

**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**BİLİNER TİROİD HASTALIĞI OLMAYAN YOĞUN BAKIM
HASTALARINDA TİROİD HORMON DÜZEYLERİNİN
MORTALİTE VE DİĞER PROGNOTİK BELİRTEÇLERLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Adnan TAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tamer TETİKER

ADANA-2007

TEŞEKKÜR

Hekimlik kimliği ve örnek kişiliği ile daima bana örnek olan merhum Prof. Dr. Mustafa KOÇAK'a ve hocamızın vefatından sonra tez hocalığımı üstlenen, bilimsel katkılarını ve manevi desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Tamer TETİKER'e teşekkür ederim.

Dr. Adnan TAŞ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO:

TEŞEKKÜR.....	I
TABLO LİSTESİ.....	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi	2
2.2. Tiroid Hormonlarının Patofizyolojisi	3
2.2.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi	3
2.2.2. Tiroid Hormonlarının Etkileri	4
2.3. Tiroid Hormon Sekresyon Regülasyonu	7
2.4. Yoğun Bakım Hastalarında Hipotalamo-Pituitar-Tiroid Aks	7
2.5. Ötiroid Hasta Sendromu	9
2.5.1. Ötiroid Hasta Sendromunun Görülen Şekilleri	9
2.5.2. Ötiroid Hasta Sendromu Görülen Durumlar	11
2.5.3. Tiroid Fonksiyon Testlerine İlaç Etkisi	14
3. HASTA VE METOD	15
4. BULGULAR.....	18
4.1. Bütün hastalarda cinsiyet ve prognoza göre karşılaştırılan prognostik belirteçler.....	18
4.2. Bütün hastalarda cinsiyete ve prognoza göre tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.....	18
4.3. Tiroid fonksiyon testlerinin farklı durumlarında prognostik belirteçlerin değerlendirilmesi	19
4.4. Cinsiyete Göre Tiroid Fonksiyonlarının Karşılaştırılması.....	23
4.5. Prognoz ve Cinsiyet Karşılaştırması.....	27
4.6. Tiroid Hormonları ve Prognoz Karşılaştırması	27
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40
8. ÖZGEÇMİŞ	52

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1: Yoğun bakımda yatan hastaların tanıları.....	15
Tablo 2: Yoğun bakımda yatan hastalarda çalışılan tetkikler ve referans aralıkları.....	16
Tablo 3: Tüm hastalarda cinsiyete ve prognoza göre prognostik belirteçlerin ortalama değerleri	18
Tablo 4: Tüm hastaların cinsiyete ve prognoza göre TFT değerleri	18
Tablo 5: sT_3 , sT_4 ve TSH değeri normal ve düşük olanlarda prognostik belirteçlerin karşılaştırılması	19
Tablo 6: sT_3 ve sT_4 'ün farklı kombinasyonlarında prognostik belirteçlerin ortalama değerleri	20
Tablo 7: sT_3 ve sT_4 'ün farklı kombinasyonlarında prognostik belirteçlerin istatistiki değerlendirilmesi..	20
Tablo 8: sT_3 ve TSH'nın farklı kombinasyonlarında prognostik belirteçlerin ortalama değerleri.....	21
Tablo 9: sT_3 ve TSH'nın farklı kombinasyonlarında prognostik belirteçlerin istatistiki değerlendirilmesi	21
Tablo 10: sT_4 ve TSH'nın farklı kombinasyonlarında prognostik belirteçlerin ortalama değerleri.....	22
Tablo 11: sT_4 ve TSH'nın farklı kombinasyonlarında prognostik belirteçlerin istatistiki değerlendirilmesi	22
Tablo 12: sT_3 , sT_4 ve TSH'nın her üçünün düşük ve normal olduğu durumda mortalite belirteçlerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 13: sT_3 , sT_4 ve TSH değeri normal ve düşük olan hastaların cinsiyete göre karşılaştırılması.	24
Tablo 14: sT_3 , sT_4 ve TSH'nın ikili kombinasyonlarının cinsiyete göre karşılaştırılması.	25
Tablo 15: sT_3 , sT_4 ve TSH'nın farklı kombinasyonlarının cinsiyete göre karşılaştırılması.	26
Tablo 16: Erkek ve Kadınlarda prognozun karşılaştırılması..	27
Tablo 17: sT_3 , sT_4 ve TSH ile prognozun karşılaştırılması	27
Tablo 18: sT_3 , sT_4 ve TSH'nın ikili kombinasyonları ile prognozun karşılaştırılması	28
Tablo 19: sT_3 , sT_4 ve TSH'nın farklı kombinasyonları ile prognozun karşılaştırılması.....	29
Tablo 20: sT_3 , sT_4 ve TSH'nın farklı durumlarının karşılaştırılması	30

ÖZET

Bilinen Tiroid Hastalığı Olmayan Yoğun Bakım Hastalarında Tiroid Hormon Düzeylerinin Mortalite ve Diğer Prognostik Belirteçlerle İlişkisi

Yoğun bakımda yatan hastalarda mortalite oranı oldukça yüksektir. Bu çalışmada yoğun bakım hastalarının mortalitesini tahmin etmemize yardımcı olan belirteçleri ve bunların birbirleriyle olan ilişkisini saptamaya çalıştık.

Çalışmamıza, 235'i (% 56) erkek, 182'si (% 44) kadın olmak üzere toplam 417 hasta aldık. Hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için kullanılan belirteçler olarak; yaş, Apache II skoru, serumda lökosit sayısı, hemoglobin, CRP (c reaktif protein), ESR (eritrosit sedimantasyon hızı), prokalsitonin, laktat, PTZ (protrombin zamanı), aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı), sT₃ (serbest triiyodotironin), sT₄ (serbest tiroksin), TSH (tirotropin, tiroid stimüle edici hormon) belirlendi.

Yaptığımız çalışmada cinsler arasında ve ex ile taburcu olanlar arasında yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Prognostik belirteçlerden Apache II skoru, lökosit sayısı, CRP, ESR, prokalsitonin, PTZ ve aPTT değerlerinin yüksekliği ile sT₃, sT₄, TSH ve albumin değerinin süpresyonu mortalite ile ilişkili bulundu. Bu belirteçlerden tiroid fonksiyonlarının süpresyonuyla; lökosit sayısında, Apache II skorunda, ESR, CRP ve prokalsitonin değerlerindeki artış ile albumin değerindeki azalma birbirleriyle ilişkili bulundu.

Sonuç olarak yoğun bakım hastalarında mortalitenin tahmininde; Apache II skoru, lökosit sayısı, CRP, ESR, prokalsitonin, PTZ, aPTT, albumin, sT₃, sT₄ ve TSH ölçümlerinin kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Yoğun Bakım Hastaları, Tiroid Hormonlarının Süpresyonu, Apache II skoru, Lökosit sayısı, CRP, ESR, Prokalsitonin, PTZ, aPTT, Albumin, Laktat ve Mortalite.

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN MORTALITY AND OTHER PROGNOSTIC PREDICTORS WITH THYROID HORMONE LEVEL AMONG ICU PATIENTS WITHOUT KNOWN THYROID DISEASE

Mortality is very high among intensive care unit (ICU) patients. In this study, we tried to determine the predictors that estimate the mortality of ICU patients and the association between them.

417 patients were included. 235 of them (% 56) were male, while 182 (% 44) were female. Predictors of mortality were determined as age, Apache II score, WBC count, hemoglobin level, C-Reactive Protein (CRP), Erythrocyte Sedimentation Level (ESR), procalcitonin, lactate, prothrombine time (PTZ), activated partial thromboplastine time (aPTT), fT₃, fT₄, TSH.

In our study, mean age was not statistically significant for sexes and also for survivors and non-survivors. Among prognostic predictors, high levels of Apache II score, WBC count, suppression of fT₃, fT₄, TSH and albumin levels were found to be associated with mortality. Suppression of thyroid functions correlated well with increases in Apache II score, WBC count, ESR, CRP, procalcitonin levels and decrease with albumin level.

In conclusion, Apache II score, WBC count, ESR, CRP, procalcitonin, prothrombine time, activated partial thromboplastine time, fT₃, fT₄, TSH and albumin are found to be valuable parameters in predicting the mortality among ICU patients.

KEY WORDS: ICU, thyroid hormone suppression, Apache II, WBC count, ESR, CRP, procalcitonin, prothrombine time, activated partial thromboplastine time, lactate, mortality.

KISALTMALAR LİSTESİ

Ç.Ü.T.F.	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DYB	: Dahiliye Yoğun Bakım
TRH	: Tirotropin Salıverici Hormon
TSH	: Tirotropin, Tiroid Stimüle Edici Hormon
T₄	: Tiroksin
sT₄	: Serbest Tiroksin
T₃	: Triiyodotironin
sT₃	: Serbest Triiyodotironin
rT₃	: Reverse Triiyodotironin
T₂	: Diiodotironin
TBPA	: Tiroksin Bağlayan Prealbumin
TBG	: Tiroksin Bağlayan Globulin
PVN	: Paraventriküler nükleus
AGRP	: Agouti Related Protein
NPY	: Nöropeptit Y
GHRH	: Büyüme Hormon Salıverici Hormon
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
CRP	: C Reaktif Protein
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
PTZ	: Protrombin Zamanı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
E	: Elecsis
PENIA	: Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testi(sT ₃ , sT ₄ , TSH)
A II	: Apache II Skoru
BK.	: Beyaz Küre
Alb.	: Albumin
Hb.	: Hemoglobin
Pct.	: Prokalsitonin
ICU	: Intensive Care Unit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakıma yatan hastaların genellikle çoklu organ yetersizliği mevcuttur. Doğal olarak birden fazla organı etkilenen hastaların morbidite ve mortalitesinin yüksek olması beklenir. Yoğun bakım hastalarında, hem mevcut hastalıkları nedeni ile ciddi stres altında oldukları için hem de kullanılan ilaçlardan dolayı çeşitli endokrin bozukluklar tespit edilebilir. Endokrin değişiklikler içinde en çok saptanan hasta ötiroid sendromudur. Yoğun bakım hastalarında hasta ötiroid sendromu görülmesinin nedenleri sıklıkla altta yatan hastalıklar, hastanın kullandığı ilaçlar ve nutrisyonel durumdur. En çok görülen hasta ötiroid sendrom şekli yalnızca sT_3 düşüklüğüdür. Bunun dışında sT_3 , sT_4 ve TSH'nın farklı kombinasyonlarında süpresyon görülebilir. Hormonların süpresyon sayısı ve derecesi arttığı oranda hasta mortalitesi artmaktadır.

Çalışmamızda yoğun bakım hastalarının mortalitesini tahmin etmek için tiroid hormonlarında supresyon olup olmadığı incelendi ve Apache II skoru, beyaz küre, hemoglobin, ESR, CRP, prokalsitonin, laktat, albumin, PTZ ve aPTT değerlerine bakıldı. Tiroid hormonlarının süpresyonu ile diğer belirteçlerin ilişkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi birinci ayda başlar. İlk olarak farinks tabanındaki epitelde kalınlaşma ortaya çıkar, daha sonra divertikül oluşur. Bu divertikül aşağıya trakeanın önüne doğru uzanır. Daha sonra bifürkasyon yaparak hücre kümelerini oluşturur. Bu kümeler birbirine ince bir istmusla bağlı olan iki tiroid lobuna dönüşür⁽¹⁾.

Fetüsün tiroid bezi, gebeliğin onuncu haftasında iyodu konsantre ve organifiye etme yeteneği kazanır ve tiroksin üretmeye başlar. Pitüiter-tiroid aks da bu sıralarda olgunlaşmaya başlayarak gebeliğin ikinci trimesterinde olgunlaşmasını sürdürür. T₄ (tiroksin) ve TSH (tiroid stimüle edici hormon, tirotropin) 10. haftadan itibaren kanda saptanır ve ikinci trimesterde artmaya devam eder. Fetal hipotalamusun olgunlaşmasıyla TRH (tirotropin-salıverici hormon) sekresyonu başlar ve TSH salgılanmasını uyarır. Fetüsün pitüiter-tiroid aksı anneden bağımsız çalışan fonksiyonel bir ünite şeklindedir. Maternal TRH plasentayı geçebilirse de, maternal TSH'nın ve maternal T₄'ün plasentayı geçişi ihmal edilebilir düzeydedir. Fetal T₃ ikinci trimesterden itibaren fetal plazmada saptanabilir, doğuma kadar düzeyi düşük kalır. Fetüsün kullandığı asıl tiroid hormonu T₄'dür⁽¹⁾.

Tiroid bezi, birbirine istmus ile bağlı olan iki lobdan oluşur. Tiroid istmusunun üst kenarı krikoid kıkırdığının hemen altında bulunur. Normal bireylerde tiroid bezinin ağırlığı 10-20 gramdır. Her lobun uzunluğu 2,5-4 cm, kalınlığı 1-1,5 cm ve genişliği 1,5-2 cm'dir. Tiroid bezi kan damarlarından zengindir. Başlıca arterleri eksternal karotidden çıkan süperior tiroid ve tiroservikal turunkustan çıkan inferior tiroid arterlerdir. Venöz drenaj süperior, lateral ve inferior tiroid venlerle olur. Tiroide olan kan akım hızı ortalama 5 mL/gr/dak'dır⁽¹⁾. Başka bir ifadeyle tiroid bezi dakikada kendi ağırlığının beş katı kadar kan akımına sahiptir⁽²⁾. Lenfatik drenaj da fazladır. Tiroidin innervasyonu servikal ganglionlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur⁽¹⁾.

Tiroid bezi değişik büyüklükteki folliküllerden oluşur. Follikül içinde hematoksil-eozin ile boyanmada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında madde vardır. Follikül çapı ortalama 200 mikrometredir. Follikül duvarı tek

sıra tiroid follikül epitel hücresinden oluşur. Epitel hücresinin şekli, bez aktif olduğunda kolumnar iken, bez inaktif olduğunda düzdür. Follikül hücreleri tiroglobulin sentezlerler. Tiroglobulin follikül hücresi yüzeyindeki mikrovillüsler aracılığıyla follikül boşluğuna verilir. Tiroid bezinde folliküler hücreden başka parafolliküler hücreler (C hücreleri) bulunur. C hücreleri kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinde rol alırlar⁽¹⁾.

2.2. Tiroid Hormonlarının Patofizyolojisi

2.2.1. Tiroid hormonlarının sentezi

Tiroksin (T_4)'in tamamı, triiyodotironin (T_3)'in % 10'u tiroid bezi tarafından salgılanır. T_3 'ün geriye kalanı periferik dokulardan tiroksinin deiyodinasyonu ile oluşur^(2,3). Tiroid ven akımında az miktarda reverse triiyodotironin (rT_3 veya 3, 3', 5-triiodotironin) bulunur. T_3 ve T_4 aktifken, rT_3 inaktiftir⁽³⁾. Triiyodotironin tiroksinden dört kat daha güçlüdür fakat yarı ömrü daha kısadır⁽²⁾.

Tiroglobulin tiroid hücreleri tarafından sentezlenir ve ekzositoz yoluyla follikül içine salgılanır. T_4 ve T_3 salgılanıncaya kadar kolloid içinde tiroglobuline peptid bağıyla bağlı olarak kalır. T_4 ve T_3 salgılanacağı zaman, kolloid tiroid hücreleri tarafından alınır, peptid bağları hidrolize edilir ve serbest T_3 , T_4 ve rT_3 kapillere atılır. İnsan tiroidi günde yaklaşık olarak 80 mikrogram T_4 , 4 mikrogram T_3 ve 2 mikrogram rT_3 salgılar⁽³⁾.

Tiroid hormonları salgılandıktan sonra dolaşımda değişik proteinlere bağlanır. Bunlar; albumin, tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA), tiroksin bağlayan globulin (TBG)'dir^(2,3).

Tiroksini bağlama kapasitesi en yüksek olan albumindir, en düşük olan TBG'dir. Bununla birlikte fizyolojik koşullarda tiroksin bağlanma afinitesi en yüksek olan TBG'dir dolayısıyla dolaşımdaki T_4 'ün çoğu fizyolojik koşullarda TBG'e bağlıdır (% 67). Daha az oranda TBPA (% 20) ve albumine (% 13) bağlanmıştır. TBPA'nın yarı ömrü 2 gün, TBG'in yarı ömrü 5 gün ve albuminki 13 gündür. Normalde plazma tiroksinin % 99,98'i bağlıdır. Yarı ömrü uzundur (yaklaşık 6-7 gün)⁽³⁾.

Triiyodotironin % 99,8'i proteinlere bağlıdır (% 46'sı TBG'e % 53'ü albumine, % 1'i TBPA'ye bağlanır). Triiyodotironinin, proteinlere daha az oranda bağlanması, yarı

ömrünün T_4 'den daha kısa olması ve dokudaki etkisinin daha hızlı olması önemli özelliğidir. rT_3 de TBG'e bağlanır⁽³⁾.

Değişik nedenler TBG düzeyini etkiler. TBG düzeyini arttıran nedenler arasında hamilelik, östrojen, klofibrat, trankilizanlar, eroin kullanımı sayılmaktadır. TBG düzeyini azaltan nedenler arasında ise glukokortikoidler, androjenler, danazol, L-asparajinaz kullanımı vardır. TBG arttığında total tiroid hormon düzeyi artar, dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyleri azalır. Bunun sonucunda negatif feed-back yolu ile TSH (tiroid stümülan hormon, tirotropin) düzeyi artarak dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyi tekrar normal düzeye ulaşır. Sonuç olarak hasta, ötiroid halde kalır. TBG düzeyinin azaldığı durumlarda tersi fizyolojik olaylar geçerlidir⁽³⁾.

Tiroid hormonları karaciğer ve böbrekler başta olmak üzere birçok dokuda deiyodine edilir. Erişkin insanlarda tiroksinin % 33'ü triiyodotironine, % 45'i rT_3 'e dönüşür. Sistemik dolaşımdaki triiyodotironinin % 13'ü tiroid tarafından salgılanırken, % 87'si tiroksinin deiyodinasyonu ile oluşur. Dolaşımdaki rT_3 'ün % 5'i tiroid tarafından salgılanırken, % 95'i tiroksinin deiyodinasyonuyla oluşur. Deiyodinasyon iki farklı enzimle olur. T_3 oluşumunu sağlayan 5'-deiyodinaz ve rT_3 oluşumunu sağlayan 5-deiyodinazdır. 5'-deiyodinaz ayrıca rT_3 'ün T_2 (diiodotironin)'e dönüşümünü sağlar^(2,3).

Birçok durumda 5'-deiyodinaz inhibe olur. Bu enzimin inhibe olmasıyla T_3 miktarı azalırken, rT_3 miktarı artar. T_3 miktarını, 5'-deiyodinaz enzimini inhibe ederek azaltan nedenler; yanıklar, travma, ilerlemiş kanser, siroz, böbrek yetersizliği, miyokard infarktüsü, ateşli hastalıklar ve açlıktır. T_3 azalmasıyla bazal metabolizma hızı azalır ve protein yıkımı korunur⁽³⁾.

2.2.2. Tiroid hormonlarının etkileri

2.2.2.1. Etki mekanizması

Tiroid hormonları hücre zarından geçer ve çekirdekteki reseptörlere T_3 kuvvetli, T_4 daha zayıf olarak bağlanır. Daha sonra tiroid hormon-reseptör kompleksi DNA'ya bağlanır ve spesifik genlerin ekspresyonunu artırır. Sonuçta oluşan mRNA çeşitli enzimlerin ortaya çıkmasına neden olur. T_3 , T_4 'e göre plazma proteinlerine daha az bağlandığı ve reseptörlere afinitesi daha çok olduğu için etkisi daha çoktur⁽³⁾.

Tiroid hormonları metabolik olarak aktif dokuların hemen hemen hepsinde oksijen tüketimini artırır. İstisna olan dokular, erişkin beyni, testisler, uterus, lenf nodülleri, dalak ve adenohipofizdir. T₄ muhtemelen TSH sekresyonunu inhibe etmesinden ötürü, adenohipofizin oksijen tüketimini azaltır⁽³⁾.

Tiroid hormonlarının etkisi kabaca ikiye ayrılır. Bunlar; kalorijenik etki ve büyüme gelişme üzerine olan etki⁽²⁾.

2.2.2.2. Kalorijenik etkiler

2.2.2.2.1. Karbohidrat metabolizmasına etkisi

Tiroid hormonu karbohidrat metabolizmasının her aşamasını sitümüle eder. Gastrointestinal kanaldan glikoz absorpsiyonunu artırır. Glikoliz ve glikojenolizi artırır. Glikozun hücreler tarafından kullanımını artırır. İnsülin düzeyinin artışına yol açar. Hipertiroidizmde karbohidrat alımından sonra kan glikoz düzeyi önce artar daha sonra insülin etkisiyle azalır^(2,3).

2.2.2.2.2. Yağ metabolizmasına etkisi

Tiroid hormonları yağ dokusunu mobilize ederek kanda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Aynı zamanda serbest yağ asitlerinin hücreler tarafından kullanılmasını sağlar. Karaciğerde LDL reseptör sayısını arttırarak kan kolesterol seviyesinin azalmasına neden olur. Kolesterol dışında kan fosfolipid ve trigliserid seviyesini azaltır^(2,3).

2.2.2.2.3. Vitamin netabolizmasına etkisi

Tiroid hormonları birçok enzim miktarını ve aktivitesini arttırdığı için bu enzimlerde kofaktör olarak rol alan vitaminlerde eksiklik görülür^(2,3).

2.2.2.2.4. Bazal metabolizma üzerine etkisi

Tiroid hormonu beyin, retina, dalak, testis, akciğer, uterus, adenohipofiz dışında vücudun büyük kısmında metabolizma hızını arttırır⁽²⁾.

2.2.2.2.5. Vücut ağırlığına etkisi

Tiroid hormonu iştah artışı yapmasına karşın vücut ağırlığında azalmaya neden olur⁽²⁾.

2.2.2.2.6. Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Tiroid hormonlarının artışıyla doku metabolizmasının yükselmesi sonucu oksijen tüketimi artar ve metabolik son ürünlerin artışına yol açar. Bunun sonucunda dokulara giden kan akımı hızlanır ve artan vücut ısını azaltmak için vazodilatasyon olur. Vazodilatasyonun etkisiyle ekstraselüler mesafeye sıvı geçişiyle intravasküler ortamdaki kan miktarı azalır⁽²⁾.

Tiroid hormonlarının etkisiyle kalpteki beta reseptör sayısı artarak kalbin kontraktilite hızında ve kuvvetinde artışa yol açar. Tersine çok aşırı artan tiroid hormonları protein katabolizmasına bağlı olarak ve kalp hızının artması sonucu diastolik zamanın azalmasının etkisiyle kalp fonksiyonlarının bozulmasına yol açar⁽²⁾.

Tiroid hormonları sistolik basıncın yükselmesine, diastolik basıncın azalmasına neden olarak nabız basıncının artışına yol açar⁽²⁾.

2.2.2.2.7. Solunum sistemine etkisi

Metabolizma artışı sonucu oksijen tüketimi artar, karbondioksit üretimi artar. Bunların sonucunda solunum frekans ve derinliği artar⁽²⁾.

2.2.2.2.8. Gastrointestinal kanala etkisi

İştah, sindirim sekresyonlarının ve motilitenin artışına neden olur. Diyare görülebilir⁽²⁾.

2.2.2.2.9. Sinir sistemine etkisi

İleri derecede sinirlilik, anksiyete, aşırı endişe veya paronaya gibi psikonörotik davranışlar görülür⁽²⁾.

2.2.2.2.10. Kaslar üzerine etkisi

Tiroid hormonlarının aşırı artışı kaslarda kuvvetsizliğe neden olur. İnce kas tremorunun oluşmasına yol açar⁽²⁾.

2.2.2.2.11. Diğer endokrin bezlere etkisi

Diğer endokrin bezlerin sekresyonunda artışa yol açar⁽²⁾.

2.2.2.2.12. Seksüel fonksiyonlara etkisi

İmpotans, libido azalması, oligomenore, amenore, polimenore gibi bozukluklara yol açar⁽²⁾.

2.2.2.3. Büyüme gelişme üzerine etkileri

Hipotiroidi durumunda büyüme önemli ölçüde geri kalır. Hipertiroidide aşırı iskelet büyümesi ve boy uzaması olur. Büyüme sırasında epifizler erken yaşta kapandığı için erişkin dönemde boy kısa kalabilir⁽²⁾.

Tiroid hormonları postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişmesini sağlar⁽²⁾.

Tiroid hormonlarının büyümeyi artıran etkisi protein sentezini artırmasına bağlıdır. Tersine tiroid hormonlarının aşırı miktarı, protein sentezinden daha hızlı protein yıkımına yol açar⁽²⁾.

2.3. Tiroid Hormon Sekresyonunun Regülasyonu

Tiroid fonksiyonu primer olarak hipofizden salgılanan TSH tarafından düzenlenir. TSH sekresyonu hipotalamustan salgılanan TRH tarafından artırılır. TSH, tiroid bezinden serbest T₃ ve T₄ sekresyonunu artırır. Dolaşımdaki serbest T₃ ve serbest T₄ ile TSH sekresyonu arasında negatif feedback ilişkisi vardır. TSH sekresyonu stresle de inhibe olur (TRH'nın inhibisyon yoluyla). TSH soğukta artar ve sıcakta azalır. Dopamin, somatostatin, glukokortikoidler TSH sekresyonunu inhibe etmektedir^(2,3).

2.4. Yoğun Bakım Hastalarında Hipotalamo-Pituiter-Tiroid Aks

Sepsis, malignansiler, travmalar, yanıklar, miyokard infarktüsü, serebrovasküler olaylar gibi nedenlerle yoğun bakımda yatan veya 24-36 saatten fazla açlık durumu devam eden hastalarda Hipotalamik-Pituiter-Tiroid aksında belirgin değişiklikler olur⁽⁴⁾.

Bu değişikliklerde major rol oynayan yapı hipotalamusta paraventriküler nükleustaki (PVN) TRH seviyesi ve sT₃ miktarıdır. Paraventriküler nükleusta TRH'nın mRNA ekspresyonunda azalma görülür. Bu durum serum T₃ ve TSH seviyesinin

azalmasıyla koreledir ancak T_4 azalmasıyla korele değildir. PVN'daki arkuat nükleusta TRH hücrelerinde tiroid hormon feedback değişikliği görülür. Buradaki asıl rol sT_4 'ü sT_3 'e dönüştüren Tip2 deiyodinaz enzimindeki inhibisyon ve tiroid hormon reseptör bolluğudur. Bunun sonucunda sT_3 ve TSH miktarı azalır⁽⁴⁾.

PVN'daki TRH hücrelerini innerve eden sinir uçlarında alfa melanosit stümüle eden hormon, agouti-related protein (AGRP) ve nöropeptit Y (NPY) bulunur. Alfa melanosit stümüle eden hormon ve agouti-related protein (AGRP) hipotalamik TRH gen ekspresyonunda kuvvetli rol oynar. NPY, TRH gen ekspresyonunu zayıf olarak uyarır. NPY hücreleri arkuat nükleusta leptin reseptörlerini ekspresse eder. Leptin TRH gen ekspresyonunu orta derecede uyarır. TRH hücrelerinin inhibisyonunda melanokortin yolağı rol oynamaktadır, ancak bu yolağın tam olarak nasıl işlediği belli değildir⁽⁴⁾.

Yoğun bakım hastalarında serum leptin seviyesi yükselir, ancak arkuat nükleustaki NPY ekspresyonu azalır. Bunlar arasında negatif korelasyon vardır⁽⁴⁾.

Aç hayvanlara leptin verildiğinde hipotalamik arkuat nükleusta açlığın indüklediği tiroid hormon bozukluğu ve TRH'nın mRNA sekresyonunda düzelme olur⁽⁴⁾.

Yoğun bakım hastalarına TRH ve büyüme hormonu sekretegoları (GHRH) verildiğinde serum tiroid hormonları ve TSH seviyesinde düzelme olur⁽⁴⁾.

Yoğun bakım hastalarında hipotalamik fonksiyondaki değişikliğin göstergesi TSH'nın azalmasıdır. Sirkadyen ritim hipotalamusun suprakiazmatik nükleusunda ayarlanır. TSH pulsasyon pikinde azalma görülür ancak pulsasyon frekansı korunur. Bu değişiklikler sonucunda nokturnal TSH azalır. Nokturnal TSH'nın azalması T_3 'ün azalmasıyla ilişkilidir⁽⁴⁾.

Yoğun bakım hastaları iyileşmeye başladıklarında baskılanmış olan TSH miktarı yükselerek normal seviyeye gelir^(4,5,6).

Yoğun bakımda yatan hastalarda akut durumda görülen ilk değişiklik, serumda bulunan Tip 1 deiyodinaz enziminin inhibe olmasıyla periferde T_4 'ün T_3 'e dönüşümünün azalması sonucu serum T_3 miktarının azalması ve rT_3 miktarının artışıdır^(4,5,6).

Akut durumda T_3 'teki azalmaya karşın T_4 ve TSH'da ilkönce yükselme daha sonra normal seviyeye dönüş veya normalin altına düşüş görülebilir^(4,5,6).

2.5. Ötiroid Hasta Sendromu

Tiroid bezinden kaynaklanmayan hastalıkların gidişi sırasında, tiroid bezinde hastalık olmaksızın serum tiroid hormon düzeylerinde değişiklik olabilmektedir⁽¹⁾.

Tiroid dışı hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların % 40-70'inde tiroid fonksiyon testlerinin bir veya daha fazlasında anormallik saptanabilmektedir. Bu gibi durumlarda gerçek hipotiroidi veya hipertiroidi sıklığı % 1'in altındadır ve bu hastaların bazılarında geçici santral hipotiroidi olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾. Tiroid fonksiyon testlerindeki bozukluklarla giden bu duruma ötiroid hasta sendromu dışında düşük T_3 sendromu veya tiroid dışı hastalık sendromu denir⁽¹⁾.

Serum T_3 (triiodotironin) düşüklüğü bu sendromun tipik özelliğidir. Tiroid hormon düzeyindeki değişikliğin derecesi, hastalığın ciddiyeti ile ilişki göstermektedir⁽¹⁾.

Bütün bu bozukluklara rağmen bu hastaların tiroid hormon ile tedavisi tartışmalıdır. Şiddetli hastalıklar esnasında tiroid hormonlarındaki bu değişikliğin, doku katabolizmasını azaltarak koruyucu rol aldığı öne sürülmektedir⁽⁸⁾.

Yoğun bakımda yatan hastalarda tiroid fonksiyon testlerindeki bu değişikliklerden dolayı tiroid hormon seviyesine bakmayla ilgili iki temel prensip vardır⁽⁹⁾;

a) Tiroid fonksiyon bozukluğuyla ilgili şiddetli şüphe olmadıkça şiddetli hastalığı olanlarda tiroid fonksiyon testine bakılmamalıdır⁽⁹⁾.

b) Kritik hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğundan şüphelenildiğinde yalnızca TSH bakmak yeterlidir⁽⁹⁾.

2.5.1. Ötiroid hasta sendromunun görülen şekilleri

2.5.1.1. Düşük T_3 ile giden şekil

Ötiroid hasta sendromunun en sık görülen şeklidir. Serum total ve serbest T_3 düzeyi düşük iken serum T_4 ve TSH düzeyi normaldir. Düşük T_3 değeri diyabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı, akut ve kronik enfeksiyonlar, böbrek, kalp ve akciğer hastalıkları, neoplastik hastalıklar, cerrahi girişimler, travmalar, akut ve kronik

açlıkta, protein kalori malnütrisyonda, normal fetüs ve doğumdan sonraki ilk birkaç saatte görülür^(1,10,11).

Yoğun bakımda yatan hastalarda ölümden birkaç dakika sonra alınan karaciğer ve kas biyopsilerinde 5' monodeiyodinaz aktivitesinin azaldığı 5 monodeiyodinaz aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir. Bunların sonucunda T₃ miktarı azalırken rT₃ miktarı artmaktadır^(11,12).

Hasta ötiroid sendromlu hastalarda çeşitli mekanizmalarla T₃ seviyesi azalır.

- a) Stres nedeniyle serum kortizol seviyesinin yüksekliği veya eksojen glukokortikoid tedavisi^(1,13).
- b) Dolaşımdaki deiyodinaz aktivitesini azaltan yağ asitlerinin miktarının artışı⁽¹⁴⁾.
- c) 5'monodeiyodinaz inhibisyonunu sağlayan amiodaron, propranolol, propiltiourasil, hastanın kolesistografide kullanılan ilaçlara maruz kalması^(11,15,16,17,18).
- d) Makrofaj ve monositlerden salgılanan TNF-alfa, IL-2, IL-6, İnterferon alfa gibi stokinlerin 5'monodeiyodinaz enzim inhibisyonu yapması^(11,15,16,17,18).
- e) Hücreye yeterli miktarda substratların (T₄) ulaşamaması^(11,19).
- f) Tiroksin bağlayan globulin (TBG) miktarının azalması^(1,11,20).

Serum T₃ düşüklüğü ile giden hastalarda serum revers T₃ (rT₃) konsantrasyonu yükselir. Bunun nedeni 5'monodeiyodinaz enzim aktivitesinin azalmasıdır^(11,21). 5'monodeiyodinaz enzimi T₄'ün T₃'e dönüşümünü ve rT₃'ün diiyodotironine (T₂) dönüşmesini sağlar⁽¹¹⁾. Bütün bunların sonucunda bu hastalarda rT₃ miktarı artar. Bu artış KBY'li ve sepsisli hastalarda görülmez^(1,11,22,23,24,25).

Hastanede yatan hastalarda sekonder hipotiroidi ile hasta ötiroid sendromu ayrımında rT₃ miktarı kullanılabilir. Sekonder hipotiroidizmde rT₃ miktarı azalırken, hasta ötiroid sendromunda artar^(11,26).

2.5.1.2. Düşük T₃ ve düşük T₄'ün birlikte olduğu durum

Hafif ve orta şiddetli hastalığı olanlarda T₃ miktarı düzelirken, T₄ miktarı normal seviyelerde kalabilir. Daha ciddi hastalığı olanlarda T₃ ve T₄ azalabilir^(1,11).

Hastaneye yatan hastaların % 15-20'sinde, yoğun bakıma yatan hastaların % 50'sinde serum T₄ konsantrasyonu azalır⁽²⁷⁾.

Serum T₄ düzeyindeki azalma ile mortalite arasında kuvvetli ilişki vardır. Bu nedenle durum ciddiyetini göstermede önemli bir göstergedir. Ancak bu hastalarda tiroksin verilmesiyle mortalite azaltılamamıştır⁽¹⁾.

Serum T₄ konsantrasyonunun düşmesinin nedenleri;

- a) Bağlayıcı proteinlerin (TBP, transtiretin ve albumin) azalması ve T₄ turnoverinin hızlanması^(11,27).
- b) Tiroksinin bağlayıcı proteinlerden yağ asitleri ve inhibitör proteinlerin etkisi ile ayrılması^(11,28,29,30,31,32,33,34,35).
- c) TSH sekresyonunun azalması⁽¹¹⁾.

2.5.1.3. Yüksek T₄ düzeyi ile görülen şekil

Tiroid dışı hastalıkların az bir kısmının gidişi sırasında total ve serbest T₄ düzeyi yüksek saptanabilir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında genelde total T₄ ve T₃ artarken, serbest T₄ ve T₃ normal sınırlar içinde kalır. Total T₄ artışının nedeni karaciğerde tiroksin bağlayan globulin yapımının artışıdır. Akut ve kronik hepatit, alkolik siroz, akut intermittan porfiri bu değişikliklerin en sık görüldüğü karaciğer hastalıklarıdır^(1,11).

2.5.2. Ötiroid hasta sendromu görülen durumlar

2.5.2.1. Kalori kısıtlanması ve açlık

Normal kişilerde açlığı takiben 24 saat içinde serum serbest ve total T₃ düzeyinde belirgin azalma olmaktadır. Total ve serbest T₄ düzeyleri değişmemektedir. T₃ düzeyinde değişiklik özellikle, karaciğer tip1 5'monodeiyodinaz enziminin inhibisyonuna bağlıdır. Revers T₃ düzeyi artmıştır. T₄ verilmesi, serum T₃ düzeyini normal düzeye getirmemektedir. Açlık sonrası yeniden beslenme (özellikle karbohidrat ile beslenme) bu değişiklikleri düzeltmektedir⁽¹⁾.

2.5.2.2. Karaciğer hastalıkları

Karaciğer hastalıklarının tipine ve derecesine göre tiroid hormon düzeylerinde değişiklik olabilmektedir. Kronik aktif hepatit, primer bilier siroz, akut viral hepatit gibi hastalıklar sırasında, TBG düzeyindeki artışa bağlı olarak serum total T₄ ve T₃ artarken

serbest T_4 ve T_3 normal sınırlar içinde kalır. Kronik alkole bağlı sirozu olan hastalarda ve sirozlu olguların çoğunda serum total T_4 ve T_3 düzeyinde azalma olmaktadır⁽¹⁾.

2.5.2.3. Diyabetes mellitus

Ötiroid hasta sendromunun ensık görülen şekli olan düşük T_3 , yüksek rT_3 'ün görüldüğü durum, kontrolsüz diyabetes mellitusü olan olgularda oldukça sıktır. Total T_4 düzeyi düşük olabilirse de sıklıkla normaldir ve serbest T_4 düzeyi daima normal olarak saptanmaktadır. Kontrolsüz diyabetes mellituslü olgularda, TSH salgısının düzenlenmesi bozulmuştur. Diyabetik ketoasidozda TRH' ya yanıt alınmayabilir⁽¹⁾.

2.5.2.4. Böbrek hastalıkları

Böbrekler primer olarak glomeruler filtrasyonla iyot klirensine katkıda bulunur. Böbrek yetersizliği ilerlediğinde iyot extrasiyonu azalır. Sonuç olarak plazma inorganik iyot konsantrasyonu artar ve tiroidin iyot alımı artar⁽³⁶⁾.

Artan total vücut iyotu potansiyel olarak tiroid hormon üretimini bloke eder (Wolff-Chaikoff etkisi). Bu gibi değişikliklerle kronik böbrek yetersizliğinde hipotiroidizm ve guatr görülmesinde artış olmuştur⁽²⁵⁾.

Nefrotik sendromlu olgularda, idrarda TBG kaybına bağlı olarak, total T_3 ve T_4 düzeyleri azalabilir fakat serbest T_3 ve T_4 düzeyleri normaldir. Ancak bazı olgularda T_4 deiyodinasyonunda bozulmaya bağlı olarak total ve serbest T_3 düzeyinde azalma gösterilmiştir. Kronik böbrek yetersizliğinde en sık görülen bozukluk, serum T_3 düzeyinin düşüklüğüdür. Serbest T_3 'den daha çok total T_3 düzeyi azalmaktadır ve diğer ötiroid hasta sendromlarından farklı olarak rT_3 miktarında artış görülmez. Düşük T_3 düzeyi hemodializ ile düzelmemektedir. Transplantasyon sonrası, serum T_3 düzeyi greft fonksiyonunu yansıtır. Kronik böbrek yetersizliğinde serbest T_4 düzeyi normal, total T_4 düzeyi ise azalmış olabilir. Hemodializ sırasında heparin verilmesi serbest T_4 düzeyinde yalancı yüksekliğe yol açabilir⁽¹⁾. Heparin TBG ve T_4 bağlayıcı protein ile etkileşerek serbest T_4 düzeyinde yüksekliğe neden olur⁽³⁷⁾.

Kronik böbrek yetmezliğinde, TSH düzeyi normal veya hafifçe artmış olabilir. TRH'ya TSH yanıtı sıklıkla alınmaz⁽¹⁾.

2.5.2.5. İnfeksiyon hastalıkları

İnfeksiyon hastalığının ciddiyetine bağlı olarak tiroid fonksiyon testlerinde değişiklik olmaktadır. Sepsiste, TSH salınımında akut baskılanma, buna ikincil T_4 salgılanmasında azalma görülmektedir. T_4 'ün T_3 'e dönüşümünde bozulmuştur. Bazal TSH, total T_4 , total ve serbest T_3 düzeylerinde düşmeyle birlikte normal veya hafifçe yüksek T_4 düzeyine infeksiyonlarda sık rastlanır. Septik hastaların iyileşme döneminde, TSH düzeyinde anormal artma (30 mU/L) görülebilmektedir. AIDS'li olgularda, ciddi olmadıkça, serum T_3 ve T_4 düzeyleri normal sınırlar içerisindedir, düşük T_3 düzeyi olan grupta yüksek mortalite görülebilir ve AIDS'li olgularda rT_3 artmamıştır⁽¹⁾.

2.5.2.6. Malign hastalıklar

İlerlemiş kanseri olan olgularda, hastalığın ciddiyeti, beslenme ve tedaviye bağlı olarak tiroid testlerinde değişiklik olabilmektedir. Düşük serum T_3 , normal serbest T_4 , normal veya düşük TSH düzeyleri en sık görülen değişikliklerdir. Meme kanseri ile TSH yüksekliği ilişkisi ilk çalışmalarda bildirilmişse de daha sonra yapılan çalışmalarda, meme kanseri ile tiroid fonksiyon testleri arasında ilişki saptanmamıştır⁽¹⁾.

2.5.2.7. Psikiyatrik hastalıklar

Major depresyonu olan olgularda, sıklıkla TSH salgısı düzenlenmesi değişir, TRH'a yanıt alınmayabilir, serum T_4 düzeyi yüksek bulunabilir. Akut psikoz nedeniyle hastaneye yatırılan olguların yaklaşık % 10'unda tiroid testlerinde anormallik saptanabilmektedir. Bu değişiklikler sıklıkla yüksek T_4 ve düşük veya yüksek serum TSH düzeyleridir. İlaç alışkanlığına bağlı psikozlarda TSH düzeyinde yükseklik saptanırken, diğer psikozlarda daha çok T_4 yüksekliği görülmektedir. Bu bozukluklar genellikle 7-10 gün içinde normale dönmektedir. Psikiyatrik bozukluklarda görülen geçici T_4 yüksekliğinin kesin nedeni bilinmemektedir. Travma sonrası görülen stres durumunda TBG, T_4 , T_3 düzeyinde artış görülebilmekte, ancak serbest T_3 ve T_4 düzeyleri değişmemektedir⁽¹⁾.

2.5.2.8. Diğer hastalıklar

Akut miyokard infarktüsü, büyük cerrahi girişim, travma, yanık gibi durumlarda ilk 1-3 günde serum T_3 düzeyinde düşme, rT_3 düzeyinde artma, bunu takiben TSH

düzeyinde artma görülmektedir. İyileşme döneminde serum T_3 ve rT_3 düzeyleri normale dönmektedir. Total T_4 düzeyi değişmemekte, akut evrede geçici olarak serbest T_4 düzeyinde artış görülebilmektedir⁽¹⁾.

Cushing Sendromunda steroid etkisiyle 5'monodeiyodinaz inhibe olur ve T_3 konsantrasyonu azalır. Bu sendromda ayrıca serum TSH konsantrasyonu azalır⁽³⁸⁾.

2.5.3. Tiroid fonksiyon testlerine ilaçların etkisi

Hastanede yatan hastalara sıklıkla ilaç verilmektedir ve bu ilaçlar tiroid fonksiyon testlerini etkileyebilmektedir.

Dopamin TSH sekresyon inhibitörüdür. Uzun süreli dopamin tedavisi santral hipotiroidizime neden olabilir⁽³⁹⁾.

Yüksek doz dobutamin infüzyonu serum TSH konsantrasyonunu % 10-15 oranında azaltır⁽⁴⁰⁾.

Kabergolin dopamin agonistidir. Hiperprolaktinemili hastada serum T_3 ve T_4 konsantrasyonunu azaltır, fakat serum TSH konsantrasyonunu değiştirmez⁽⁴¹⁾.

Glukokortikoid TSH düzeyinin azalmasına yol açabilir ve 5'monodeiyodinaz enzimini inhibe ederek T_4 'ün T_3 'e dönüşmesini azaltır⁽³⁸⁾.

Yüksek doz furosemid parenteral verildiğinde T_4 bağlayıcı proteine etki ederek serum total T_4 konsantrasyonunun azalmasına yol açar^(42,43).

NSAİİ'lar yüksek doz furosemid gibi etki ederek T_4 bağlayıcı protein miktarını azaltır^(43,44,45,46).

Salisilat verildiğinde tiroid hormon konsantrasyondaki değişiklik NSAİİ'ların etkisine benzer⁽⁴⁷⁾.

Heparin lipoprotein lipazı stümüle eder ve serum serbest yağ asit miktarını artırır. Serbest yağ asitleri tiroksin ile bağlayıcı proteinler için yarışır. Bunun sonucunda serum T_4 konsantrasyonunu geçici olarak yükseltir⁽⁴⁸⁾.

Fenitoin ve karbamazepin tiroid hormon metabolizmasını artırır ve tiroid hormonlarının bağlandığı proteinleri etkiler. Net etki olarak serum serbest ve total T_4 miktarını azaltır. Serum TSH miktarını azaltabileceği gibi hiç etkide etmeyebilir^(49,50,51).

3. HASTALAR VE METOD

Bu çalışmaya Ç.Ü.T.F (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi) Dahiliye Yoğun Bakım (DYB) bilim dalında ocak 2004-ocak 2006 tarihleri arasında yatarak tedavi edilen hastalar alındı. Hastaların tamamında farklı nedenler ile yoğun bakıma yatış endikasyonu mevcuttu ve çalışmaya alınan hastalarda öykü, fizik muayene ve tiroid otoantikörleri ile bilinen bir tiroid hastalığı olmadığı gösterildi. Hastalardan şuuru açık olanların kendisinden, şuuru bozuk olanların ailesinden çalışmaya katılım ile ilgili onay alındı. Bu çalışmayla ilgili gerekli izin Ç.Ü.T.F. etik kurulu tarafından verildi.

Yoğun bakıma yatırışı olan hastaların tanısı tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1. Yoğun bakımda yatan hastaların tanıları

Ani kalp ve solunum durması	Sepsis
Kafa, beyin travmaları	Üst Gastrointestinal Kanama
Genel beden travmaları	Akut Pankreatit
Her türlü şoktaki hastalar	Akut Batın
Akut solunum yetersizliği	Siroz
Kronik solunum yetersizliği	Hepatik koma
Ağır metabolik bozukluklar	Akut Böbrek Yetersizliği
Sinir sistemi hastalıkları	Kronik Böbrek Yetersizliği
İntoksikasyon	Akut Koroner Sendrom
Sıvı elektrolit bozukluğu	Lösemi, Lenfoma
Tetanoz	Diyabetik ketoasidoz

Çalışmaya 437 hasta alındı (235 erkek (% 56), 182 kadın (% 44)). Doksanbeş (% 16.4) hastada tiroid fonksiyon testleri normal, 322 (% 73,6) hastada değişik kombinasyonlarda hasta ötiroid sendromu saptandı. Hipotiroidi veya hipertiroidi tanısı mevcut olan ya da konulan 20 hasta çalışmaya alınmadı ve 417 hastanın verileri değerlendirildi. Hastalardan DYB’a yatışını takiben ilk 24 saatinde tetkikler için kan örnekleri alındı. Tedavi olarak dopamin, dobutamin, steroid ve amiodaron gibi tiroid hormon değerlerini değiştirecek ilaçların başlanma endikasyonunun varlığında da, bu ilaçlar hastalara verilmeden önce tetkikler için kan alındı.

Alınan kan örneklerinde sT_3 , sT_4 , TSH, antimikrozomal ve antitiroglobulin antikorları, lökosit sayısı, hemoglobin, albumin, CRP (c reaktif protein), prokalsitonin, ESR (eritrosit sedimentasyon hızı), laktat, PTZ (Protrombin Zamanı), aPTT (Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı) değerlerine bakıldı. Tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörler elecsis (E-170) ile çalışıldı. Hormonların değerlendirilmesi electric

chemiluminence immünochemistry yoluyla yapıldı. Alınan kan hiç bekletilmeden çalışıldı ve eksternal kalite kontrol ile sonuçlar doğrulandı. Lökosit sayısı ve hemoglobin değeri becmann coulter ile PTZ ve aPTT, Max 200 amouma ile albumin, roche diagnostic modüler DPP otoanalizöründe türbidimetrik yöntemle, CRP ise dade bhring BN II otoanalizöründe particle enhanced nephelometric immunoassay (PENIA) yöntemiyle çalışıldı. Laktat, enzimatik kolorimetrik metodla prokalsitonin ise B.R.A.H.M.S kryptor ile çalışıldı.

Yapılan tetkiklerin referans aralıkları tablo 2 de gösterilmektedir.

Tablo 2. Yoğun bakımda yatan hastalarda çalışılan tetkikler ve referans aralıkları

Tetkikler	Referans aralığı	Birim
Serbest T ₃	2,3-4,2	pg/ml
Serbest T ₄	0,89-1,8	ng/ml
TSH	0,35-5,5	mIU/L
Antimikrozomal	0-60	u/mL
Antitiroglobulin	0-120	u/mL
Lökosit Sayısı	4500-11000	mm ³
Hb (Hemoglobin)	3,4-4,8	g/dl
C-Reaktif Protein (CRP)	0-8,2	mgr/L
Prokalsitonin	0-0,5	ng/ml
Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESR)	0-15	mm/saat
Laktat	0-2,2	mmol/L
Albumin	3,4-4,8	gr/dl
PTZ (protrombin zamanı)	11-15	Sn
aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı)	22,6-35	Sn

Çalışmaya alınan bütün hastaların Apache II (AII) skoru hesaplandı.

Apache II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. AII skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler akut fizyolojik skor, yaş ve kronik hastalık durumudur.

Akut Fizyolojik Skor (AFS) hesaplanırken bakılan oniki parametre için puanlama yapılır ve bu puanlar toplanarak Akut Fizyolojik Skor belirlenir. Burada kullanılan parametreler ;

- 1- Hastanın vücut sıcaklığı
- 2- Ortalama arteriyel basınç
- 3- Kalp hızı
- 4- Respiratuar hız
- 5- Parsiyel oksijen basıncı
- 6- Arteriyel pH

- 7- Serum sodyum düzeyi
- 8- Serum potasyum düzeyi
- 9- Serum kreatinin değeri
- 10- Beyaz küre sayısı
- 11- Hematokrit değeri
- 12- Glaskow koma skalası (Burada hastanın gözünü açıp açamamasına, motor cevabına ve verbal ilişkisine bakılır).

Yaş skorlamasında hastalar; <44 yaş, 45-54 yaş, 55-64 yaş, 65-74 yaş ve >75 yaş olarak beş guruba ayrılır ve herbirine puan verilir. Kronik sağlık durumunun değerlendirilmesinde ise siroz, kalp, akciğer ve böbrek yetersizliği ile immün yetmezlik durumuna bakılarak puanlama yapılır.

Çalışmamızda bütün hastalarda, erkek ve bayanlarda, ex ve taburcu olanlarda; yaş, apache II, lökosit, hemoglobin, eritrosit sedimantasyon hızı, CRP, prokalsitonin, albumin, laktat, değerlerinin ortalamaları alındı. Erkek ve kadınlarda, ex ve taburcu olanlarda elde edilen veriler karşılaştırıldı. Yine tüm hastalarda, erkek ve kadınlarda, ex ve taburcu olanlarda ayrı ayrı sT_3 , sT_4 , TSH'nın ortalama değeri, maksimum ve minimum değeri ve standart deviasyonları hesaplandı. sT_3 , sT_4 , TSH'nın normal ve düşük olduğu durumlarda, sT_3 ve sT_4 , sT_4 ve TSH, sT_3 ve TSH'nın farklı durumlarında (ikisi normal, ikisi düşük, biri normalken diğeri düşük gibi) ayrıca sT_3 , sT_4 , ve TSH değerlerinin üçünün düşük ve üçünün normal olduğu durumlarda yaş, apache II, lökosit, hemoglobin, eritrosit sedimantasyon hızı, CRP, prokalsitonin, albumin, laktat, değerlerinin ortalamaları alındı. Ayrıca tiroid fonksiyon testlerinin farklı durumlarının cinsiyete göre dağılımı ile exitus ve taburcu olan hastalar arasındaki farklılığı değerlendirildi.

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizinde spss inc. Chicago 14 uygulanmıştır. Ayrıca bakılan parametrelerin farklı değerlendirilmelerinde Anova, Mann whitney U ve Chi-square testleri kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ S.D. şeklinde verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Bütün hastalarda cinsiyet ve prognoza göre karşılaştırılan prognostik belirteçler;

Çalışmaya alınan hastaların tamamında cinsiyet farklılığı ile prognostik belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Prognoz açısından bakıldığında ise exitus olan hastalarda taburcu olanlara göre apache II skoru, lökosit sayısı, ESR, CRP, prokalsitonin, PTZ ve aPTT değerleri yüksek, albumin değeri düşük saptandı ve bunlar istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 3).

Tablo 3. Tüm hastalarda cinsiyete ve prognoza göre prognostik belirteçlerin ortalama değerleri

	Erkek	Kadın	P	Ex	Taburcu	P
Yaş (yıl)	58,7 ± 9,8	60,4 ± 12,9	A.D.	60,2 ± 11,5	58,9±11,2	A.D.
A II (skor)	16,9± 9,7	16,7± 9,4	A.D.	23,4± 9,1	12,5 ±7,2	*A
Lökosit (mm ³)	12641±10740	13391±12501	A.D.	16251±14322	10779± 8570	*A
Hb. (g/dl)	10,2 ± 2,4	9,6 ±2,1	A	9,8±2,1	9,9±2,5	A.D.
ESR (mm/saat)	33,5±29,6	32,2±30,5	A.D.	38,6±33,8	29,2±26,5	*A
CRP (mgr/L)	95,5±80,2	101,8±97,6	A.D.	132,7±93,6	75,3±76,2	*A
Pct. (ng/ml)	4,2±9,9	5,9±23,9	A.D.	7,6±23,7	3,1±11,3	A
Alb. (gr/dl)	2,8±0,7	2,8±0,7	A.D.	2,6±0,6	3,1±0,7	*A
PTZ (sn)	17,6±7,6	18,9±12,1	A.D.	20,5±12,5	16,5±7,1	*A
aPTT (sn)	39,6±13,5	43,2±32,5	A.D.	44,1±15,5	39,2±27,8	A
Laktat(mmol/L)	12,2±10,2	4,4±4,2	A.D.	4,3±3,8	3,2±1,8	A.D.

A: İstatistiksel olarak anlamlı (0,01 <p< 0,05)

*A: İstatistiksel olarak çok anlamlı (0< p ≤0,01)

A.D.: İstatistiksel olarak anlamlı değil

4.2. Bütün hastalarda cinsiyete ve prognoza göre tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması;

Bütün hastalarda cinsiyet dağılımına göre tiroid fonksiyon testlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, exitus olan hastalarda taburcu olanlara göre tiroid fonksiyon testlerinin her üçünde de istatistiksel anlamlı süpresyon tesbit edildi (Tablo 4).

Tablo 4. Tüm hastalarda cinsiyete ve prognoza göre TFT değerleri

	Erkek	Kadın	P	Ex	Taburcu	P
sT ₃ (pg/ml)	1,98±0,688	1,926±0,678	A.D.	1,767±0,6588	2,091±0,6588	*A
sT ₄ (ng/ml)	1,11±0,358	1,193±0,318	A.D.	1,050±0,3196	1,211±0,3443	*A
TSH (Miu/L)	1,22±1,233	1,448±1,453	A.D.	1,055±1,2629	1,500±1,3579	*A

4.3. Tiroid fonksiyon testlerinin farklı durumlarında prognostik belirteçlerin değerlendirilmesi;

4.3.1. sT₃, sT₄ ve TSH değeri normal ve düşük olanlarda prognostik belirteçlerin karşılaştırılması

sT₃ değeri düşük olan hastalarda sT₃ değeri normal olan hastalara göre yaş, Apache II skoru, Lökosit sayısı, ESR, CRP, prokalsitonin ve aPTT değerindeki yükseklik ile albumin değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. sT₄ değeri düşük olan hastalarda ise sT₄ değeri normal olan hastalara göre Apache II skoru, Lökosit sayısı, CRP ve prokalsitonin değerindeki yükseklik ile albumin değerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Ayrıca TSH'sı düşük olan hastalarda TSH'sı normal olan hastalara göre Apache II, ESR, CRP değeri yüksek tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 5).

Tablo 5. sT₃, sT₄ ve TSH değeri normal ve düşük olanlarda prognostik belirteçlerin karşılaştırılması (T-test)

	sT ₃ normal	sT ₃ düşük	P	sT ₄ normal	sT ₄ düşük	p	TSH normal	TSH düşük	p
Yaş (yıl)	57,3±9,4	60,2±11,8	A	60,1±11,2	57,5±11,7	A.D.	59,2±11,1	60,1±12,1	A.D.
A II (skor)	12,1±8,8	18,5±9,2	*A	15,5±8,6	21,5±11,1	*A	15,6±9,2	20,6±9,5	*A
Lökosit (mm ³)	10003±6000	14023±12784	*A	12178±10198	15650±14967	A	12480±11366	14472±11956	A.D.
Hb. (g/dl)	10,1±2,4	9,5±2,2	A.D.	9,9±2,3	9,9±2,1	A.D.	10,1±2,3	9,7±2,3	A.D.
ESR (mm/saat)	2,5±26,5	35,4±30,8	*A	32,1±28,7	35,8±34	A.D.	31,2±29,1	38,2±32,1	A
CRP (mgr/L)	64,7±85,7	110,2±85,9	*A	91,2±83,1	122,1±100,1	*A	86,5±79,6	134,5±102,4	*A
Pct. (ng/ml)	1,7±5,2	6,1±19,9	*A	3,3±9,1	10,4±32,1	A	4,6±18,6	5,9±13,1	A.D.
Alb. (gr/dl)	3,1±0,7	2,8±0,6	*A	2,9±0,7	2,6±0,6	*A	2,9±0,7	2,7±0,6	A.D.
PTZ (sn)	18,1±11,3	18,2±9,2	A.D.	18,2±10,6	17,8±5,9	A.D.	18,1±8,8	18,5±12,2	A.D.
aPTT (sn)	35,9±8,8	42,2±27,1	A	41,5±26,2	39,7±11,6	A.D.	40,8±23,8	42,1±23,7	A.D.
Laktat(mmol/L)	3,7±1,6	9,4±7,3	A.D.	10,7±63,5	3,8±3,5	A.D.	4,1±3,4	4,6±3,6	A.D.

A: İstatistiksel olarak anlamlı(0,01 <p< 0,05)

*A: İstatistiksel olarak çok anlamlı(0< p ≤0,01)

A.D.: İstatistiksel olarak anlamlı değil

4.3.2. sT₃ ve sT₄'ün farklı kombinasyonlarının prognostik belirteçler açısından karşılaştırılması

Tablo 6. sT₃ ve sT₄'ün farklı kombinasyonlarında prognostik belirteçlerin ortalama değerleri .

	sT ₃ ve sT ₄ N	sT ₃ ve sT ₄ D	sT ₃ D, sT ₄ N	sT ₃ N, sT ₄ D
Hasta sayısı	96	82	228	11
Yaş (yıl)	58,1±9,7	58,3±12,1	60,8±11,6	51,1±2,7
A II (skor)	11,6±8,4	22,1±10,8	17,1±8,2	16,8±11,5
BK (mm³)	9827±5896	16220±15696	13206±11450	11503±6953
Hb.(g/dl)	9,9±2,3	9,8±2,1	9,9±2,3	10,9±2,6
ESR (mm/saat)	27,5±27,3	39,1±34,7	34,1±29,1	12,3±12,3
CRP (mgr/L)	58,2±75,9	122,3±94,8	105,6±82,2	120,3±138,2
Pct. (ng/ml)	1,7±5,5	11,5±34,1	4,1±10,2	2,1±2,5
Alb.(gr/dl)	3,1±0,7	2,5±0,6	2,8±0,6	3,2±0,6
PTZ (sn)	18,2±11,8	18,1±6,1	18,2±10,1	15,8±3,8
aPTT (sn)	37,8±9,1	39,8±12,1	43,1±30,8	38,7±7,8
Laktat (mmol/L)	3,8±1,6	3,8±3,6	12,1±10,1	6,4±4,2

N: Normal

D: Düşük

sT₃-sT₄ N ile sT₃ N-sT₄ D olan gruplar arasında yaş ve ESR, sT₃-sT₄ N ile sT₃-sT₄ D ve sT₃-sT₄ N ile sT₃ D-sT₄ N olan gruplar arasında AII skoru, lökosit sayısı, CRP ve Albumin, sT₃-sT₄ D ile sT₃ D-sT₄ N olan gruplar arasında AII skoru, sT₃-sT₄ D ile sT₃ N-sT₄ D ve sT₃D-sT₄ N ile sT₃ N-sT₄ D olan gruplar arasında yaş ve ESR'da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. sT₃ ve sT₄'ün farklı kombinasyonlarında prognostik belirteçlerin istatistiki değerlendirilmesi.

	sT ₃ - sT ₄ N ile sT ₃ N - sT ₄ D p	sT ₃ - sT ₄ N ile sT ₃ - sT ₄ D p	sT ₃ - sT ₄ N ile sT ₃ D - sT ₄ N p	sT ₃ - sT ₄ D ile sT ₃ D - sT ₄ N p	sT ₃ -sT ₄ D ile sT ₃ N - sT ₄ D p	sT ₃ D-sT ₄ N ile sT ₃ N - sT ₄ D p
Yaş (yıl)	p<0,001	P=1	P=0,168	P=0,513	p<0,001	p<0,001
A II (skor)	P=0,759	p<0,001	p<0,001	P=0,001	P=0,592	P=1
BK (mm³)	P=0,975	p=0,005	p=0,004	P=0,534	P=0,454	P=0,975
Hb.(g/dl)	P=0,751	P=0,210	P=0,452	P=0,125	P=0,247	P=0,634
ESR (mm/s)	p=0,020	P=0,1	P=0,318	P=0,826	p<0,001	p=0,001
CRP (mgr/L)	P=0,678	p<0,001	p<0,001	P=0,665	P=1	P=1
Pct. (ng/ml)	P=0,245	P=0,314	P=0,547	P=0,145	P=0,478	P=0,158
Alb.(gr/dl)	P=0,919	p<0,001	p<0,019	P=0,305	P=0,062	P=0,329
PTZ (sn)	P=0,741	P=0,378	P=0,450	P=0,734	P=0,678	P=0,152
aPTT (sn)	P=0,235	P=0,145	P=0,791	P=0,168	P=0,314	P=0,244
Laktat(mmol/L)	P=0,925	P=0,254	P=0,164	P=0,725	P=0,454	P=0,971

N: Normal

D: Düşük

4.3.3. sT₃ ve TSH'nın Karşılaştırılması

Tablo 8. sT₃ ve TSH'nın farklı kombinasyonlarında prognostik belirteçlerin ortalama değerleri .

	sT ₃ ve TSH N	sT ₃ ve TSH D	sT ₃ D TSH N	sT ₃ N TSH D
Hasta sayısı	104	100	210	3
Yaş (yıl)	57,5±9,5	60,4±12,1	60,1±11,7	51,6±2,8
A II (skor)	11,6±8,2	20,4±9,3	17,5±9,1	27,6±16,2
BK (mm ³)	10078±5978	14694±12027	13704±13145	7433±7557
Hb.(g/dl)	9,9±2,4	9,6±2,2	10,1±2,2	12,2±0,2
ESR (mm/saat)	26,2±26,7	38,9±32,3	33,7±29,9	16,1±17,7
CRP (mgr/L)	63,3±85,6	135,2±103,1	98,2±73,8	111,4±92,9
Pct. (ng/ml)	1,7±5,3	6,1±13,2	6,1±22,5	2,1±2,5
Alb.(gr/dl)	3,1±0,7	2,7±0,6	2,8±0,6	2,5±0,6
PTZ (sn)	18,1±12,4	18,1±11,4	18,1±7,1	16,4±2,4
aPTT (sn)	37,7±8,9	42,1±24,1	42,4±28,4	43,1±6,8
Laktat (mmol/L)	3,8±1,6	4,8±2,7	4,1±3,7	3,9±3,7

N: Normal

D: Düşük

sT₃-TSH N ile sT₃-TSH D olan gruplar arasında AII skoru, lökosit sayısı, ESR, CRP ve Albumin değerleri, sT₃-TSH N ile sT₃ D-TSH N olan gruplar arasında AII skoru, lökosit sayısı, CRP ve Albumin değerleri, sT₃-TSH N ile sT₃ N-TSH D olan gruplar arasında AII skoru ve CRP düzeyindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 9).

Tablo9. sT₃ ve TSH'nın farklı kombinasyonlarında prognostik belirteçlerin istatistiki değerlendirilmesi.

	sT ₃ - TSH N ile sT ₃ - TSH D	sT ₃ - TSH N ile sT ₃ D -TSH N	sT ₃ - TSH N ile sT ₃ N - TSH D	sT ₃ - TSH D ile sT ₃ D -TSH N	sT ₃ - TSH D ile sT ₃ N -TSH D	sT ₃ D-TSH N ile sT ₃ N - TSH D
	p	p	p	p	p	p
Yaş (yıl)	P=0,147	P=0,789	P=0,742	P=0,128	P=0,462	P=0,764
A II (skor)	p<0,001	p<0,001	p=0,028	P=0,079	P=0,603	P=0,299
BK (mm ³)	p=0,006	p=0,007	P=0,996	P=0,988	P=0,796	P=0,796
Hb.(g/dl)	P=0,124	P=0,147	P=0,789	P=0,531	P=0,134	P=0,734
ESR (mm/s)	p=0,031	p=0,238	p=0,951	P=0,629	P=0,572	P=0,789
CRP (mgr/L)	p<0,001	P=0,003	P=0,012	P=0,977	P=0,999	P=1
Pct. (ng/ml)	P=0,452	P=0,731	P=0,143	P=0,214	P=0,198	P=0,725
Alb.(gr/dl)	p=0,031	p=0,027	p=0,678	p=0,977	p=0,966	p=0,947
PTZ (sn)	P=0,458	P=0,712	P=0,143	P=0,210	P=0,851	P=0,314
aPTT (sn)	P=0,754	P=0,734	P=0,654	P=0,873	P=0,129	P=0,546
Laktat(mmol/L)	P=0,134	P=0,782	P=0,981	P=0,534	P=0,165	P=0,791

N: Normal

D: Düşük

4.3.4. sT₄ ve TSH'nın Karşılaştırılması

Tablo 10. sT₄ ve TSH'nın farklı kombinasyonlarında prognostik belirteçlerin ortalama değerleri .

	sT ₄ ve TSH N	sT ₄ ve TSH D	sT ₄ D TSH N	sT ₄ N TSH D
Hasta sayısı	243	22	71	81
Yaş (yıl)	59,7±10,8	57,5±11,2	57,5±11,9	60,8±12,2
A II (skor)	14,1±8,1	24,5±11,1	20,5±10,9	19,6±8,8
BK (mm³)	11518±9204	15910±9446	15726±16398	14201±12632
Hb.(g/dl)	10,1±2,3	9,8±1,8	9,9±2,3	9,6±2,4
ESR (mm/saat)	30,1±27,9	37,5±39,1	35,3±32,5	38,4±30,2
CRP (mgr/L)	80,1±76,1	164,9±124,8	108,4±87,5	125,7±94,1
Pct. (ng/ml)	2,4±6,3	6,1±13,2	11,8±36,6	8,4±14,4
Alb.(gr/dl)	2,9±0,7	2,5±0,4	2,7±0,7	2,5±0,7
PTZ (sn)	18,2±9,4	18,4±5,2	17,7±6,1	18,5±13,7
aPTT (sn)	41,4±26,4	42,2±13,1	38,9±11,1	42,1±26,1
Laktat (mmol/L)	4,1±3,2	3,1±1,8	4,1±4,1	11,1±10,7

N: Normal

D: Düşük

sT₄-TSH N ile sT₄-TSH D ve sT₄-TSH N ile sT₄ D-TSH N olan gruplar arasında AII skoru, CRP ve Albumin değerleri, sT₄-TSH N ile sT₄ N-TSH D olan gruplar arasında AII skoru ve CRP düzeyindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 11).

Tablo11. sT₄ ve TSH'nın farklı kombinasyonlarında prognostik belirteçlerin istatistiki değerlendirilmesi.

	sT ₄ - TSH N ile sT ₄ - TSH D p	sT ₄ - TSH N ile sT ₄ D -TSH N p	sT ₄ - TSH N ile sT ₄ N - TSH D p	sT ₄ - TSH D ile sT ₄ D -TSH N p	sT ₄ -TSH D ile sT ₄ N -TSH D p	sT ₄ D-TSH N ile sT ₄ N - TSH D p
Yaş (yıl)	P=0,154	P=0,854	P=0,987	P=0,468	P=0,964	P=0,764
A II (skor)	p=0,002	p<0,001	p<0,001	P=0,636	P=0,341	P=0,993
BK (mm³)	P=0,186	P=0,854	P=0,712	P=0,741	P=0,943	P=0,315
Hb.(g/dl)	P=0,712	P=0,541	P=0,912	P=0,421	P=0,234	P=0,643
ESR (mm/s)	P=0,641	P=0,195	P=0,834	P=0,764	P=0,462	P=0,423
CRP (mgr/L)	P=0,028	P=0,094	P=0,001	P=0,702	P=0,303	P=0,827
Pct. (ng/ml)	P=0,451	P=0,712	P=0,641	P=0,421	P=0,582	P=0,135
Alb.(gr/dl)	p=0,004	p=0,062	p=0,732	p=0,719	p=0,133	P=0,156
PTZ (sn)	P=0,478	P=0,761	P=0,137	P=0,491	P=0,729	P=0,981
aPTT (sn)	P=0,721	P=0,943	P=0,899	P=0,918	P=0,558	P=0,919
Laktat(mmol/L)	P=0,852	P=0,437	P=0,197	P=0,497	P=0,864	P=0,843

N: Normal

D: Düşük

4.3.5. sT₃, sT₄ ve TSH (TFT)'nin Karşılaştırılması

Tiroid fonksiyon testlerinin her üçünün süpresyonunda, süprese olmadığı duruma göre Apache II skoru, lökosit sayısı, CRP ve prokalsitonin değerlerinde artış görülürken, albuminde azalma saptandı. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 12).

Tablo 12. sT₃, sT₄ ve TSH'nin her üçünün düşük ve normal olduğu durumda mortalite belirteçlerinin karşılaştırılması. (mann-whitney u testi)

Belirteçlerin ortalama değeri	TFT normal olduğunda	TFT düşük olduğunda	P değeri
Hasta sayısı	96	19	
Yaş (yıl)	58,1±9,7	58,4±11,8	P=0,856
A II (skor)	11,6±8,4	24,0±10,5	P<0,001
BK (mm ³)	9827±5896	16669±9245	P=0,043
Hb.(g/dl)	9,9±2,3	9,5±1,6	P=0,448
ESR (mm/s)	27,5±27,3	41,1±40,6	P=0,201
CRP (mgr/L)	58,2±75,9	173,4±129,1	P<0,001
Pct. (ng/ml)	1,7±5,5	6,5±7,3	P=0,003
Alb. (gr/dl)	3,1±0,7	2,5±0,4	P=0,003
PTZ (sn)	18,2±11,8	18,8±5,4	P=0,243
aPTT (sn)	37,8±9,1	42,1±13,9	P=0,243
Laktat (mmol/L)	3,8±1,6	3,1±1,9	P=0,456

4.4.Cinsiyete Göre Tiroid Fonksiyonlarının Karşılaştırılması;

4.4.1. sT₃, sT₄ ve TSH değeri normal ve düşük olan hastaların cinsiyete göre karşılaştırılması

sT₃, sT₄ ve TSH değeri normal ve düşük olan erkek ve kadın hastalarda tiroid fonksiyon değerlerinin normal ve düşük olmasıyla cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri; p=0,497-p=0,076-p=0,820) (Tablo 13).

Tablo 13. sT₃, sT₄ ve TSH değeri normal ve düşük olan hastaların cinsiyete göre karşılaştırılması (chi-square testi)

			Cinsiyet		Toplam	P
			erkek	kadın		
sT ₃	Normal	sayı	63	43	106	p=0,497
		Cinsiyet içindeki yüzde	% 26,8	% 23,6	% 25,4	
	düşük	Sayı	172	139	311	
		Cinsiyet içindeki yüzde	% 73,2	% 76,4	% 74,6	
Toplam		Sayı	235	182	417	
		Cinsiyet içindeki yüzde	% 100,0	% 100,0	% 100,0	
sT ₄	Normal	Sayı	175	149	324	p=0,076
		Cinsiyet içindeki yüzde	% 74,5	% 81,9	% 77,7	
	düşük	Sayı	60	33	93	
		Cinsiyet içindeki yüzde	% 25,5	% 18,1	% 22,3	
Toplam		Sayı	235	182	417	
		Cinsiyet içindeki yüzde	% 100,0	% 100,0	% 100,0	
TSH	Normal	Sayı	178	136	314	p=0,820
		Cinsiyet içindeki yüzde	% 75,7	% 74,7	% 75,3	
	düşük	Sayı	57	46	103	
		Cinsiyet içindeki yüzde	% 24,3	% 25,3	% 24,7	
Toplam		Sayı	235	182	417	
		Cinsiyet içindeki yüzde	% 100,0	% 100,0	% 100,0	

4.4.2. Serbest T₃, Serbest T₄ ve TSH'nın ikili kombinasyonları ile Cinsiyetin Karşılaştırılması

Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında; sT₄ normal iken sT₃'ün normal ve düşük oluşu, sT₄ düşükken sT₃'ün normal ve düşük oluşu ve TSH normal olduğunda sT₃'ün normal ve düşük oluşu arasında, TSH düşük olduğunda sT₃'ün normal ve düşük oluşu arasında, TSH normal olduğunda sT₄'ün normal ve düşük oluşu arasında, TSH düşük

olduğunda sT₄'ün normal ve düşük oluşu arasında erkek ve kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 14).

Tablo 14. sT₃, sT₄ ve TSH'nın ikili kombinasyonlarının cinsiyete göre karşılaştırılması (chi-square testi)

				Cinsiyet		Toplam	P
				Erkek	Kadın		
sT ₄ N	sT ₃	normal	Sayı	54	41	95	p=0,542
			sT ₃ 'ün yüzdesi	% 56,8	% 43,2	% 100,0	
	düşük	Sayı	121	108	229		
		sT ₃ 'ün yüzdesi	% 52,8	% 47,2	% 100,0		
	Toplam	Sayı	175	149	324		
		sT ₃ 'ün yüzdesi	% 54,0	% 46,0	% 100		
sT ₄ D	sT ₃	normal	Sayı	9	2	11	p=0,317
			sT ₃ 'ün yüzdesi	% 81,8	% 18,2	% 100,0	
	düşük	Sayı	51	31	82		
		sT ₃ 'ün yüzdesi	% 62,2	% 37,8	% 100,0		
	Toplam	Sayı	60	33	93		
		sT ₃ 'ün yüzdesi	% 64.5	% 35.5	% 100		
TSH N	sT ₃	normal	Sayı	61	42	103	p=0,546
			sT ₃ 'ün yüzdesi	% 59,2	% 40,8	% 100,0	
	düşük	Sayı	117	94	211		
		sT ₃ 'ün yüzdesi	% 55,5	% 45,5	% 100,0		
	Toplam	Sayı	178	136	314		
		sT ₃ 'ün yüzdesi	% 56,7	% 43,3	% 56,7		
TSH D	sT ₃	normal	Sayı	2	1	3	p=1
			sT ₃ 'ün yüzdesi	% 66,7	% 33,3	% 100,0	
	düşük	Sayı	55	45	100		
		sT ₃ 'ün yüzdesi	% 55	% 45	% 100,0		
	Toplam	Sayı	57	46	103		
		sT ₃ 'ün yüzdesi	% 55,3	% 44,7	% 1000		
TSH N	sT ₄	normal	Sayı	132	111	243	p=0,135
			sT ₄ 'ün yüzdesi	% 54,3	% 45,7	% 100,0	
	düşük	Sayı	46	25	71		
		sT ₄ 'ün yüzdesi	% 64,8	% 35,2	% 100,0		
	Toplam	Sayı	178	136	314		
		sT ₄ 'ün yüzdesi	%56,7	%43,3	%100,0		
TSH D	sT ₄	normal	Sayı	43	38	81	p=0,471
			sT ₄ 'ün yüzdesi	% 53,1	% 46,9	% 100,0	
	düşük	Sayı	14	8	22		
		sT ₄ 'ün yüzdesi	% 63,6	% 36,4	% 100,0		
	Toplam	Sayı	57	46	103		
		sT ₄ 'ün yüzdesi	% 55,3	% 44,7	% 100,0		

4.4.3. Serbest T₃, serbest T₄ ve TSH

TSH ve sT₄ normal iken sT₃ normal veya düşük oluşu arasında, TSH normal ve sT₄ düşük iken sT₃ normal veya düşük oluşu arasında, TSH ve sT₄ düşük iken sT₃ normal veya düşük oluşu arasında erkek ve kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. TSH düşük ve sT₄ normal iken sT₃ normal veya düşük oluşu arasında erkek ve kadın hastaların karşılaştırılması için yeterli hasta sayısı yoktu (Tablo 15).

Tablo 15. sT₃, sT₄ veTSH'nın farklı kombinasyonlarının cinsiyete göre karşılaştırılması (chi-square testi)

TSH	sT ₄	Cinsiyet					P değeri
Normal	normal	sT ₃ normal	Sayı	erkek	kadın	Toplam	p=0,598
			sT ₃ 'ün yüzdesi	54	41	95	
		düşük	Sayı	78	70	148	
			sT ₃ 'ün yüzdesi	% 56,8	43,2	% 100,0	
	Düşük	sT ₃ normal	Sayı	7	1	8	p=0,246
			sT ₃ 'ün yüzdesi	% 87,5	% 12,5	% 100,0	
		düşük	Sayı	39	24	63	
			sT ₃ 'ün yüzdesi	% 61,9	% 38,1	% 100,0	
düşük	normal	sT ₃ Düşük	Sayı	43	38	81	p=0,709
			sT ₃ 'ün yüzdesi	% 53,1	% 46,9	% 100,0	
		Toplam	Sayı	43	38	81	
			sT ₃ 'ün yüzdesi	% 53,1	% 46,9	% 100,0	
	Düşük	sT ₃ normal	Sayı	2	1	3	-
			sT ₃ 'ün yüzdesi	% 66,7	% 33,3	% 100,0	
		Düşük	Sayı	12	7	19	
			sT ₃ 'ün yüzdesi	% 63,2	% 36,8	% 100,0	
		Toplam	Sayı	14	8	22	
			sT ₃ 'ün yüzdesi	% 63,6	% 36,4	% 100,0	

4.5. Prognoz ve Cinsiyet Karşılaştırması;

Exitus ve taburcu olan hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Erkek ve Kadınlarda Prognoz Karşılaştırılması

			Cinsiyet			P değeri
			erkek	kadın	Toplam	
Prognoz	Ex	Sayı	96	71	167	p=0,763
		Cinsiyetin yüzdesi	% 40,9	% 39,0	% 40,0	
	Taburcu	Sayı	139	111	250	
		Cinsiyetin yüzdesi	% 59,1	% 61,0	% 60,0	
Toplam		Sayı	235	182	417	
		Cinsiyetin yüzdesi	% 100,0	% 100,0	% 100,0	

4.6. Tiroid Hormonları ve Prognoz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi ;

4.6.1. Serbest T₃, Serbest T₄ ve TSH düzeyleri ile Prognoz İlişkisi;

Tablo 17. Serbest T₃, Serbest T₄ ve TSH ile Prognoz Karşılaştırılması

			prognoz			P değeri
			Ex	taburcu	Toplam	
sT ₃	Normal	Sayı	21	85	106	p<0,001
		Prognoz yüzdesi	% 12,6	% 34,0	% 25,4	
	düşük	Sayı	146	165	311	
		Prognoz yüzdesi	% 87,4	% 66,0	% 74,6	
Toplam		sayı	167	250	417	
		Prognoz yüzdesi	% 100,0	% 100,0	% 100,0	
sT ₄	Normal	Sayı	107	217	324	p<0,001
		Prognoz yüzdesi	% 64,1	% 86,8	% 77,7	
	düşük	Sayı	60	33	93	
		Prognoz yüzdesi	% 35,9	% 13,2	% 22,3	
Toplam		sayı	167	250	417	
		Prognoz yüzdesi	% 100,0	% 100,0	% 100,0	
TSH	Normal	Sayı	110	204	314	p<0,001
		Prognoz yüzdesi	% 65,9	% 81,6	% 75,3	
	düşük	Sayı	57	46	103	
		Prognoz yüzdesi	% 34,1	% 18,4	% 24,7	
Toplam		sayı	167	250	417	
		Prognoz yüzdesi	% 100,0	% 100,0	% 100,0	

sT₃, sT₄ ve TSH değerlerinin her birinin ayrı ayrı süpresyonu olanlarda normal olan olgulara göre mortalite oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 17).

4.6.2. Serbest T₃, Serbest T₄ ve TSH'nin ikili kombinasyonları ile Prognozun Karşılaştırılması

sT₃ ve sT₄, sT₃ ve TSH ile sT₄ ve TSH'nin normal ve düşük olduğu durumla exitus ve taburcu durumunun chi-square testiyle karşılaştırılmasında anlamlı fark bulundu (p<0,001) (Tablo 18).

Tablo 18. Serbest T₃, Serbest T₄ ve TSH'nin ikili kombinasyonları ile Prognozun Karşılaştırılması

			prognoz			P değeri
			Ex	taburcu	Toplam	
sT ₃ ve sT ₄	ikiside normal	Sayı	16	79	95	p<0,001
		sT ₃ ve sT ₄ yüzdesi	% 16,8	% 83,2	% 100,0	
		Prognozun yüzdesi	% 22,5	% 74,5	% 53,7	
	ikiside düşük	Sayı	55	27	82	
		sT ₃ ve sT ₄ yüzdesi	% 67,1	% 32,9	% 100,0	
		Prognozun yüzdesi	% 77,5	% 25,5	% 46,3	
Toplam	Sayı	71	106	177		
	sT ₃ ve sT ₄ yüzdesi	% 40,1	% 59,9	% 100,0		
	Prognozun yüzdesi	% 100,0	% 100,0	% 100,0		
sT ₃ ve TSH	ikiside normal	Sayı	19	84	103	p<0,001
		sT ₃ ve TSH yüzdesi	% 18,4	% 81,6	% 100,0	
		Prognozun yüzdesi	% 25,7	% 65,1	% 50,7	
	ikiside düşük	Sayı	55	45	100	
		sT ₃ ve TSH yüzdesi	% 55,0	% 45,0	% 100,0	
		Prognozun yüzdesi	% 74,3	% 34,9	% 49,3	
Toplam	Sayı	74	129	203		
	sT ₃ ve TSH yüzdesi	% 36,5	% 63,5	% 100,0		
	Prognozun yüzdesi	% 100,0	% 100,0	% 100,0		
sT ₄ veTSH	ikiside normal	Sayı	71	172	243	p<0,001
		sT ₄ ve TSH yüzdesi	% 29,2	% 70,8	% 100,0	
		Prognozun yüzdesi	% 77,2	% 99,4	% 91,7	
	ikiside düşük	Sayı	21	1	22	
		sT ₄ ve TSH yüzdesi	% 95,5	% 4,5	% 100,0	
		Prognozun yüzdesi	% 22,8	% 0,6	% 8,3	
Toplam	Sayı	92	173	265		
	sT ₄ ve TSH yüzdesi	% 34,7	% 65,3	% 100,0		
	Prognozun yüzdesi	% 100,0	% 100,0	% 100,0		

4.6.3. Serbest T₃, Serbest T₄ ve TSH' nın Farklı Durumlarının Karşılaştırılması.

Tablo 19. sT₃, sT₄ ve TSH'nın farklı kombinasyonları ile Prognoz Karşılaştırılması

TSH	sT ₄	prognoz				P değeri	
Normal	normal	sT ₃ normal	Sayı	ex 16	taburcu 79	Toplam 95	p<0,001
			sT ₃ ’ün yüzdesi	% 16,8	% 83,2	% 100,0	
			Prognozun yüzdesi	% 22,5	% 45,9	% 39,1	
		düşük	Sayı	55	93	148	
			sT ₃ ’ün yüzdesi	% 37,2	% 62,8	% 100,0	
			Prognozun yüzdesi	% 77,5	% 54,1	% 60,9	
		Toplam	Sayı	71	172	243	
		sT ₃ ’ün yüzdesi	% 29,2	% 70,8	% 100,0		
		Prognozun yüzdesi	% 100,0	% 100,0	% 100,0		
	düşük	sT ₃ normal	Sayı	3	5	8	p=0,454
			sT ₃ ’ün yüzdesi	% 37,5	% 62,5	% 100,0	
Prognozun yüzdesi			% 7,7	% 15,6	% 11,3		
düşük		Sayı	36	27	63		
		sT ₃ ’ün yüzdesi	% 57,1	% 42,9	% 100,0		
		Prognozun yüzdesi	% 92,3	% 84,4	% 88,7		
Toplam	Sayı	39	32	71			
sT ₃ ’ün yüzdesi	% 54,9	% 45,1	% 100,0				
Prognozun yüzdesi	% 100,0	% 100,0	% 100,0				
düşük	normal	sT ₃ düşük	Sayı	36	45	81	-----
			sT ₃ ’ün yüzdesi	% 44,4	% 55,6	% 100,0	
			Prognozun yüzdesi	% 100,0	% 100,0	% 100,0	
		Toplam	Sayı	36	45	81	
		sT ₃ ’ün yüzdesi	% 100,0	% 55,6	% 100,0		
		Prognozun yüzdesi	% 100,0	% 100,0	% 100,0		
	düşük	sT ₃ normal	sayı	2	1	3	p=0,136
			sT ₃ ’ün yüzdesi	% 66,7	% 33,3	% 100,0	
			Prognozun yüzdesi	% 9,5	% 100,0	% 13,6	
		düşük	Sayı	19	0	19	
			sT ₃ ’ün yüzdesi	% 100,0	% 0,0	% 100,0	
Prognozun yüzdesi			% 90,5	% 0,0	% 86,4		
Toplam		Sayı	21	1	22		
sT ₃ ’ün yüzdesi		% 95,5	% 4,5	% 100,0			
Prognozun yüzdesi		% 100,0	% 100,0	% 100,0			

TSH ve sT₄ normal iken sT₃ normal ve düşük olduğu durum, TSH normal ve sT₄ düşük iken sT₃ normal ve düşük olduğu durum, TSH ve sT₄ düşüken sT₃ normal ve düşük olduğu durumlar exitus ve taburcu olan olgularda ayrı ayrı değerlendirildiğinde aralarındaki farklılık anlamlı idi. TSH düşük ve sT₄ normal iken sT₃'ün normal olduğu olgular (subklinik hipertiroidi) çalışmaya alınmadığı için, TSH düşük ve sT₄ normal iken sT₃'ün normal ve düşük olduğu olguların istatistiksel analizi yapılmadı (Tablo 19).

Tablo 20. Serbest T₃, serbest T₄ ve TSH'nin farklı durumlarının karşılaştırılması (chi-square).

	P değeri
sT ₃ 'ün normal ve düşük olduğu durumla ex ve taburcu olma durumu	P<0,001
sT ₄ 'ün normal ve düşük olduğu durumla ex ve taburcu olma durumu	P<0,001
TSH normal ve düşük olduğu durumla ex ve taburcu olma durumu	P<0,001
sT ₃ ve sT ₄ normal ve düşük olduğu durumla ex ve taburcu olma durumu	P<0,001
sT ₃ ve TSH normal ve düşük olduğu durumla ex ve taburcu olma durumu	P<0,001
sT ₄ ve TSH normal ve düşük olduğu durumla ex ve taburcu olma durumu	P<0,001
sT ₃ , sT ₄ ve TSH değeri normal ve düşük olduğu durumla ex ve taburcu olma durumu	P<0,001
TSH ve sT ₄ normal iken sT ₃ normal ve düşük olduğu durumla ex ve taburcu durumu	P<0,001

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım hastalarında mortalite oranı oldukça yüksektir. Bu çalışmada yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda prognozu gösterebilecek değişik parametrelere bakılmış ve bu parametrelerin birbirleriyle ilişkisi araştırılmıştır.

Yaşlanma, organizmada, molekül, hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde zamanın ilerlemesi ile ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan, yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümüdür. Yaşlanma süreci üçe ayrılır; 65–75 yaş arası genç yaşlılık, 75–85 yaş arası yaşlılık, 85 yaş ve üzeri ileri yaşlılık. Yaşlılıkla beraber akut ve kronik hastalıkların insidansı artmaktadır. Bunun en önemli sebebi vücudun bütün sistemlerinin yaşlılıktan olumsuz şekilde etkilenmesidir⁽¹⁾. Yaşlanmayla birlikte bronşial silier aktivite ve öksürük refleksinin azalması aspirasyon riskini artırmaktadır. Pnömoni ve KOAH yaşlılarda daha sık görülür. Bütün damarlardaki arterioskleroz sonucu arteriel oklüzyonlar, alt ekstremitelerde oluşan staz sonucu derin ven trombozu ve pulmoner emboli riski artar. Yaşlılıkla beraber immün sistem baskılanması (hem sellüler hem de humoral immün sistemde azalma olur) ile birlikte yaşla ilişkili kadınlarda sistosel, erkeklerde prostatizm sıklığının artması idrar yolu enfeksiyonlarına eyilimi artırır. Yaşlılarda total lenfosit sayısı % 15 oranında azalır. Ayrıca artmış antijenik stümülasyonda yaşla birlikte lenfosit proliferasyonunda azalmanın bir nedenidir. Oluşan diğer değişiklikler arasında; anerji insidansının artması, antikor sentezinin azalması, otoantikor ve immün kompleks oluşumunun artması, lökositöz cevabında azalma sayılabilir.⁽¹⁾ Bütün bu nedenlerden dolayı yoğun bakıma yatan hastalarda ileri yaşla birlikte mortalitede anlamlı bir artış görülmektedir^(52,53,54,55). Ancak çalışmamızda erkek ve kadın hastalarda yaş ile mortalite ilişkisine baktığımızda istatistiksel anlamlı farklılık saptamadık. Bu sonucu yoğun bakıma yatan ve çalışmaya alınan hastaların tamamına yakınının benzer yaş gurubunda olması ile izah ediyoruz.

Apache II skoru yoğun bakım hastalarının prognozunu belirlemede kullanılan önemli belirteçlerden biridir. Chiavone PA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada apache II değeri arttıkça mortalite oranının arttığı gösterilmiştir^(56,57). Çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi Apache II skoru arttıkça mortalitenin arttığı saptandı ancak kadın ve erkek hastalarda Apache II değeri arasında fark saptanmadı.

Yoğun bakım hastalarında lökosit sayısı başta enfeksiyon olmak üzere dehidratasyon, kanama, steroid kullanımı, lösemiler, gebelik gibi değişik durumlarda

artmaktadır. Lökosit sayısının yüksekliği altta yatan hastalığın ciddiyetiyle orantılıdır. Waheed U ve arkadaşlarının yaptığı farklı çalışmalarda lökosit sayısındaki artış mortaliteyle ilişkili bulunmasına karşın^(58,59,60,61,62) Weitkamp JH ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lökosit sayısındaki artış mortaliteyle ilişkili bulunmamıştır⁽⁶³⁾. Çalışmamızda erkek ve kadın hastalar arasında lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, exitus olan hastalarda taburcu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak kadar lökosit sayısı yüksek saptandı ve lökosit yüksekliği mortalite için bir belirteç olarak düşünüldü.

Anemi mortalite ilişkisine bakıldığında hem aneminin kendisi, hemde anemi nedeni ile yapılan kan transfüzyonu ayrı ayrı mortaliteye katkıda bulunuyor olabilir. Yoğun bakım hastalarında anemi nedenleri arasında kanama, sepsis, DIC (Dissemine intravasküler koagülasyon), kronik hastalık anemisi, lösemi, lenfoma ve hemolitik anemiler sayılabilir. Anemi yoğun bakım hastalarında çok sık görülen bulgu olmasına rağmen özel durumlar (akut koroner sendromlar, akut kanamalar) dışında kan transfüzyonunun kendisinin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair yayınlar mevcuttur^(64,65,66,67,68,69,70,71,72). Mortalitenin artış nedeni kan transfüzyonu ile bulaşan enfeksiyonlar, overvolemi, kalp yetersizliği, transfüzyon sonrası gelişen reaksiyonlar olabilir. Ayrıca Cheyron ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut böbrek yetersizliği olan ve Hb seviyesi 9 gr/dl'nin altında olan hastalarda aneminin kendisinin mortalite için bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir⁽⁷³⁾. Çalışmamızda kadın ve erkek olgular ile exitus ve taburcu olan olgular arasında anemi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Bunun nedeni olarak, çalışmamızda hastaların yoğun bakıma yattığı anda transfüzyon yapılmadan tetkikler için kan alındığından transfüzyonun mortaliteyi artırıcı etkisinin saptanmamış olduğunu düşünüyoruz.

ESR yoğun bakım hastalarında sık kullanılan ucuz ve basit testtir ve nonspesifik pek çok durumda (enfeksiyonlar, sepsis, malignansiler, akut koroner sendrom, vaskülitler ve konnektif doku hastalıkları) artar. ESR yüksekliği ile hastalığın şiddeti arasında doğru orantı vardır. Natali A ve arkadaşlarının çalışmasında ESR yüksekliğinin mortalite açısından prediktif olduğunu gösterilmesine karşın^(74,75) Herio M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir⁽⁶²⁾. Çalışmamızda erkekler ve kadınlar arasında ESR'de istatistiksel olarak anlamlı fark

bulamaz iken, exitus olan hastalarda taburcu olan hastalara göre ESR değerlerini istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak kadar yüksek saptadık ve buna görede ESR'nin mortalite için bir belirteç olduğunu düşündük.

CRP akut faz proteinidir. Çeşitli bakteri, mantar ve parazitlerin hücre duvarındaki polisakkaritlere bağlanarak bunların immün sistem tarafından eliminasyonunu artırır. Vücutta başta enfeksiyon olmak üzere bütün enflamasyonlarda CRP düzeyi artar. Katabolizması sabit olduğu için CRP düzeyini belirleyen tek şey karaciğerdeki sentez hızıdır⁽⁷⁶⁾. CRP değerindeki artış diğer inflamatuvar belirteçlerde olduğu gibi hastalığın şiddetiyle doğru orantılıdır. Jensen JU ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP'nin yoğun bakım hastalarında mortalitenin belirteci olduğu gösterilmesine karşın^(63,77,78) bunun aksini gösteren çalışmalarda mevcuttur^(79,80). Çalışmamızda CRP seviyesindeki artış ile mortalite arasında doğru orantılı bir ilişki saptadık.

Prokalsitonin peptit yapıdadır. Prokalsitonin sepsis başta olmak üzere bütün enfeksiyonlarda artar. Başlıca akciğer, karaciğer, böbrek ve yağ dokusundan salınır ve yüksekliği sepsis ile ilişkilidir⁽⁸¹⁾. Prokalsitonin CRP ve ESR gibi hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak artar. Literatüre bakıldığında, pek çok çalışmada prokalsitonin yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir^(77,80,81,82,83,84,85). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak exitus olan hastalarda prokalsitonin değeri taburcu olanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Albumin karaciğerden sentezlenen ve yoğun bakım hastalarının nutrisyonel durumunu gösteren başlıca proteindir⁽⁸⁶⁾. Albumin seviyesinin düşüklüğü kötü nutrisyonel durum, kronik karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom ve bütün inflamatuvar durumlarda (negatif akut faz reaktanı) görülür. Leite HP ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada albumin seviyesindeki azalmanın mortaliteyle yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir^(87,88). Bizim yaptığımız çalışmadada exitus olan hastalarda taburcu olanlara göre albumin değerinde belirgin azalma vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Hipoalbuminemi mortalite için belirteç olarak düşünüldü.

Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) yoğun bakım hastalarında sepsis başta olmak üzere, AML-M₃ ve müsinöz tip adeno ca'da görülür. DIC ile periferik damarlarda koagülasyon olur ve uç doku beslenmesi bozulur. Bunun sonucunda hastanın mortalite riski artar. Dissemine intravasküler koagülasyonda en çok görülen

laboratuvar bulgusu PTZ ve aPTT uzaması ile trombositopenidir. DIC varlığının mortalite üzerine etkisine dair literatürde farklı bilgiler mevcuttur. Sivula M ve arkadaşlarının çalışmalarında dissemine intravasküler koagülasyonun mortalite için gösterge olmadığı öne sürülmesine rağmen^(89,90) Bakhtiari K ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DIC'in mortalitenin belirteci olduğu gösterilmiştir⁽⁹¹⁾. Bizde çalışmamızda DIC saptanan olgularda mortalite oranının yüksek olduğunu bulduk ve DIC gelişmesini mortalite belirteci olarak kabul ettik.

Kan laktat düzeyi şok, kanama, cerrahi sonrası ve sepsis gibi doku hipoksisini arttıran durumlarda yükselir. Doku hipoksi derecesiyle laktat yüksekliği arasında pozitif ilişki vardır. Literatürde, kan laktat seviyesinin yüksekliği ile mortalite ilişkisini gösteren pek çok çalışma mevcuttur^(92,93,94,95,96,97,98). Çalışmamızda literatürün aksine exitus ve taburcu olan hastalar arasında kan laktat seviyesinde farklılık saptamadık.

Yoğun bakım hastalarında, hipotalamo-hipofiz tiroid aksında oluşan geçici veya kalıcı, hızlı değişiklikler sonrasında birçok endokrin sistem değişikliği olabilir. Ray DC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada saatler içinde yoğun bakım hastalarında T₃ seviyesinde azalma olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾. Melder B ve arkadaşları total T₃ seviyelerinin cerrahi, yanık, akut koroner sendrom, kanser, renal ve hepatik hastalığa sahip olanlarda azaldığını göstermişlerdir⁽¹⁰⁰⁾.

Yoğun bakım hastalarında hasta ötiroid sendromunun niçin görüldüğü belirsizdir. Bir hipoteze göre metabolik hızın azalması enerjinin korunması için vücut adaptasyonudur^(101,102). Felicetta JV ve arkadaşlarının çalışmasında hipotezin doğru olduğu ve tiroid hormonlarındaki değişikliğin hastalığın gidişine ve şiddetine bağlı olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰³⁾. Multiple organ yetersizliği olan yoğun bakım hastalarında metabolik ve kardiovasküler değişiklikler kısmen tiroid hormon seviyesinin azalmasıyla açıklanabilir⁽¹⁰⁴⁾. Yoğun bakımda özellikle sepsisli hastalarda bozulmuş hepatik ketogenez ve kardiyak fonksiyon ile adipoz dokudaki lipoliz değişikliği, total vücudun veya kas dokusu gibi tek organın oksijen tüketimini azaltır, beyaz kürelerin oksijen alımı azalır ve sonuçta immün sistem disfonksiyonu gelişir^(103,105,106,107). Yoğun bakım hastalarında hastalığın şiddetine bağlı olarak sitokinlerde artış olur. Sitokinlerin etkisiyle TT₃ ve sT₃ seviyesi ile T₃'e doku cevabı azalır⁽¹⁰⁸⁾ ve TRH'nın TSH'ya cevabı azalır⁽¹⁰⁹⁾. Açlıkta hipotalamusun paraventricüler nükleusunda TRH ekspresyonunda süpresyonla tiroid hormon seviyesinde azalma olur⁽¹¹⁰⁾. Yoğun bakım hastalarında tiroid

hormon seviyelerinde süpresyon arttıkça mortalitenin arttığını veya hiç değişmediğini gösteren pekçok çalışma vardır. Bir gurup araştırmacı sT_3 ve TT_3 değerindeki süpresyonla mortalite arasındaki ilişki olduğunu öne sürerken,^(55,111,112,113,114) bir başka gurup araştırmacı sT_4 ve TT_4 değerindeki süpresyonun mortalitenin belirteci olduğunu söylemektedir^(111,113,115,116,117). Tüm bunların aksine Anand NK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda tiroid hormon düzeylerinin mortalite için predictif olmadığı öne sürülmektedir^(55,112,114). Farklı çalışmalarda TSH'daki süpresyonun mortalitenin belirteci olduğu öne sürülmesine rağmen^(113,115,116,117) Anand NK ve arkadaşlarının araştırmasında bununda aksine sonuçlar ortaya konmuştur^(55,114). Bizde çalışmamızda literatürdeki genel kanata uygun olarak sT_3 , sT_4 ve TSH'nın hem her üçünün birlikte süpresyonunu hemde ayrı ayrı süpresyonunu mortalitenin belirteci olarak saptadık. Exitus olan hastalarda taburcu olanlara göre bütün tiroid hormonlarında süpresyon belirgindi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Tiroid hormonlarıyla mortalite arasındaki ilişkide tek başına sT_3 süpresyonu daha belirginken, bütün tiroid hormonlarındaki süpresyon olmasının hastalığın şiddetini ve mortalite oranını artırdığını düşünmekteyiz.

Tiroid hormonlarının cinsiyete göre farklılığı konusunda Souminen P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek ve kadınlarda sT_4 değerinde değişiklik yokken, TSH değeri kadınlarda erkeklere göre daha düşük saptandı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi⁽¹¹⁸⁾. Çalışmamızda sT_3 , sT_4 ve TSH değerlerinde erkekler ve kadınlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tiroid hormon düzeylerinin yaş ile ilişkisine bakıldığında; yaşlanmayla birlikte tiroid folliküllerinde atrofi ve fibrozis meydana geldiği ve tiroid hormonlarının hem sentezinin hemde periferde yıkımının azaldığı bilinmektedir. Sonuç olarak yaşlılıkta plazma T_3 ve T_4 düzeyinde belirgin bir değişiklik olmaz⁽¹⁾. Ruotolo G. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TT_3 yaşlılarda gençlere göre daha düşük saptanırken, TT_4 , sT_3 , sT_4 ve TSH seviyesinde yaşlılarda ve gençlerde farklılık saptanmamıştır⁽¹¹⁹⁾. Maqri F ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadada sT_3 , sT_4 ve TSH seviyesinde yaşlılarda ve gençlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada TSH seviyesinde yaşlılarda gençlere göre istatistiksel anlamı olmayan düşüklüğün 5'deiyodinazın azalmasından ziyade nutrisyonel durumun bozulması olduğu speküle edilmektedir⁽¹²⁰⁾. Çalışmamızda yaşı ileri olan hastaların sT_3 'ü daha düşük saptandı ve bu istatistiksel

olarak anlamlıydı. Bunun hem nutrisyonel durumun bozukluğuna hemde 5'deiyodinazın aktivitesinin azalmasına bağlı olarak geliştiği düşünöldü. Çalışmamızda sT_4 ve TSH seviyelerinde yaşla birlikte farklılık saptanmadı.

Apache II skorundaki artış ile mortalite arasındaki ilişkiyi çalışmamızda gösterdik. Gou DY ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TT_3 , TT_4 ve TSH seviyesindeki süpresyonla Apache II skorundaki artışın korele olduğı gösterildi⁽¹²¹⁾. Scoscia E ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma sT_3 değeri ile Apache II skoru arasında negatif korelasyon saptandı⁽¹²²⁾. Çalışmamızda sT_3 , sT_4 ve TSH seviyesindeki süpresyonla Apache II değeriindeki artış korele olarak bulundu. Bu bulgu beklediğimiz sonuçu çünkü Apache II değeriindeki yükseklik ve tiroid fonksiyon testlerindeki süpresyon ayrı ayrı hastanın mortalitesiyle ilişkiliydi.

Lökositöz derecesiyle mortalite arasındaki ilişki bu çalışmayla birlikte pek çok çalışmada gösterildi. Ancak literatürde şimdiye kadar tiroid fonksiyon testiyle lökositöz arasında ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlamadık. Yaptığımız çalışmada sT_3 ve sT_4 seviyesindeki süpresyonla lökositöz arasında ters orantılı korelasyon vardı. Ancak TSH'nın süpresyonu ile lökositöz arasında ilişki saptamadık. Tiroid fonksiyon testlerindeki süpresyon ve lökositöz ayrı ayrı mortalite göstergesi olmasına rağmen TSH süpresyonu ile lökositöz arasında ilişki saptanmaması beklediğimiz bir sonuç değildi.

ESR'nin mortalite için prediktif olduğunu veya tam tersini gösteren araştırmalar mevcuttur. Yapılan çalışmaları incelediğimizde ESR ile tiroid fonksiyon testi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda sT_3 ve TSH'nın süpresyonu ile ESR yüksekliğinin miktarı arasında ilişki saptanırken sT_4 ile ESR arasında ilişki bulunmadı. Tiroid fonksiyon testlerindeki süpresyonun mortaliteyle ilişkisi düşünöldüğünde sT_4 ile ESR arasında ilişki saptanmaması beklediğimiz sonuç değildi.

Harmatz P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada transfüzyon sonrası T_3 seviyesinin arttığı rT_3 ve rT_3/T_3 oranı azaldığı saptandı⁽¹²³⁾. Çalışmamızda sT_3 , sT_4 ve TSH düzeyleri ile anemi arasında ilişki saptamadık.

Hults JM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP seviyesinin azalmasıyla T_3 ve T_3/rT_3 oranında artış, rT_3 miktarında azalma saptanmıştır⁽¹²⁴⁾. Hashimoto H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CRP ile T_3 ve T_3/T_4 oranı arasında ters orantı saptanmıştır⁽¹²⁵⁾. Yaptığımız çalışmada sT_3 , sT_4 ve TSH süpresyon derecesiyle CRP artışı arasında ters orantılı ilişki saptadık. CRP yüksekliği ve tiroid hormonlarının

süpresyon derecesi mortaliteyle ilişkili olduğu için CRP ve tiroid hormonları arasındaki ilişkinin beklenen sonuç olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde şimdiye kadar prokalsitonin ve tiroid hormon süpresyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlamadık. Yaptığımız çalışmada sT_3 ve sT_4 süpresyonu ile prokalsitonin arasında ters orantılı ilişki saptadık. TSH ile prokalsitonin arasında ilişki gösteremedik. Prokalsitonin ve tiroid hormon süpresyonu mortalite için ayrı ayrı prediktif olduğu için sT_3 ve sT_4 ile prokalsitonin arasındaki ilişki beklediğimiz sonuç iken TSH ile prokalsitonin arasındaki ilişki beklediğimiz sonuç değildi.

Hipoalbuminin mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Girvent M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipalbuminemi ile hasta ötiroid sendromu arasında yakın ilişki saptanmıştır⁽¹²⁶⁾. Silberman H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada albumin azalmasıyla T_3 ve T_4 miktarının azaldığı tespit edilmiş ve bunun mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁷⁾. Yine Walfish PG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sT_3 seviyesindeki süpresyonla hipalbuminemi arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır⁽¹²⁸⁾. Çalışmamızda sT_3 ve sT_4 süpresyonu ile hipalbuminemi arasında pozitif ilişki varken TSH ile hipalbuminemi arasında ilişki saptanmadı. Hipalbuminemi ve tiroid hormon süpresyonu bağımsız prediktif olduğu için sT_3 ve sT_4 ile hipalbuminemi arasındaki ilişki beklenen sonuçken, TSH ile hipalbuminemi arasındaki bağlantı yoğun bakım hastaları için beklediğimiz sonuç değildi.

Çalışmamızda PTZ ve aPTT uzaması ile mortalite arasında bağlantı saptandı. Kayacetin E ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük sT_3 ve total T_4 'ün PTZ uzamasıyla ilişkili olduğu saptamışlardır⁽¹²⁹⁾. Borzio M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sT_3 süpresyonunun PTZ uzaması ile ilişkili olduğu bulunmuştur⁽¹³⁰⁾. Bizim çalışmamızda sT_3 süpresyonu ile aPTT uzaması arasında ilişki saptanırken sT_3 ile PTZ ve sT_4 ile PTZ, aPTT arasında bağlantı saptanmadı. Buna göre, PTZ ve aPTT uzaması ile mortalite arasında bağlantı saptandığı için sT_3 ile aPTT arasındaki ilişki dışında diğer tiroid fonksiyon testleriyle PTZ ve aPTT arasındaki ilişki beklediğimiz sonuç değildi.

Yoğun bakım hastalarının durumunu gösteren bir diğer tetkik kan laktat seviyesidir. Bugüne kadar kan laktat seviyesiyle tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda kan laktat seviyesiyle tiroid hormon süpresyonu arasında ilişki saptanmadı. Bu çalışmada laktat düzeyiyle mortalite

arasında ilişki bulunmadığı için tiroid fonksiyon testleriyle laktat arasındaki ilişki beklediğimiz bir sonuçtu.

6. SONUÇLAR

1) Yoğun bakım hastalarının mortalitesini belirlemek için pek çok belirteç vardır. Bu belirteçlerden hiçbiri kesin olarak mortaliteyi göstermemesine rağmen mortalite tahmini için kullanılabilir.

2) Çalışmamızda lökosit sayısı, Apache II skoru, serum ESR, CRP, Prokalsitonin, albumin, PTZ, aPTT düzeyleri ve tiroid fonksiyon testlerinin mortalite göstergesi olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir.

3) Tiroid fonksiyon testlerinden tek başına mortalite göstergesi olarak kullanılacak en değerli bulgu sT_3 süpresyon derecesidir. Bu sonuca karşın tiroid hormonlarının süpresyon sayısı arttıkça mortalite oranı artmaktadır.

4) Tiroid fonksiyonlarının süpresyonu; lökosit sayısında, Apache II skorunda, ESR, CRP ve prokalsitonin değerlerindeki artış ile albumin değerindeki azalma birbirleriyle ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

- 1- İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2. Baskı **2003**: 2167-2175.
- 2- **Physiology Arthur C GUYTON**. Textbook of Medical Physiology 7. Edition Part XIII **2001**: 1291-1301.
- 3- **William F Ganong**. Ganong Medical Physiology 16. Edition Part IV **2002**: 345-356.
- 4- **E Fliers MD, A Alkemade MSc, W M Wiersinga MD**. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in critical illness. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism **2001**; 4: 453-464.
- 5- **Greet Van den Berghe MD**. The neuroendocrine response to stress is a dynamic process. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism **2001**; 4: 405-419.
- 6- **Greet Van den Berghe**. Frontiers in Neuroendocrinology **2002**; 23: 370-391.
- 7- **Chopra IJ**. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? J. Clin. Endocrinol Metab. **1997**; 82: 329-334.
- 8- **Utiger RD**. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat? N. Engl. J. Med. **1995**; 333: 1562-1563.
- 9- **Stockigt JR**. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. Clin. Chem. **1996**; 42: 188-192.
- 10- **Davidson MB, Chobra IJ**. Effect of carbohydrate and noncarbohydrate sources of calories on plasma T₃ concentrations in man. J. Clin. Endocrin. Metab. **1979**; 48: 577-581.
- 11- **Sandalcı Ö, Molvalılar S, Azizlerli H, Alagöl M F, Orhan Y, Tanakol R, Aral F, Karahan A, Azezli A, Özbey N, Yarman S**. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları 5. Bölüm Tiroid Hastalıkları **2001**: 93-101.
- 12- **Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein**. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. J. Clin. Endocrinol Metab. **2003**; 88: 3202-3211.
- 13- **Chobra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solmon DH**. Opposite effects of corticosteroids on serum concentrations of 3,3',5' triiodothyronine (reverse T₃) and 3,3',5 triiodothyronine(T₃). J. Clin. Endocrinol Metab. **1975**; 41: 911-920.

- 14- Chopra IJ, Huang TS, Beredo.** Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3' triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1985**; 60: 666-672.
- 15- Van der, Poll T, Romijn J.A, Wiersinga WM, Sauerwein HP.** Tumor necrosis factor; A. Putative mediator of the sick euthyroid syndrome. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1991**; 71: 1567-1580.
- 16- Stouthard JM, Van der, Pool T, Endert E.** Effect of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1994**; 79: 1342-1346.
- 17- Corssmit EPM, Heyligenberg R, Endert E, Sauerwein, HD, Romij JA.** Acute effects of interferon alpha administration on thyroid hormone metabolism in healthy men. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1995**; 80: 3140-3144.
- 18- Nagaya T, Fujieda M, Otsuka G.** A potential role of activated NF-Kappa B in the patogenesis of euthyroid sick syndrome. *J. Clin. Invest.* **2000**; 106: 393-402.
- 19- Vas RA, De Jang M, Bernard BF, Docter R, Krening EP, Hennemann G.** Impaired thyroxine 3,5,3'- triiodothyronine handling by rat hepatocytes in te presence of serum of patients with nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinal Metab.* **1995**; 80: 2364-2370.
- 20- Chopra IJ, Trong UT, Le A.** Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'- triiodothyronin in indiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome. *Thyroid* **1998**; 8: 249-257.
- 21- Chopra IJ.** An assesment a daily turnover and significance of thyroidal secretion of reverse T₃. *J. Clin. Invest* **1976**; 58: 32-40.
- 22- Kaptein EM, Feinstein EI, Nicoloff JT, Massry SG.** Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetic in patients with chronic renal failure. *J. Clin. Endocrinol metab.* **1983**; 57: 181-186.
- 23- LoPresti JS, Fried JC, Spencer CA, Nicoloff JT.** Unioqe alterations of thyroid hormone indices in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann. Intern. Med.* **1989**; 110: 970-975.
- 24- Ricart-Engel W, Fernandez-Real JM, Gonzalez-Hulx F, del Pozo M, Moscaro J, Gorgia-Bragado F.** The relation between thyroid function and nutritional status in HIV-infected patients. *Clin. Endocrinol* **1996**; 44: 53-58.

- 25- Kaptein EM.** Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr. Rev.* **1996**; 17: 45-63.
- 26- Burmeister LA.** Reverse T₃ does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome. *Thyroid* **1995**; 5: 435-441.
- 27- Jirasakuldech B, Schussler GC, Yap MG.** A characteristic serpin cleavage product of thyroxine binding globulin appears in sepsis sera. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **2000**; 85: 3996-3999.
- 28- Wong TK, Pekary AE, Soo Hoo G.** Comparison of methods for measuring free thyroxine in nonthyroidal illness. *Clin. Chem.* **1992**; 38: 720-724.
- 29- Doctor R, Krenning EP, de Jong M, Hannemann G.** The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin. Endocrinol(oxf)* **1993**; 39: 499-518.
- 30- Chopra IJ, Chua Teco GN, Mead SF.** Relationships between serum free fatty acids and thyroid hormone binding inhibitor in nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1985**; 60: 980-984.
- 31- Lim CF, Bernard BF, de Jong M.** A furan fatty acid and indoxyl sulfate are the putative inhibitors of thyroxine and hepatocyte transport in uremia. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1993**; 76: 318-324.
- 32- Lim CF, Curtis AJ, Barlow JM.** Interactions between oleic acid and drug competitors influence specific binding of thyroxine in serum. *J. Clin. Endocrinol Metab* **1991**; 73: 1106-1110.
- 33- Mendel CM, Frost PH, Cavalieri EE.** Effect of free fatty acids on the concentration of free thyroxine in human serum: The role of albumin. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1986**; 63: 1394-1399.
- 34- Mendel CM, Laughton CW, McMahon FA, Cavalieri RR.** Inability to detect an inhibitor to thyroxine-serum protein binding in sera from patients with nonthyroidal illness. *Metabolism* **1991**; 40: 491-502.
- 35- Oppenheimer JH, Schwartz HL, Meriash CN, Kaiser FE.** Evidence for a factor in the sera of patients with nonthyroidal disease which inhibits iodothyronine binding by solid matrices, serum proteins and rat hepatocytes. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1982**; 54: 757-766.
- 36- Ramirez G, Jubiz W, Gutch CF.** Thyroid abnormalities in renal failure. A study of 53 patients on chronic hemodialysis. *Ann. Intern. Med.* **1973**; 79: 500-504.

- 37- Herschman JM, Jones CM, Bailey AL.** Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine produced by heparin. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1972**; 34: 574-579.
- 38- Spencer CA, Erigen A, Shen D.** Specificity of sensitive assays of thyrotropin(TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin. Chem.* **1987**; 33: 1391-1396.
- 39- Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT.** Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subject. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1980**; 1: 387-393.
- 40- Lee E, Chen P, Roa H.** Effect of acute high dose dobutamine administration on serum thyrotropin(TSH). *Clin. Endocrinol* **1999**; 50: 486-492.
- 41- Keogh MA, Wittert GA.** Effect of cabergoline on thyroid function in hyperprolaktinaemia. *Clin. Endokrinol (oxf)* **2002**; 57: 699-706.
- 42- Stockigt JR, Lim CF, Barlow JW.** High concentrations of furosemide inhibit serum binding of thyroxine. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1984**; 59: 62-66.
- 43- Stockigt JR, Lim CF, Barlow JW.** Interaction of furosemide with serum thyroxine binding sites: in vivo and in vitro studies and comparison with other inhibitors. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1985**; 60: 1025-1031.
- 44- Faber J, Waetjen I, Siersbeak Nielsen K.** Free thyroxine measured in undiluted serum by dialysis and ultrafiltration: effects of nonthyroidal illness and acute load of salicylate or heparin. *Clin. Chim. Acta.* **1993**; 223: 159-167.
- 45- McConnell RJ.** Abnormal thyroid function test results in patients taking salsalate. *JAMA* **1992**; 267: 1242-1243.
- 46- Samuels MH, Pillote K, Asher D, Nelson JC.** Variable effects of nonsteroidal antiinflammatory agents on thyroid test results. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **2003**; 88: 5710-5716.
- 47- Wang R, Melson JC, Wilcox RB.** Salsalate administration a potential pharmacological model of the sick euthyroid syndrome. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1998**; 83: 3095-3099.
- 48- Jaume JC, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Laughton CW.** Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid* **1996**; 6: 79-83.

- 49- Smith PJ, Surks MI.** Multiple effects of 5,5' diphenylhydantoin on the thyroid hormone system. *Endocr. Rev.* **1984**; 5: 514-524.
- 50- Isojarvi JIT, Pakarinen AJ, Myllyla W.** Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch. Neurol.* **1989**; 46: 1175-1178.
- 51- Bongu MD, Sachdev MD, Kabedi MD, Face UM.** Effects of carbamazepine on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocr. Pract.* **1999**; 5: 239-245.
- 52- Trivedi TH, Shejale SB, Yeolekar ME.** Nosocomial pneumonia in medical intensive care unit. *J Assoc. Physicians India.* **2000** Nov ; 48(11): 1070-1073.
- 53- Seferian EG, Afessa B.** Adult intensive care unit use at the end of life: a population-based study. *Mayo Clin. Proc.* **2006** Jul; 81(7): 896-901.
- 54- Scott BH, Seifert FC, Grimson R, Glass PS.** Octogenarians undergoing coronary artery bypass graft surgery: resource utilization, postoperative mortality and morbidity. *J. Cardiothorac Vasc. Anesth.* **2005** Oct; 19(5): 583-588.
- 55- Ray DC, Drummond GB, Wilkinson E, Beckett GJ.** Relationship of admission thyroid function tests to outcome in critical illness. *Ann. Acad. Med. Singapore* **1995** Nov; 24(6): 802-806.
- 56- Chiavone PA, Rasslan S.** Influence of time elapsed from end of emergency surgery until admission to intensive care unit, on apache II prediction and patient mortality rate. *Sao Paulo Med. J.* **2005** jul 7; 123(4): 167-174.
- 57- Bo M, Mossaia M, Raspo S, Bosco F, Cena P, Molaschi M, Fabris F.** Predictive factors of in-hospital mortality in older patients admitted to a medical intensive care unit. *J. Am. Geriatr Soc.* **2003** Apr; 51(4): 529-533.
- 58- Waheed U, Williams P, Brett S, Baldock G, Soni N.** White cell count and intensive care unit outcome. *Anaesthesia* **2003** Feb; 58(2): 180-182.
- 59- Pierce C, Klein N, Peters M.** Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive care Med.* **2000** oct; 26(10): 1512-1514.

- 60- Crabtree TD, Pelletier SJ, Antevil JL, Cleason TG, Pruett TL, Sawyer RG.** Cohort study of fever and leukocytosis as diagnostic and prognostic indicators in infected surgical patients. *World J. Surg.* **2001** Jun; 25(6): 739-744.
- 61- Brown DW, Giles WH, Croft JB.** White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J. Clin. Epidemiol* **2001** mar; 54(3): 316-322.
- 62- Herio M, Helenius H, Sundell J, Koskinen P, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P.** Utility of serum C-reactive protein in assessing the outcome of infective endocarditis. *Eur. Heart J.* **2005** sep; 26(18): 1873-1881.
- 63- Weitkamp JH, Stuber F, Bartmann P.** Pilot study assessing TNF gene polymorphism as a prognostic marker for disease progression in neonates with sepsis infection. **2000** Mar-Apr.; 28(2): 92-96.
- 64- Armano R, Gauvin F, Ducruet T, Lacroix j.** Determinants of red blood cell transfusions in a pediatric critical care unit: a prospective, descriptive epidemiological study. *Crit. Care. Med.* **2005** Nov; 33(11): 2637-2644.
- 65- Donat R spahn, Carlas Marcucci.** Blood management in intensive care medicine: CRIT and ABC what can we learn? *Crit. Care.* **2004**; 8(2): 89-90.
- 66- Corvin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, Macintyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ.** The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the united states. *Crit. Care.* **2001**; 5(2): 56-63.
- 67- Blomqvist H, Sondell K.** Intensive care patients need blood transfusion-with limits. Risks must be weighed against potential benefit; *lakartidningen.* **2003** oct; 16,100(42): 3307-3310.
- 68- Alvarez G, Hebert PC, Szick S.** Debate: transfusing to normal hemoglobin levels vill not improve outcome.*Crit. Care.* **2001**; 5(2): 56-63.
- 69- Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, Tweeddale M, Pagliarello G, Schweitzer I.** Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases. *Crit. Care Med.* **2001** Feb; 29(2): 227-234.
- 70- Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweedle M, Schweitzer I, Yetisin E.** A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in critical care investigators, canadion critical care trials group. *N. Engl. J.* **1999** Feb 11; 340(6): 409-417.

- 71- Hebert PC, Wells G, Marshall J, Martin C, Tweeddale M, Pagliarello G, Blajchman M. Transfusion requirements in critical care. A pilot study.** Canadion critical care this group. *JAMA* **1995** May. 10; 273(18): 1439-1444.
- 72- Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putman AT, Scelea TM, Napolitano LM.** Bloo transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *Trauma*. **2003** May; 54(5): 898-905.
- 73- Du Cheyron D, Parienti JJ, Fekih-Hassen M, Daubin C, Charbonneau P.** Impact of anemia on outcome in critically ill patients with severe acute renal failure. *Intensive Care Med*. **2005** Nov; 31(11): 1529-1536.
- 74- Natali A, L Abbate A, Ferrannini E.** Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *Eur. Heart J*. **2003** Apr; 24(7): 639-648.
- 75-Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, Carde P, Burgers JM, Thomas J, Monconduit M, Noordijk EM et al.** Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC lymphoma cooperative group. *Ann. Intern. Med*. **1991** Mar 1; 114(5): 361-365.
- 76- Gümüşdiş G, Doğanavşargil E.** Klinik Romatoloji 1. Baskı 4. Bölüm Romatolojik Hastalıklarda inceleme Yöntemleri **1999**: 147-150.
- 77- Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Esperson K, Steffensen P, Tvede M.** Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit. Care Med*. **2006** Oct;34(10):2596-2602.
- 78- Sellar-Perez G, Herrera-Gutierrez ME, Lebron-Gallardo M, de Toro-Peinado I, Martin-Hita L, Porras-Ballesteros JA.** Serum c-reactive prote in as a marker of outcome and infection in critical care patients. *Med. Clin*. **2005** Dec 3; 125(20): 761-765.
- 79- Bonig H, Schneider DT, Sprock I, Lemburg P, Gobel U, Nurnberger E.** Sepsis and multiorgan failure: predictors of poor outcome after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. **2000** May; 25 suppl 2: 332-334.
- 80- Von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-sefat R, Pallua N.** Procalcitonin as a sepsis parameter in severe burn injures. *Burns*. **1998** Dec; 24(8): 745-750.

- 81- Mirjam christ-crain, Beat Müller.** Procalcitonin in bacteriel infections-hype, hope, more or less. Swiss Med. WKLY **2005**; 135: 451-460.
- 82- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Prret GY.** Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma:a systematic review and meta-analysis. Crit. Care Med. **2006** Jul; 34(7): 1996-2003.
- 83- Carrol ED, Newland P, Thomson AP, Heart CA.** Prognostic value of procalcitonin in children with meningococcal sepsis. Crit. Care Med. **2005** Jun; 33(1): 224-225.
- 84- Szakmany T, Marton S, Molnar Z.** Procalcitonin and PaO₂ /FiO₂ ratio as predictors of mortality in the early magy seb.**2002** Feb; 55(1): 16-23.
- 85- Nylen ES, Al Arifi A, Becker KL, Snider RH Jr, Alzeer A.** Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. Crit. Care Med. **1997** Aug; 25(8): 1362-1365.
- 86-Hama S, Kitaoka T, Shigenobu M, Watanabe A, Imura I, Seno H, Tominaga A, Arita K, Kurisu K.** Malnutrition and nonthyroidal illness syndrome after stroke. Metabolism clinical and experimental. Metabolism. **2005** Jun; 54(6): 699-704.
- 87- Leite HP, Fisberg M, de Carvalho WB, de Camargo Carvalho AC.** Serum albumin and clinical outcome in pediatric cardiac surgery. Nutrition. **2005** May; 21(5): 553-558.
- 88- Durward A, Mayer A, Skellett S, Taylor D, Hanna S, Tibby SM, Murdoch IA.** Hypoalbuminemia in critically ill children:incidence, prognosis, and influence on the anion gap. Arch. Dis. Child **2003** May; 88(5): 419-422.
- 89- Sivula M, Tallgren M, Petilla V.** Modified score for disseminated intravasküer koagulation in the critically ill. Intensive Care Med. **2005** sep; 31(9): 1209-1214.
- 90- Lee KH, Hui KP, Tan WC.** Trombocytopenia in sepsis: a predictor of mortality in the intensive care unit. Singapore Med. J. **1993** Jun; 34(3): 245-246.
- 91- Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M.** Prospective validation of the international society of thrombosis and haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit. Care Med. **2004** Dec; 32(12): 2416-2421.

- 92- Levraut J, Ichai C, Petit I, Ciebiaera JP, Perus Q, Grimaud O.** Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit. Care Med.* **2003** Mar; 31(3): 705-710.
- 93- Sapin V, Nicolet L, Aublet-Cuvelier B, Sangline F, Roszyk L, Dastugue B, Gazuy N, Detix P, Souweine B.** Rapid decrease in plasma D-lactate as an early potential predictor of diminished 28-day mortality in critically ill septic shock patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2006**; 44(4): 492-496.
- 94- Pal JD, Victorino GP, Twomey P, Liu TH, Bullard MK, Harken AH.** Admission serum lactate levels do not predict mortality in the acutely injured patient. *J. Trauma.* **2006** Mar; 60(3): 485-491.
- 95- Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC.** Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J. surg.* **2003** May; 185(5): 485-491.
- 96- McNelis J, Morini CP, Jurkiewicz A, Szmstein S, Simms HH, Ritter G, Nathan IM.** Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. *Am J. surg.* **2001** Nov; 182(5): 481-485.
- 97- Hatherill M, Sajjanher T, Tibby SM, Champion MP, Anderson D, Marsh MJ, Murdoch IA.** Serum lactate as a predictor of mortality after pediatric cardiac surgery. *Arch. Dis. Child.* **1997** Sep; 77(3): 235-238.
- 98- Duke TD, Butt W, South M.** Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. *Intensive Care Med.* **1997** Jun; 23(6): 684-692.
- 99- Fliers E, Guldenaar SEF, Wiersinga WM, Swaab DF.** Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1997**; 82: 4032-4036.
- 100- Melder B, Gorman CA.** Euthyroid sick syndrome on overview *Thyroid* **1997**; 7: 125-132.
- 101- Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM.** The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Best pract. Res. Clin. Endocrinol Metab.* **2001**; 15: 453-464.
- 102- Van den Berge G.** The neuroendocrine response to stress is a dynamic process. *Clin. Endocrinol Metab.* **2001**; 15: 405-419.
- 103- Felicetta JV.** Endocrine changes with critical illness. *Crit. Care Clin.* **1987**; 5: 855-869.

- 104- Yıldızdaş D, Önenli Mungan N, Yapıcıoğlu H, Topaloğlu A, Sertdemir Y, Yüksel B.** Thyroid hormone levels and their relationship to survival in children with bacterial sepsis and septic shock. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* **2004**; 17: 1435-1442.
- 105- Wiersingo WM. Nonthyroidal illness. In: Broverman LE, Utiger RD.** Werner and Ingbar's the thyroid 8th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, **2000**; 281-295.
- 106- Baue AE, Günther B, Hatrı W, Ackenheil M, Heberer G.** Altered hormonal activity in severely ill patients after injury or sepsis. *Arch. Surg.* **1984**; 119: 1125-1132.
- 107- Docter R, Krenning EP, de Jang M, Hennemann G.** The sick euthyroid syndrome; changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin. Endocrinol* **1993**; 39:499-519.
- 108- Stathatos N, Leveton C, Burman KD, Wort of sky L.** The controversy of the treatment of critically ill patients with thyroid hormone. *Best pract res clin. endocrinol metab.* **2001**; 15: 465-478.
- 109- Van den Berghe, G Stockmans.** Thyrotropin and prolactin release in prolonged critical illness; dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone secretagogues. *Clin. Endocrinol* **1997**; 47: 599-612.
- 110- De Groot LJ.** Dangerous dogmas in medicine; the non thyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* **1999**; 84: 151-164.
- 111- Ward LS, Maciel RM.** Predictive value of the measurement of iodothyronines in the prognosis of patients with severe nonthyroidal illness. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **1997** Apr-Jun; 43(2): 114-118.
- 112- Loh KC, Eng PC.** Prevalence and prognostic relevance of sick euthyroid syndrome in a medical intensive care unit. *Ann. Acad. Med. Singapore.* **1995** Nov; 24(6): 802-806.
- 113- Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, Braunstein GD** Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1987** Aug; 65(2): 315-320.
- 114- Anand NK, Chandro V, Sinha RS, Chellani H.** Evaluation of thyroid functions in critically ill infants. *Neuroendocrinology.* **1994** Aug; 60(2): 165-172.
- 115- Rothwell, Peter M, Lawler, Paul G.** Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit. Care Med.* **1995**; 23: 78-83.

- 116- Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG.** Thyrotropin concentration predicts outcome in critical illness. *Acta Endocrinol(copenh)* **1992** Jul; 127(1): 18-22.
- 117- Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, Le Grand BA, Lim CF, Tuxen DV, Topliss DJ, Stockigt JR.** Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1986** Apr; 62(4): 717-722.
- 118- Eskelinens, Souminen P, Vahlberg T, Lapponen M, Isoaho R, Kivela SL, Irjala K.** The effect of thyroid antibody positivity on reference intervals for thyroid stimulating hormone and free thyroxine in on aged population. *Clin. Chem Lab. Med.* **2005**; 43(12): 1380-1385.
- 119- Ruotolo G, Dattilo B, Gareri P, La Cava R, Talorico F, De Nardo F, Galosso S, Toncre D, Galosso S.** Evaluation of thyroid function in a group of over-eighty year-old people. *Minerva Med.* **2005** Dec; 96(6): 391-395.
- 120- Maqri F, Muzzoni B, Cravallo L, Fioravanti M, Busconi L, Camozzi D, Vignati G, Ferreri E.** Thyroid function in physiological aging andin centenarians; possible relationships with some nutritionel markers. *Metabolism* **2002** Jan; 51(1): 105-109.
- 121- Gou DY, Su W, Shao YC, Lu YL.** Euthyroid sick syndrome in trauma patients with severe inflammatory response syndrome. *Chin J. Traumatol* **2006** Apr; 9(2): 115-117.
- 122- Scoscra E, Baglioni S, Eslami A, Lervasi G, Monti S, Todisco T.** Low triiodothyronine state: a predictor of outcome in respiratory failure? Results of a clinical pilot study. *Eur. J. Endocrinol.* **2004** Nov; 151(5): 557-560.
- 123- Harmatz P, Heyman MB, Cunningham J, Lee PD, Styles L, Ouirolo K, Kopp-Hoolihan L, Ghiron J, Hintz RL, Vichinsky E.** Effects of red blood cell transfusion on resting energy expenditure in adolescents with sickle cell anemia. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* **1999** Aug; 29(2): 127-131.
- 124- Hults JM, Von Gaudoever JB, Visser TJ, Tibboel D, Joosten KF.** Hormone levels in children during the first week of ICU-admission: is there an effect of adequate feding? *Clin. Nutr.* **2006** Feb; 25(1): 154-162.
- 125- Hashimoto H, Igarashi N, Yachie A, Miyawaki T, Sato T.** The relationship between serum levels of interleukin-6 and thyroid hormone in children with acute respiratory infection. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **1998** May; 123(5): 560-567.

- 126- Girvent M, Maestio S, Hernandez R, Carajol I, Monne J, Sancho JJ, Gubern JM, Sitges-Serra A.** Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation. *Surgery* **1998** May; 123(5): 560-567.
- 127- Silberman H, Eisenberg D, Ryon J, Shofler R, Niland J, Kaptein E, Nicoloff J, Spencer C.** The relation of thyroid indices in the critically ill patient to prognosis and nutritional factors. *Surg. Gynecol. Obstet.* **1998** Mar; 166(3): 223-228.
- 128- Walfish PG, Oreggo H, Israel Y, Blake J, Kalant H.** Serum triiodothyronine and other clinical and laboratory indices of alcoholic liver disease. *Ann. intern Med.* **1979** Jul.; 91(1): 13-16.
- 129- Kayacetin E, Kisakol G, Kaya A.** Low serum total thyroxine and free triiodothyronine in patients with encephalopathy due to non alcoholic cirrhosis. *Swiss Med. Wkly.* **2003** APR 5; 133(13-14): 210-213.
- 130- Borzio M, Caldora R, Borzio F, Piopoli V, Rampini P, Ferrari C.** Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut.* **1983** Jul; 24(7): 631-636.

8.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Adnan Taş

Doğum Tarihi ve Yeri : 21/03/1978- Adana

Medeni Durumu : Bekar

Adres : Fatih mahallesi 73 sokak ev no:18 Seyhan/ADANA 01160

Telefon : 0-322-261 71 00 / 0 505 899 28 59/ 0 535 290 57 14

E.mail : dradnantas@gmail.com / dradnantas@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Diller : İngilizce