmış çalışmaları incelediğimizde; 2014 yılında koroner bypass geçiren 806 olguyla yapılan bir çalışmada, hastane yatışındaki ölçülen düşük sT3 düzeyinin düşük ejeksiyon fraksiyonu ve artmış mortaliteyle ilişkili olduğu saptanmıştır [33].

Düşük T3 seviyelerinin kritik hastalardaki kötü prognozla ilişkisinin ardındaki mekanizmalar henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Kritik hastalık

sırasında 5'-deiyodinaz enziminin inhibisyonu, T4'ün T3'e periferik dönüşümünün azalması altta yatan olası bir mekanizmadır. Kritik hastalık açısından, sitokinler (TNF-alfa, interferon-alfa ve interlökin-6) bu enzim inhibisyonunda etkili faktörlerdendir. Düşük T3 seviyeleri, kardiyovasküler disfonksiyon ve inflamatuvar durum gibi kritik hastalık sırasında meydana gelen katabolik süreçlerin toplu bir ölçüsünü yansıtabilir [27, 29].

Kritik hastalarda prognozu ön görmek amacı ile kullanılan SOFA ve APACHE II skorları ile 306 hastamızın yoğun bakım yatışı sırasında bakılan TFT ilişkisini incelediğimizde SOFA ile sT4 ve sT3, APACHE II ile sT3 arasında negatif yönde bir korelasyon saptadık. Literatüre baktığımızda bulgular benzerdi , Vindy ve arkadaşları tarafından 62 sepsis olgusunda yapılan bir çalışmada SOFA skoru ile sT3 arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmış [34]. Yasar ve arkadaşları tarafından 127 KOAH hastasında yapılan bir çalışmada 61 hastada TDHS saptanmış ve TDHS saptanan grupta APACHE II skoru daha yüksek, mekanik ventilasyondan ayrılma süresi ise daha uzun olduğu bulunmuş [35]. Çalışmamızla benzer şekilde, 2018-2021-2024 yıllarında yapılmış farklı çalışmalarda da APACHE-II ile sT3 düzeyi arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak Kothiwale ve Thilak tarafından yapılan çalışmalarda sT3 düzeyine ek olarak sT4 düzeyi ile APACHE II skoru arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Kothiwale TSH ile pozitif yönde bir ilişki bulurken; Thilak ise çalışmamızla benzer şekilde TSH ile anlamlı bir ilişki saptamamıştır [29, 36, 37]. Ayrıca 2024 yılında 47 septik şok tanısı alan ve TDHS saptanan hastada yapılan bir çalışmada hastalar düşük T3 ve düşük T3-T4 olarak 2

grupta incelenmiştir. Düşük T3-T4 grubunda APACHE II skoru daha yüksek saptanmıştır [38].

Sonuçları birlikte değerlendirdiğimizde sT3 düşüklüğünün sıklıkla mortalitenin ön görücüsü olan SOFA, APACHE II ile negatif yönde bir korelasyonu olduğunu gördük. Ancak TSH, T4 ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttu. Bu durumun TDHS’nda sıklıkla ilk görülen bulgunun sT3 düşüklüğü olması ve hastaların TDHS’nin farklı fazlarında olmasıyla ilgili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamız ve diğer çalışmalarda da gösterilen sıklıkla sT3 ile SOFA ve APACHE II skoru ile olan ilişki göz önünde tutularak yoğun bakım hastalarında mortaliteyi öngörme ölçütlerini yeniden değerlendirdik. sT3 ün tek başına mortaliteyi ön görme gücü SOFA ve APACHE II ye göre daha düşüktü ancak SOFA skoruna sT3’ün eklendiği modelin mortaliteyi ön görme gücünü tek başına SOFA ve APACHE II’ye göre daha yüksek bulduk. Benzer şekilde APACHE-II skoruna sT3’ün eklendiği modelin mortaliteyi ön görme gücü ise tek başına APACHE II skorundan daha yüksek, ancak SOFA ya göre daha düşük olarak saptadık. Benzer çalışmalara baktığımızda sonuçlarla çalışmamızla benzerdi. Gutch ve Wang tarafından yapılan çalışmalarda da sT3-APACHE II modelinin bi mortaliteyi ön görme gücü tek başına APACHE II’nin mortaliteyi ön görme gücünden daha yüksekti [17, 29]. Sonuçlarımıza göre kritik hastalarda katabolizmanın bir ölçüsü olarak serbest T3 düzeyinin SOFA ve APACHE-II skoru ile beraber kullanılmasının prognozu ön görmede değerli olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak olgularımızın yoğun bakım yatışından önceki 6 ay içinde ve yoğun bakım çıkışından sonraki 6 ay içinde bakılan TFT'lerini de inceledik. Yoğun bakım yatışı sırasında sT3 değerlerinin yatış öncesine göre düştüğünü ve bu düşen sT3 düzeyinin herhangi bir replasman tedavisi olmadan taburculuk sonrası yükseldiğini gözlemledik. Hasta sayımızın az olmasına rağmen bu sonucun TDHS seyrini göstermesi açısından önemli olduğunu düşünüyoruz. Ek olarak, çalışmamız YBÜ'nde prognostik belirteçler olan SOFA ve APACHE-II skorlarına biyokimyasal bir belirteç olarak sT3'ün eklendiği modellerin geliştirilmesi ve kullanılmasının prognoz öngörmede daha faydalı olabileceğini göstermesi açısından önemlidir .

Sepsis, yoğun bakım hastalarında sık karşılaştığımız bir durumdur. Bu hasta grubunda TFT prognoz için uyarıcı olabilir mi sorusu merak edilen sorulardan biridir. Çalışmamızda sepsis olan grupta sT4 ve sT3 düzeylerinin sepsis olmayan gruba göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu saptadık. Ayrıca çalışmamızda ölen hasta grubunda sepsis varlığının daha sıkı mevcut sonuçları birlikte değerlendirdiğimizde, sT3 ve sT4 düzeylerinin sepsis grubunda daha düşük olmasının kritik hastalık şiddetinin daha ciddi olmasıyla ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Literatüre baktığımızda ise Çin'de yapılan 63 hastayı kapsayan bir çalışmada TSH düzeyi sepsis olan grupta olmayan gruba göre daha düşük saptanmıştı. Total T3/T4 oranı da sepsis grubunda daha düşük bulunmuştur. Bu durumun T3 tüketiminden kaynaklanabileceği düşünülmüş ancak sT3 düzeyi arasında iki grup arasında bir fark bulunamamıştır [39]. Benzer bir çalışma sepsis ve septik şok grubu arasında 62 hasta üzerinde yapılmıştır. Septik şok grubunda

sT3 düzeyi sepsis grubuna göre daha düşük düzeyde saptanmıştır [34]. Kendi sonuçlarımızı ve literatür verilerini birlikte değerlendirdiğimizde sepsis şiddeti ile sT3 arasında negatif bir korelasyon olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda malignitesi olan grubun yoğun bakım yatış öncesi bakılan sT4 değeri malignitesi olmayan gruba göre daha düşüktü. Literatürde bu konuyla ilgili verileri incelediğimizde sT4 düzeyi ile bilgiye ulaşamadık. Veriler TDHS varlığı ve malignite ilişkisini hakkındaydı. Bu konuda yapılmış 120 akciğer kanseri hastasının incelendiği bir çalışmada, malignitenin evresi ilerledikçe TDHS sıklığının artmış olduğu ve TDHS gelişen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu izlenmiştir [40]. 224 meme kanseri hastasında yapılan bir başka çalışmada memenin iyi huylu tümörlerini içeren hasta grubu ile meme kanseri grubu kıyaslandığında meme kanseri olan grupta TDHS daha sık olduğu saptanmıştır [41]. Sonuçları birlikte değerlendirdiğimizde çalışmamızdaki sT4 düzeyi farkının malign hastalarda TDHS'nin daha uzun süredir olması nedeniyle ve bazı hastalarda tedavi sırasında kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda yaş mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu. Yaş ilerledikçe sT3 daha düşük, APACHE II daha yüksekti. Literatürde de benzer bulgular mevcuttur; 65 yaş üstü hastanede tedavi gören 301 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada %31 oranında sT3 düşüklüğü saptanmış ve bu hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [42]. Ayrıca Çin'de yapılan 60 yaş

üstü 959 hastayı kapsayan bir başka çalışmada TDHS olan grupta 7 yıllık takipte sağ kalım daha düşük bildirilmiştir [43].

Çalışmamızda, sağ kalan ve ölen hasta grupları arasındaki tiroid fonksiyon testlerindeki değişimler ayrıntılı bir biçimde değerlendirilmiş ve literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Daha önceki çalışmalardan farklı olarak yalnızca yoğun bakım yatışı sırasında bakılan değerlerle sınırlı kalmayıp, yatış öncesi ve sonrası ölçümler de dikkate alınmış; böylece tiroid fonksiyon testlerindeki değişimlerin klinik gidişatla olan ilişkisi daha kapsamlı bir şekilde ortaya konmuştur. Bu yönüyle çalışmamız, literatüre katkı sağlayan güçlü bir metodolojik yaklaşım sunmaktadır.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle, retrospektif bir çalışmadır ve sağ kalan grupta bazı hastaların tekrar servis ve yoğun bakım yatışı olmuştur. Ancak hastaların bu süreç içinde ölçülen TFT değerleri olmaması ve uzun dönem takiplerinin olmaması nedeni ile THDS ile tekralayan yatışlar arasındaki ilişkiyi inceleyemedik. Bu durum, yoğun bakım çıkışı sonrası ölçülen TFT'nin prognoz öngörüsü açısından değerini tam olarak değerlendirmemizi engellemiştir. Ayrıca, üç farklı ölçüm zamanına sahip hasta sayısının sınırlı olması istatistiksel gücü azaltmış ve bulguların genellenebilirliğini kısıtlamıştır. Dolayısıyla, bu konuda daha geniş hasta grupları ile yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kritik hastalarda tiroid fonksiyon testleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptığımız çalışmada, kritik hastalarda YBÜ yatışında sT3, sT4 düşük olduğu saptanmıştır, özellikle serbest T3 (sT3) düzeyinin hem mortalite ile hem de yoğun bakımda kullanılan skarlama sistemleri (SOFA ve APACHE II) ile güçlü bir ilişki içerisinde olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, hastane yatışı sırasında TDHS saptanan hastaların daha yakın takip edilmesi gerektiğini desteklemektedir. Ayrıca, bu hasta grubunun değerlendirilmesinde yalnızca TSH ölçümünün yeterli olmadığı; sT3 ve sT4 düzeylerinin birlikte incelenmesinin daha doğru sonuçlar sağlayacağı kanaatine vardık.

Çalışmamızda serbest T3 düzeyinin düşüklüğünün akut dönemde inflamasyon, kardiyovasküler disfonksiyon gibi pek çok patolojik sürecin kolektif bir yansıması olabileceği, bu nedenle mevcut skarlama sistemleriyle beraber kullanıldığında prognoz ve mortaliteyi öngörmeye değerli bir biyobelirteç işlevi görebileceği sonucuna ulaştık.

Yoğun bakım yatışı sırasında ve sonrasında ölçülen TFT değerleri karşılaştırıldığında, sT3 düzeylerinin herhangi bir tiroid hormon replasmanı uygulanmadan kendiliğinden yükseldiği görülmüştür. Bu nedenle, klinik olarak hipo- veya hipertiroidi şüphesi olmayan kritik hastalarda yalnızca replasman

ihtiyacını değerlendirmek amacıyla rutin TFT ölçülmesinin gerekli olmadığı ancak prognozu öngörme amaçlı bakılmasının yararlı olabileceği düşünöyoruz.

Sonuç olarak, kritik hastaların izleminde TSH, sT4 ve sT3 düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi ve bu parametrelerin yoğun bakım skortlama sistemleri ile birlikte kullanılması, mortalite ve prognozu öngörme gücünü artırabilecek önemli bir yaklaşım olacağını düşünöyoruz.

Sonuç olarak;

✓ Ölen hasta grubunda sT4-YBÜ ve sT3-YBÜ düzeyi daha düşük, TSH-YBÜ daha yüksek saptandı.

✓ Yaş ile sT3-YBÜ arasında negatif yönde bir korelasyon saptadı.

✓ Sepsis olan hasta grubunda sepsis olmayan gruba göre sT3-YBÜ ve sT4-YBÜ daha düşüktü.

✓ Malignitesi olan hasta grubunda olmayan gruba göre yoğun bakım yatış öncesi bakılan sT4 düzeyi daha düşüktü.

✓ sT4-YBÜ ile SOFA arasında negatif yönde, sT3-YBÜ ile ise hem SOFA hem APACHE-II arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı.

√ Yaş, yatış süresi, malignite varlığı, SOFA ve sT3-YBÜ düşüklüğü mortalite için risk faktörü olarak saptandı. En yüksek risk malignite varlığıyla ilişkiliydi.

√ Tek başına sT3-YBÜ'nün mortaliteyi ön görme düzeyi SOFA ve APACHE-II ye göre daha düşüktü ancak sT3-YBÜ'nün SOFA'ya eklendiği modelin mortaliteyi ön görme gücü tek başına SOFA dan daha yüksekti ve sT3-YBÜ'nün APACHE-II'ye eklendiği modelin mortaliteyi ön görme gücü tek başına APACHE-II'ye göre daha yüksekti.

√ sT3-YBÜ-SOFA modelinin mortaliteyi ön görme düzeyi mevcut parametreler arasında en iyi olandı.

7. KAYNAKÇA

1. De Groot LJ. Dangerous Dogmas in Medicine: The Nonthyroidal Illness Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(1):151-64. doi: 10.1210/jcem.84.1.5364.
2. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocr Rev*. 1990;11(2):354-85. doi: 10.1210/edrv-11-2-354. PubMed PMID: 2194786.
3. Mincione G, Di Marcantonio MC, Tarantelli C, D'Inzeo S, Nicolussi A, Nardi F, et al. EGF and TGF- β 1 Effects on Thyroid Function. *J Thyroid Res*. 2011;2011:431718. Epub 20110613. doi: 10.4061/2011/431718. PubMed PMID: 21760980; PubMed Central PMCID: PMC3134325.
4. derneği Tevm. tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. ankara: 2025.
5. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(8):1597-607. Epub 20201215. doi: 10.1007/s40618-020-01482-4. PubMed PMID: 33320308; PubMed Central PMCID: PMC8285315.
6. KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985;13(10):818-29. PubMed PMID: 00003246-198510000-00009.
7. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793-800. doi: 10.1097/00003246-199811000-00016. PubMed PMID: 9824069.
8. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1387-428. Epub 20160613. doi: 10.1002/cphy.c150027. PubMed PMID: 27347897.
9. Sheehan MT. Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed - A Review for Primary Care. *Clin Med Res*. 2016;14(2):83-92. Epub 20160526. doi: 10.3121/cmr.2016.1309. PubMed PMID: 27231117; PubMed Central PMCID: PMC5321289.

10. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006;116(10):2571-9. doi: 10.1172/jci29812. PubMed PMID: 17016550; PubMed Central PMCID: PMCPMC1578599.
11. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo-Muñoz JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@bet.es study. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(4):788-93. Epub 20170309. doi: 10.1002/oby.21796. PubMed PMID: 28276648.
12. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):329-34. doi: 10.1210/jcem.82.2.3745. PubMed PMID: 9024211.
13. Mebis L, Debaveye Y, Ellger B, Derde S, Ververs EJ, Langouche L, et al. Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness. *Crit Care.* 2009;13(5):R147. Epub 20090911. doi: 10.1186/cc8043. PubMed PMID: 19747372; PubMed Central PMCID: PMCPMC2784366.
14. Pappa TA, Vagenakis AG, Alevizaki M. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(2):212-20. Epub 20101021. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02395.x. PubMed PMID: 20964678.
15. Rodriguez-Perez A, Palos-Paz F, Kaptein E, Visser TJ, Dominguez-Gerpe L, Alvarez-Escudero J, Lado-Abeal J. Identification of molecular mechanisms related to nonthyroidal illness syndrome in skeletal muscle and adipose tissue from patients with septic shock. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(5):821-7. Epub 20071106. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03102.x. PubMed PMID: 17986277.
16. Bryliński Ł, Kostecka K, Woliński F, Komar O, Miłosz A, Michalczyk J, et al. Effects of Trace Elements on Endocrine Function and Pathogenesis of Thyroid Diseases-A Literature Review. *Nutrients.* 2025;17(3). Epub 20250122. doi: 10.3390/nu17030398. PubMed PMID: 39940256; PubMed Central PMCID: PMCPMC11819802.
17. Wang YF, Heng JF, Yan J, Dong L. Relationship between disease severity and thyroid function in Chinese patients with euthyroid sick syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(31):e11756. doi: 10.1097/md.00000000000011756. PubMed PMID: 30075595; PubMed Central PMCID: PMCPMC6081175.

18. Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid Hormones in Critical Illness. *Crit Care Clin.* 2019;35(2):375-88. Epub 20190124. doi: 10.1016/j.ccc.2018.11.012. PubMed PMID: 30784616.
19. Qu C, Duan Z, Xiao X, Wei M, Gao K, Yu X, et al. Nonthyroidal illness syndrome in acute pancreatitis patients: an 8-year cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):40. Epub 20220203. doi: 10.1186/s12876-022-02111-5. PubMed PMID: 35114934; PubMed Central PMCID: PMCPCMC8812001.
20. 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).* 2020;11:566439. Epub 20201007. doi: 10.3389/fendo.2020.566439. PubMed PMID: 33117282; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7575767.
21. Czarnywojtek A, Ochmańska A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Sawicka-Gutaj N, Matyjaszek-Matuszek B, Woźniak M, Ruchała M. Influence of SARS-CoV-2 infection on thyroid gland function: The current knowledge. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(7):747-55. doi: 10.17219/acem/139622. PubMed PMID: 34286519.
22. Acker CG, Singh AR, Flick RP, Bernardini J, Greenberg A, Johnson JP. A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney International.* 2000;57(1):293-8. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00827.x>.
23. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(1):1-8. doi: 10.1210/jcem-63-1-1. PubMed PMID: 3011834.
24. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1522-7. doi: 10.1056/nejm199512073332302. PubMed PMID: 7477166.
25. Tibaldi JM, Surks MI. Effects of nonthyroidal illness on thyroid function. *Med Clin North Am.* 1985;69(5):899-911. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30996-8. PubMed PMID: 3932793.
26. Quintairos A, Pilcher D, Salluh JIF. ICU scoring systems. *Intensive Care Med.* 2023;49(2):223-5. Epub 20221031. doi: 10.1007/s00134-022-06914-8. PubMed PMID: 36315260; PubMed Central PMCID: PMCPCMC9619008.

27. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*. 2001;286(14):1754-8. doi: 10.1001/jama.286.14.1754. PubMed PMID: 11594901.
28. Vidart J, Jaskulski P, Kunzler AL, Marschner RA, Ferreira de Azeredo da Silva A, Wajner SM. Non-thyroidal illness syndrome predicts outcome in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect*. 2022;11(2). Epub 20220209. doi: 10.1530/ec-21-0504. PubMed PMID: 35015701; PubMed Central PMCID: PMCPCMC8859965.
29. Gutch M, Kumar S, Gupta KK. Prognostic Value of Thyroid Profile in Critical Care Condition. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(3):387-91. doi: 10.4103/ijem.IJEM_20_18. PubMed PMID: 30090732; PubMed Central PMCID: PMCPCMC6063192.
30. Bello G, Pennisi MA, Montini L, Silva S, Maviglia R, Cavallaro F, et al. Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU. *Chest*. 2009;135(6):1448-54. Epub 20090302. doi: 10.1378/chest.08-1816. PubMed PMID: 19255297.
31. Padhi R, Kabi S, Panda BN, Jagati S. Prognostic significance of nonthyroidal illness syndrome in critically ill adult patients with sepsis. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2018;8(3):165-72. doi: 10.4103/ijciis.Ijciis_29_17. PubMed PMID: 30181975; PubMed Central PMCID: PMCPCMC6116306.
32. Rothberger GD, Valestra PK, Knight K, Desai AK, Calixte R, Shapiro LE. Low Free T(3) Is Associated With Worse Outcomes in Patients in the ICU Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *J Intensive Care Med*. 2021;36(3):313-8. Epub 20191127. doi: 10.1177/0885066619890822. PubMed PMID: 31774023.
33. Cerillo AG, Storti S, Kallushi E, Haxhiademi D, Miceli A, Murzi M, et al. The low triiodothyronine syndrome: a strong predictor of low cardiac output and death in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(6):2089-95. Epub 20140315. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.01.049. PubMed PMID: 24636708.
34. Siampa VN, Abadi S, Aman AM, Bakri S, Halim R, Zainuddin AA. Association between severity of sepsis and thyroid function profile. *Acta Biomed*. 2023;94(6):e2023239. Epub 20231205. doi: 10.23750/abm.v94i6.15076. PubMed PMID: 38054674; PubMed Central PMCID: PMCPCMC10734233.

35. Yasar Z, Kirakli C, Cimen P, Ucar ZZ, Talay F, Tibet G. Is non-thyroidal illness syndrome a predictor for prolonged weaning in intubated chronic obstructive pulmonary disease patients? *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):10114-21. Epub 20150615. PubMed PMID: 26309710; PubMed Central PMCID: PMC4538104.
36. Kothiwale VA, Patil P, Gaur S. Correlation of Thyroid Hormone Profile with the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score as a Prognostic Marker in Patients with Sepsis in the Intensive Care Unit. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(7):59-62. PubMed PMID: 31325264.
37. Thilak MR, Shetty SM, Kotian CM, Mohammed AP, Dhunputh P, Umakanth S, Saraswat PP. Serum total triiodothyronine (T3) as a predictor of mortality and morbidity in critically ill patients and its correlation of predictability with acute physiology and chronic health evaluation II score: A prospective observational study. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2021;11(2):61-6. Epub 20210629. doi: 10.4103/ijciis.Ijciis_88_20. PubMed PMID: 34395206; PubMed Central PMCID: PMC8318167.
38. Kovacevic M, Neseek-Adam V, Klokic S, Mujaric E. Low T3 vs low T3T4 euthyroid sick syndrome in septic shock patients: A prospective observational cohort study. *World J Crit Care Med*. 2024;13(3):96132. Epub 20240909. doi: 10.5492/wjccm.v13.i3.96132. PubMed PMID: 39253312; PubMed Central PMCID: PMC8318167.
39. Li P, Lu Y, Guo SB, Wang JY, Yang J. Low serum thyroid-stimulating hormone levels may be an early predictor of sepsis. *BMJ Support Palliat Care*. 2022. Epub 20221208. doi: 10.1136/spcare-2022-004027. PubMed PMID: 36600408.
40. Yasar ZA, Kirakli C, Yilmaz U, Ucar ZZ, Talay F. Can non-thyroid illness syndrome predict mortality in lung cancer patients? A prospective cohort study. *Horm Cancer*. 2014;5(4):240-6. Epub 20140516. doi: 10.1007/s12672-014-0183-0. PubMed PMID: 24832769; PubMed Central PMCID: PMC4538104.
41. Huang J, Jin L, Ji G, Xing L, Xu C, Xiong X, et al. Implication from thyroid function decreasing during chemotherapy in breast cancer patients: chemosensitization role of triiodothyronine. *BMC Cancer*. 2013;13:334. Epub 20130706. doi: 10.1186/1471-2407-13-334. PubMed PMID: 23829347; PubMed Central PMCID: PMC3717040.
42. Tognini S, Marchini F, Dardano A, Polini A, Ferdeghini M, Castiglioni M, Monzani F. Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a

hospitalised older population. *Age Ageing*. 2010;39(1):46-50. Epub 20091116. doi: 10.1093/ageing/afp197. PubMed PMID: 19917633.

43. Miao X, Fu X, Liu H, Gu Z, Li C, Wang K, et al. Analysis of clinical features and 7-year all-cause mortality in older male patients with non-thyroidal illness syndrome on general wards. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(2):363-71. Epub 20230322. doi: 10.1007/s41999-023-00761-6. PubMed PMID: 36947334; PubMed Central PMCID: PMC10031173.



8. EKLER

8-1 Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.11.2024-E.1091402



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu

Sayı : E-77082166-302.08.01-1091402
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

19.11.2024

Sayın Prof. Dr. Füsun S. BALOŞ TÖRÜNER
Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Füsun S.BALOŞ TÖRÜNER, Tuba KAPCI ve Kamil İNCİ'den oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı **Arş.Gör. Tuba KAPCI'nın**, uzmanlık tez çalışması olan "**Yoğun Bakım Hastalarında Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi**" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun **12.11.2024** tarih ve **18** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2024 - 1667

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Ek:1 Liste

Belge Doğrulama Kodu :BSU1VRBZ6Z

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı : TUBA

Soyadı : KAPCI

Doğum Yeri ve Tarihi :

Yabancı Dili : İngilizce

Görev Yeri:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eğitim Bilgileri:

2010-2014 Burdur Bucak Adem TOLUNAY Fen Lisesi

2014-2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2021- Halen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları İhtisası