



Derleme

Ankara Med J, 2021;(4):687-700 // doi 10.5505/amj.2021.47542

NONTİROİDAL HASTALIK SENDROMU

NONTHYROIDAL ILLNESS SYNDROME

 **Buğra Durmuş¹**,  **Hüsniye Başer²**,  **Bekir Çakır²**

¹Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

Buğra Durmuş (e-posta: bugra_durmus@hotmail.com)

Geliş Tarihi: 09.07.2021 // Kabul Tarihi: 06.12.2021



Öz

Akut veya kronik hastalıklarda görülen tiroid hormon değişimlerinin her ne kadar patofizyolojisi net anlaşılmasa da vücudun metabolik olarak verdiği adaptif cevap olduğu yaklaşık son 50 yıldır bilinmektedir. Öte yandan primer altta yatan hastalığın prognozu ile ilgili çıkarımlar yaptırabileceği de birçok çalışmada gösterilmiştir. Nontiroidal hastalık olarak tanımlanan bu tiroid hormon değişim paterninin en bilinenleri düşük triiyodotironin (T3) ve artmış revers T3 (rT3) seviyeleridir. Birçok patogenetik mekanizmanın bu değişimlere yol açtığı düşünülse de en bilinenleri deiyodiniz aktivitesindeki, tirotropin (TSH) salgılanmasındaki ve serum taşıyıcı proteinlerinde ve/veya hücrel taşıyıcı reseptörlerindeki değişikliklerdir. Tiroid hormonlarındaki değişimler primer altta yatan hastalığın farklı evrelerinde değişkenlik gösterebilir. Ayrıca farklı klinik durum ya da patolojilerde tiroid hormonları farklı şekillerde etkilenerek ayırıcı tanı güçlüğüne neden olabilir. Klinikte kullanılan birçok ilacın da tiroid hormonlarını farklı düzeylerde ve yönlerde etkilediği bilinmektedir. Değerlendirme yapılırken mevcut durumlar göz önünde bulundurulmalı ve mümkünse serbest tiroksin (sT4) ile TSH başta olmak üzere tam tiroid hormon paneli görülmelidir. Tedavi gerekliliğine, laboratuvar bulguları yanında hastanın klinik prezentasyonu ve öyküsü de dikkate alınarak karar verilmelidir. Yapılan çok sayıda çalışmada rutin tiroid hormon replasmanı, olumlu veya olumsuz yönde net sonuç vermediğinden önerilmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Ötiroid hasta sendromu, patogenezi, ayırıcı tanı, tedavi, prognoz.

Abstract

Although the pathophysiology of thyroid hormone changes observed in acute or chronic diseases is not clearly understood, it has been known for about the last 50 years that the body has an adaptive metabolic response. On the other hand, it has also been shown in many studies that it can make inferences about the prognosis of the primary underlying disease. The most known of this thyroid hormone change pattern, defined as a non-thyroid disease, are low triiodothyronine (T3) and increased reverse T3 (rT3) levels. Although many pathogenetic mechanisms are thought to lead to these changes, the most known are changes in deiodinase activity, thyrotropin (TSH) secretion, and serum carrier proteins and/or cellular carrier receptors. Changes in thyroid hormones can vary at different stages of the primary underlying disease. In addition, in different clinical conditions or pathologies, thyroid hormones are affected in different ways, causing difficulty in the differential diagnosis. Many drugs used in the clinic are also known to affect thyroid hormones at different levels and directions. Current conditions should be taken into account when evaluating, and if possible, a full panel of thyroid hormones, especially TSH with free thyroxine (sT4), should be seen. The need for treatment should be decided by taking into account laboratory findings as well as the patient's clinical presentation and history. In many studies, routine thyroid hormone replacement is not recommended, as it does not give a positive or negative net result.

Keywords: Euthyroid sick syndrome, pathogenesis, differential diagnosis, treatment, prognosis.

Giriş

Nontiroidal hastalık (NTH); 1970'lerde, akut ya da kronik/kritik hastalığı olup tiroid hastalığı olmayanlarda tanımlanmıştır. Bu vakaların tiroid hormonlarındaki en yaygın değişiklikler düşük T3, normal veya hafif azalmış tirootropin (TSH) ve artmış revers T3 (rT3) seviyeleridir. Bu değişiklikler; "ötiroid hasta sendromu", "NTH", "hasta ötiroidi" veya "düşük T3 sendromu" olarak adlandırılmıştır.^{1,2}

Tiroid hormonlarındaki bu değişiklikler temelde üç sebebe bağlanmıştır: deiyodinaz aktivitesindeki, TSH salgılanmasındaki ve serum taşıyıcı proteinlerindeki ve/veya hücrel taşıyıcı reseptörlerindeki değişiklikler.³

Genel itibariyle, tiroid hormonlarındaki değişimlerin çoğunun, metabolizmanın azalmasına adaptasyonlar olduğu düşünülmektedir. Hastalıklarda tiroid hormon metabolizmasındaki değişikliklerin dokulardaki etkileri bilinmemekle birlikte ortak görüş; hastalığın akut evresinde yararlı olsa da, kritik ve uzun dönemde zararlı olabileceğidir.⁴

Patogenez

NTH'de tiroid hormon metabolizmasındaki değişimler Tablo-1'de özetlenmiştir.

Deiyodinazların etkileri: Tip 1 deiyodinaz (D1), tip 2 deiyodinaz (D2) ve tip 3 deiyodinaz (D3) olmak üzere üç tip deiyodinaz vardır. Bunlar, iyodürü tiroksin (T4) ve türevlerinden uzaklaştırarak aktive/inaktive eden selenoprotein yapısındadırlar.

D1; tiroide, karaciğerde, böbrekte ve hipofizde bulunur. Dış halka deiyodinasyon (ORD) aktivitesine sahiptir ve bu nedenle T4 ile T3'ün aktivasyonunu sağlar. Ayrıca sülfatlanmış T4 ve T3'e karşı iç halka deiyodinasyon (IRD) aktivitesine sahiptir. D1 aktivitesi, T3 tarafından düzenlenir, bu da hipertiroidizmde D1'in uyarılmasını ve hipotiroidizmde baskılanmasını sağlar.

D2; beyinde, tiroide, iskelet kasında ve hipofizde bulunur ve sadece ORD aktivitesine sahiptir. Böylece T4'ü T3'e ve rT3'ü 3,3'-diiodotironine (T2) dönüştürür. D2'nin T3'e katkıda bulunduğu ve özellikle beyin ile hipofizdeki T3 üretimi için gerekli olduğu düşünülmektedir.

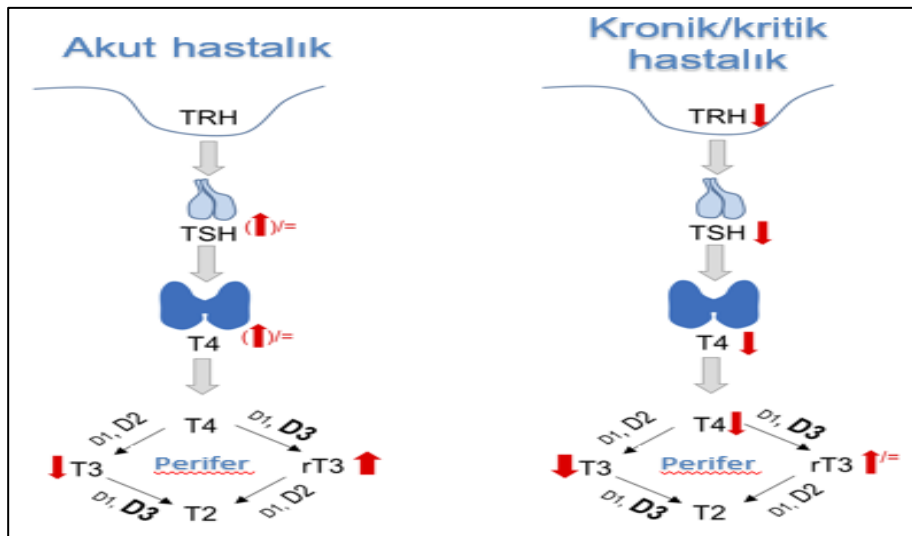
D3; beyinde, deride, çeşitli fetal dokularda, gebe uterusunda ve plasentada bulunur. Yalnızca IRD aktivitesine sahiptir ve tiroid hormonunun inaktivasyonunu sağlayarak T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünü tetikler.⁶

Tablo 1. NTH'nin patogenetik mekanizmaları^{3,5-8}

Patogenez	Olası mekanizma
Deiyodinazların etkileri	Azalmış D1 ve D2 ile artmış D3 aktivitesi
TSH salgılanmasındaki değişiklikler	Hipotalamopitüiter aksta TRH'ye bozulmuş TSH yanıtı Azalmış TRH ekspresyonu Hipotalamusta artmış D2 aktivitesi ve T3 biyoyararlanımı İlaçların TRH ve TSH üzerindeki supresif etkileri
Tiroid hormonlarının serum ve/veya hücrese taşıyıcılarındaki değişiklikler	TBG düzeyinde azalma MCT8 ekspresyon artışı
Nükleer tiroid hormon reseptörlerindeki değişiklikler	TR α 1/TR α 2 ekspresyon artışı TR ekspresyonu kronik hastalıkta artar, akut hastalıkta azalır
Sitokinlerin etkileri	IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α ve NF-kB aracılı tiroid hormon sentezinde azalma
İlaçların etkileri	Dopamin, steroidler, östrojenler, yüksek doz salisilatlar, fenitoin vs.
Selenyum eksikliği	D1, D2 ve D3 aktivitesinin sınırlanması

(D1: Tip1 deiyodinaz, D2: Tip2 deiyodinaz, D3: Tip3 deiyodinaz, TRH: Tirotropin uyarıcı hormon, TSH: Tirotropin, TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin, MCT8: Monokarboxylate transporter 8, TR: Tiroid hormon reseptörü)

NTH'de deiyodinazlara ilişkin veriler çelişkilidir. Genel görüş, hem hepatik/renal D1 aktivitesindeki hem de iskelet kası D2 aktivitesindeki azalmaya bağlı T4'ün T3'e dönüşümünün azaldığı ve hepatik/iskelet kası D3 aktivitesinin arttığı, bunların da T4'ten rT3'e ve T3'ten T2'ye dönüşümün artmasını sağladığı yönündedir.⁹⁻¹¹ Akut ve kronik veya kritik hastalıklarda görülen deiyodinaz ve tiroid hormon değişimleri şekil-1'de görülmektedir.



Şekil-1. Akut ve kronik/kritik hastalıklarda gözlenen değişiklikler. D1, D2 ve D3 sırasıyla iyodotironin deiyodinaz tip 1, tip 2 ve tip 3'tür.¹²

TSH salgılanmasındaki değişiklikler: Kritik hastalıklar, hipotalamopitüiter seviyelerde aksın downregulasyonuna ve tiroid hormonlarında azalmaya neden olurlar. Bu durum NTH'de, hipotalamik düzeyde azalmış tirootropin uyarıcı hormon (TRH) düzeylerinin gösterilmesiyle desteklenmiştir. Paraventriküler çekirdekte TRH mRNA ekspresyonu, plazma TSH ve T3'ün premortem düzeyleriyle korelasyon göstermiştir.^{2,13-15} TSH, hastalığın erken dönemlerinde normaldir. Ancak, çeşitli inhibitörlerin etkileriyle hastalık ilerledikçe düşebilir. Kritik hastalarda kullanılan ilaçlar da TSH'yi baskılayabilir. Kortikal merkezlerden inhibitör sinyaller, bozulmuş TRH metabolizması, pulsatil TSH'nin değişmesi ve gece TSH artışının küntleşmesi veya yokluğuna bağlı azalmış TRH, TSH'yi azaltabilir.³ Bu durumdan ötürü eksojen TRH'nin tedavi modalitesi olabileceği düşünülmüştür. Kritik hastalarda, TRH uygulamasının tiroid hormonlarını ve kardiyometabolik parametrelerin bazılarını düzelttiği görülmüştür.^{1,16}

Tiroid hormonlarının serum ve/veya hücrel taşıyıcılarındaki değişiklikler: T3 ve T4'ün %70-80'i, tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), kalanı ise transtiretin (TTR) ve albümine bağlıdır.¹⁷ Sağlıklı kişide, total T4 ve T3'ün yaklaşık %0,03'ü serbest formdadır. Sepsis veya koroner cerrahi gibi akut olaylarda bağlayıcı proteinler düşerek T4'ü düşürür. Ayrıca indoksil sülfat, serbest yağ asitleri, bilirubin gibi bağlanma inhibitörleri de gösterilmiştir.⁶

İntrasellüler T3 ve T4, yalnızca D1, D2 ve D3 aktivitesindeki değişimlere değil, hücreye tiroid hormonunun girişine de bağlıdır ve NTH'de bu giriş bozulmuştur. Tiroid hormonunun hücreye girişi bozulursa, deiyodinyasyon gerçekleşemez, bu da T3'ün azalmasına ve doku hipotiroidizmine yol açar.⁷ Tiroid hormonları, en önemlileri monokarboksilat taşıyıcı (MCT) ve organik anyon taşıyıcı polipeptit (OATP) olmak üzere özel taşıyıcılarla taşınırlar.^{18,19} OATP1C1, T4'ün kan-beyin bariyerinden geçişinde etkindir.²⁰ MCT8 kortikal bölgelerde ve hipotalamusta bulunur ve T4 ile T3'ü taşır, MCT10 ise sadece T3'ü taşır ve karaciğer, böbrek ve kasta lokalizedir.^{19,21} NTH'de başta MCT8 olmak üzere, tiroid hormon taşıyıcılarının arttığı düşünülmektedir.^{1,6}

Nükleer tiroid hormon reseptörlerindeki değişiklikler: Tiroid hormonu nükleer reseptörleri $\alpha 1/\alpha 2$ ve $\beta 1/\beta 2$ 'dir.^{7,22} Kronik hastalıkta bu reseptörlerin ekspresyonlarının arttığı, akut hastalıkta ise azaldığı bildirilmektedir.⁷

Sitokinlerin etkileri: Sitokinler, hormonların üretim yollarını değişik düzeylerde downregulasyona uğratarak T4 ile T3'ün baskılanmasına yol açabilirler.²³

İlaçların etkileri: Kritik hastalara sıkça uygulanan ilaçların tiroid hormonlarını değiştirebileceği bilinmektedir. Sık kullanılan ilaçların tiroid fonksiyonları üzerindeki etkilerinin özeti tablo-2'de görülmektedir.

Tablo 2. Sık kullanılan ilaçların tiroid hormon düzeylerine etkileri²⁴⁻²⁶

İlaç adı	TSH	sT4	sT3	Etki mekanizması
Steroidler*	Normal/ Düşük	Normal/ Düşük	Düşük	Periferik deiyodinasyon supresyonu, TRH'ye TSH yanıtının azalışı ve TSH supresyonu
Dopamin	Düşük	Düşük	Düşük	TRH'ye TSH yanıtının azalışı ve TSH supresyonu
Amiodaron**	Normal/ Yüksek	Yüksek	Normal/ Düşük	Tiroid hormon sentez artışı, periferik deiyodinasyon supresyonu, destrüktif tiroidit
Biotin	Düşük	Yüksek	Yüksek	İnterferens
Fenitoin	Normal	Düşük	Normal/ Düşük	Tiroid bağlayıcı proteine tiroid hormon bağlanmasının supresyonu, tiroid hormon metabolizması artışı, T4'ün hücre alımının artışı
Heparin	Normal	Yüksek	Yüksek	Tiroid bağlayıcı proteine tiroid hormon bağlanmasının supresyonu, T4'ün hücre alımının azalışı
Salisilat	Normal	Normal/ Düşük	Normal/ Düşük	Tiroid bağlayıcı proteine tiroid hormon bağlanmasının supresyonu
İyodürler***	Yüksek	Düşük	Düşük	Tiroid hormon sentez ve salınım azalışı
Lityum	Yüksek	Düşük	Düşük	Tiroid hormon salınım azalışı, tiroid glanda iyot girişinin azalışı

*Prednizon 20 mg/gün veya üstü eşdeğeri dozlarda tiroid fonksiyonları etkilenmesi beklenir.

**Kısa vadede (yaklaşık ilk 3 ay) hipotiroidi etkisi de olabilir.

***İyotlu radyokontrast ajanların genelde ilk birkaç ayda hipotiroidi etkisi beklenir, sonrasında hipertiroidi etkisi de olabilir. Bu ajanların periferik deiyodinasyon supresyonu etkileri de vardır.

(TSH: Tirotropin, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, TRH: Tirotropin uyarıcı hormon)

Selenyum eksikliği: Selenyum, az sayıda kanıta rağmen kritik hastalarda düşük saptandığından ve selenoenzim D1, D2 ve D3'ü sınırlayacağından, NTH patogeneğinde etkin olduğu düşünülmektedir.²⁷

Laboratuvar

Hospitalize veya kritik hastalarda, düşük/subnormal total T4, düşük T3 ve düşük/subnormal/normal TSH gibi santral hipotiroidizme benzer tiroid fonksiyonları görülebilir.²⁸ 504 hospitalize hastanın dahil edildiği bir çalışmada; hastaların yarısında tiroid fonksiyonları normal iken %24'ünde normal T3 ve yüksek rT3, %19'unda düşük T3 ve normal T4, %8'inde düşük T3 ve düşük T4 izlenmiş ve mortalite düşük T4 saptananlarda en yüksek (%30) bulunmuş. Ayrıca TSH genel olarak normal aralıkta iken özellikle düşük T4 düzeyleri olanlarda subnormal seviyeler saptanmış. Başka bir çalışmada ise, 247 yoğun bakım hastasının 97'sinde (%44.1), normal (%23.6) veya azalmış (%20.5) TSH ve azalmış serbest T3 (sT3), 24'ünde (%23.3) azalmış serbest T4 (sT4) düzeyleri izlenmiş.²⁹

Laboratuvar değerlendirmede bir diğer önemli nokta hormonların yarı ömürleri olup sırasıyla T4, T3 ve rT3 yarı ömürleri; 7, 1 ve 0.2 gündür.¹⁷

T3: NTH'de T3 genelde düşük saptanmakla birlikte tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken çok sık kullanılmasa da, düşük TSH'li hastalarda hipertiroidi ve NTH ayırımında yararlı olabilir. Düşük T3, akut dekompanse kalp yetmezliği olan yoğun bakım hastalarında hem tüm nedenlere bağlı hem de kardiyak ölümlerin bir prediktörü olarak tanımlanmıştır.³⁰

rT3: Serum rT3 NTH'si olanlarda, böbrek yetmezliği ve/veya bazı edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS gibi) olanlar dışında yüksek beklenir.³¹ Hafif hipotiroidizmi olanlarda rT3 normal veya hafif yüksek olabilir, bu da yararlılığını sınırlar.³² Klinikte rutin ölçüm endikasyonu yoktur.

T4: Total T4, tiroid bağlayıcı proteinlerde azalma, TSH'nin küntleşmesi ve T4 klerensinin nondeiyodinatif yollarının aktivasyonuna bağlı olarak NTH'de düşer. Buna karşın sT4 düzeyleri ise NTH'de genelde normalken, azalmış veya artmış da olabilir. Ayrıca T4, D1'in akut inhibisyonu veya tiroid bağlayıcı proteinlerin artışıyla erken fazlarda yükselebilir. Bu durum genelde yaşlılarda ve psikiyatrik bozukluğu olanlarda görülür. Hastalık süresi uzadıkça, T4 klerensinin nondeiyodinatif yolları etkinleşir ve T4 normale geriler.^{1,33}

TSH: NTH'de TSH subnormal veya normal görülebilir ve hastalar geçici santral hipotiroidik olabilirler.⁹ NTH'den iyileşenlerde, TSH'deki artışın T4'ün normalleşmesinden önce olduğu gösterilmiş. NTH'si olanlar, santral hipotiroidizmlilere benzer şekilde TSH'lerinde küntleşmiş bir gece artışına sahiptir, ancak genellikle TRH'ye normal TSH yanıtı vardır. Çalışmalarda, subnormal TSH'si (0,05-0,3 mU/L) olanların, primer hastalıkları iyileştikten sonra çoğunun ötiroid olduğu gösterilmiş; TSH'si 0,01 mU/L'nin altında olanların %75'inde hipertiroidizm gözlenmiştir.^{33,34} Altta yatan hastalığın iyileşme döneminde, TSH geçici olarak 20 mU/L'ye varabilecek şekilde yükselebilir. Bu hastalar, primer hastalıkları iyileştikten sonra tekrar değerlendirilmelidir. TSH>20 mU/L olanlarda ise genelde kalıcı hipotiroidizm gelişir.³⁵

NTH'de klinik evrelere göre tiroid hormon değişimleri ve olası mekanizmaları tablo-3 ve tablo-4'te ifade edilmiştir.

Tablo 3. NTH'de tiroid hormonlarının klinik evrelere göre değişimi³⁶⁻³⁸

Hastalık evresi	sT3	rT3	sT4	TSH
Hafif	Düşük	Yüksek	Normal/Hafif yüksek	Normal
Orta	Daha düşük	Daha yüksek	Normal	Normal/ subnormal
Ciddi	Çok daha düşük	Çok daha yüksek	Düşük	Düşük
İyileşme	Düşük	Yüksek	Normal/Hafif düşük	Yüksek
İyileşme sonrası	Normal	Normal	Normal	Normal

(TSH: Tirotropin, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, rT3: Revers triiyodotironin)

Tablo 4. NTH’de tiroid hormon değışimlerinin olası mekanizmaları⁹

Tiroid hormonlarının değışimleri	Olası mekanizmalar
Düşük sT3	Deiyodinaz aktivitesinin inaktivasyonu Malnütrisyon Serbest radikaller Hiperkortizolemi İlaçlar T4 doku alımının azalması Selenyum eksikliği Dolaşımda inhibitörlerin varlığı Sitokinler rT3 artması Bağlayıcı proteinlerin azalması TSH veya etkisinin azalması
Yüksek rT3	Klerensinin azalması Deiyodinaz aktivitesinin inaktivasyonu Doku alımının azalması
Yüksek sT4	Bağlayıcı proteinlerin artması Klerensinin azalması Doku alımının azalması
Düşük sT4	Bağlayıcı proteinlerin azalması Dolaşımda inhibitörlerin varlığı İlaçlar Klerensinin artması TSH veya etkisinin azalması
Düşük TSH	Stres hormonlarının artması İlaçlar Hipotalamik-pitüiter-tiroid aks disregülasyonu Glikozilasyon azalması
Yüksek TSH	İyileşme sonrası olası supresif faktörlerin düzelmesiyle geçici yükselme

(TSH: Tirotropin, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, rT3: Revers triiyodotironin)

Farklı Hastalıklarda ve Klinik Durumlarda Tiroid Fonksiyon Değişiklikleri ile Prognosa Etkisi

NTH’de tiroid fonksiyon değışiklikleri, hastalığın ciddiyetine göre değışir. Düşük T4; yoğun bakım hastalarında prognoz ile ilişkilidir. Serum T4 düşüklüğü, hormon eksikliğinin bir sonucu olmaktan çok muhtemelen kritik hastalarda çoklu sistem yetersizliğinin bir prediktörüdür.¹ Benzer olarak düşük T3; hospitalizasyon süresi, yoğun bakım başvurusu ve akut kalp yetmezliği olanlarda mekanik ventilasyon ihtiyacıyla ilişkilidir ve toplum kökenli pnömonisi olanlarda 30 günlük mortaliteyi öngördürmektedir.^{39,40} 280 hastanın dahil olduğu bir çalışmada yoğun bakımda 1 hafta beslenme açığını tolere edenlerde TSH, T4, T3 ve T3/rT3 daha düşük saptanmış. Daha düşük T3, daha yüksek T4 yoğun bakımdan erken taburculuğun daha yüksek oranda olması ile ilişkili iken T4’ün takipte daha da düşmesinin bu yararı sınırlayabildiği gözlenmiş. Bununla birlikte 35 kritik hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada yüksek kalori alımı malnütrisyonu göre, plazma T3/rT3 oranındaki düşüşü geçici olarak azaltmış.⁴¹⁻⁴³ Ataoğlu ve arkadaşlarının 3 yıllık takip süresi olan ve 1164 hastayı inceledikleri retrospektif kohortunda, hem düşük sT3 hem de yüksek sT4 düzeylerinin hospitalize NTH’li kronik hastalarda uzun dönem mortalite riskinin bağımsız göstergeleri olduğu sonucuna varılmış.⁴⁴ 14859 hastanın dahil edildiği geniş bir metaanalizde kardiyovasküler hastalıkları olanlarda NTH, tüm nedenlere bağlı

mortalite ve kardiyak mortalite riskinde artış ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiş.⁴⁵ Başka bir metaanalizde, 4593 hastadan oluşan 17 çalışma incelenmiş ve bu çalışmaların 11'i, düşük T3 ve normal T3 olan kronik böbrek yetmezlikli hastaların mortalitesini karşılaştırmış. Düşük T3 grubunda mortalite, normal T3 grubuna göre daha yüksek saptanmış ve düşük T3'ün, bu hastaların kısa vadeli prognozunda uzun vadeli prognozuna göre daha etkin olduğu sonucuna varılmış.⁴⁶ Başka bir çalışmada karaciğer yetmezliği olan 87 hasta incelenmiş ve sT3 kısa vadeli prognoz üzerine etkili saptanmış.⁴⁷ Türkiye'de yapılan bir çalışmada, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan stabil 83 hasta, akut alevlenmeleri olan 20 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü karşılaştırılmış, stabil hastalığı olanlarda TSH ve sT4 düzeylerinin sağlıklı gönüllülere benzer, sT3 düzeylerinin %25 daha düşük olduğu gözlenmiş. Akut alevlenmelerin sT3 düzeylerinde daha fazla ve TSH düzeylerinde daha az bir düşüşe neden olabileceği; hormonların klinik stabilizasyondan sonra bazal seviyelere dönebileceği saptanmış.⁴⁸ Yaşar ve arkadaşları, 120 tane akciğer kanserli hastayı incelemiş ve NTH'nin bu hastalarda kötü prognostik indeks olabileceğini gözlemlemişler.⁴⁹ Keşkek ve arkadaşlarının 423 obez ve obez olmayanlarda karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada, obezlerde NTH daha sık olarak saptanmış, bu da yağ dokusunun inflamasyon etkisine bağlanmış.⁵⁰ Tip 1 diyabetli ve diyabetik ketoasidoz tanılı 20 hastanın incelemesinde diyabetik ketoasidozun NTH'ye neden olduğu; tiroid hormonlarının asidozun şiddeti ile korele olarak etkilendiği saptanmış.⁵¹ Akut iskemik inme ile takip edilen 255 hastanın incelemesinde, başvuru seruma sT3 düzeylerinin düşüklüğü ile hastaların 1 yıllık mortalitesinin anlamlı ilişkide olduğu gözlenmiş.⁵² Hospitalize 54 yeni tip koronavirüs (COVID-19) hastasının değerlendirilmesinde; T3'ün, COVID-19'un erken döneminde prognostik bir belirteç olabileceği gözlenmiş.⁵³ Tablo-5'te farklı hastalıklarda tiroid fonksiyonlarının değişimleri görülmektedir.

NTH'si olan psikiyatri hastalarında, tiroid fonksiyon anormalliklerinin, altta yatan psikiyatrik bozukluk, madde kullanımı ve bazı psikiyatrik ilaçların uygulanması gibi faktörlere bağlı önemli ölçüde değişebileceği düşünülmektedir.⁵⁴ Tablo-6'da sık görülen psikiyatrik hastalıklarda beklenen tiroid fonksiyon değişimleri özetlenmiştir.

Değerlendirme, Yönetim ve Tedavi

Tiroid hastalığı açısından klinik şüphesi olmayanlarda tiroid fonksiyon bozukluğu saptandığında, primer hastalık remisyonu sonrasında tekrar sT4 ve TSH düzeyleri değerlendirilmelidir. Sadece TSH ölçümü yanıltıcı olabileceğinden değerlendirmede yetersizdir. Ayrıca santral hipotiroidizm ayırıcı tanısında; kortizol ölçümü ile diğer ön hipofiz hormonları yardımcı olabilir.

Tablo 5. Farklı hastalıklarda tiroid fonksiyonlarının değişimleri^{28,54}

Tanı	TSH	Total T3	sT3	rT3	Total T4	sT4	TBG
Açlık/ malnütrisyon	Normal/azalır	Azalır	Azalır	Artar	Normal/ azalır	Normal/ artar	
Gebelik	İlk trimesterde azalır	Normal/ artar	Normal		Normal/ artar	Normal/ ilk trimesterde artabilir/ son trimesterde azalabilir	Normal/ artar
Kalp hastalıkları	Normal/ azalır	Azalır	Normal/ Azalır	Normal/ artar	Normal/ azalır	Normal	
Böbrek hastalıkları	Normal/ azalır	Normal/ azalır	Normal/ azalır	Normal	Normal/ azalır/ artar	Normal/ azalır/ artar	Azalır
Karaciğer hastalıkları	Normal/ artar	Normal/ artar/ azalır	Normal/ artar/ azalır	Normal/ artar	Normal/ artar/ azalır	Normal/ azalır	Azalır
Akciğer hastalıkları	Normal	Normal	Azalır	Normal/ artar	Normal	Normal	
Diyabetes mellitus	Normal	Azalır	Azalır	Normal/ artar	Azalır	Normal/ artar	
Enfeksiyon/ Sepsis	Azalır	Azalır	Azalır		Azalır	Normal	
HIV/AIDS	Normal/ artar	Normal/ artar	Normal/ azalır	Normal/ azalır	Normal	Normal/ azalır	Normal/ artar

(TSH: Tirotropin, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, rT3: Revers triiyodotironin, TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin)

Tablo 6. Psikiyatrik hastalıklarda tiroid fonksiyon değişiklikleri⁵⁴

Tanı	TSH	Total T4	sT4	Total T3	sT3	TBG
Akut psikoz	Normal	Artar				
Hızlı döngülü bipolar bozukluk	Hafif artar	Hafif azalır				
Manik bozukluk		Artar	Artar			
Karışık affektif bozukluk	Artar					
Depresyon	Hafif artar/ azalır	Hafif artar/ azalır	Artar	Hafif artar/ azalır		
Posttravmatik stres bozukluğu		Hafif artar	Normal	Hafif artar	Normal	Hafif artar
Mevsimsel affektif bozukluk			Hafif azalır			
Alkol bağımlılığı		Azalır	Azalır	Azalır		
Nikotin bağımlılığı	Normal/ azalır			Hafif artar		Hafif artar
Yeme bozuklukları	Azalır	Normal/ azalır	Normal/ hafif artar	Azalır	Azalır	

(TSH: Tirotropin, sT4: Serbest tiroksin, sT3: Serbest triiyodotironin, TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin)

Levotiroksin replasmanının etkinliğine dair yeterli veri olmadığından, NTH'de rutin hormon replasmanı önerilmemektedir. Hipotiroidizm şüphesi olanlarda; TSH yükselme derecesi ve hastanın klinik durumu değerlendirilmelidir. TSH normalin üst sınırı ile 10 mU/L arasındaysa; 1-2 hafta içinde kontrol edilmelidir,

levotiroksin replasmanı bu aşamada düşünülmez. Bu hastaların çok azında primer hastalıkları iyileştikten sonra hipotiroidizm saptanır. TSH; 10 mU/L'nin üzerindeyse, sT4'e, klinik şüpheye ve NTH evresine bağlı olarak levotiroksin replasmanı uygun olabilir. Hipertiroidizmden şüphelenilenlerde (TSH genellikle <0.05 mU/L ve normal veya yüksek normal T4 ve/veya T3) iyileşme sonrasında değerlendirme planı ile antitiroid ilaç başlanması önerilebilir.³⁵

Sonuç olarak; NTH, hospitalize ve/veya kritik durumdaki birçok hastada yaygındır. Vücudun kendini belli durum ve patolojilere adaptasyonu olarak değerlendirilebilir. Patogenezin karmaşık olduğu düşünülmektedir. Hormonal değişimler ve düzeyleri hastalığın evrelerine göre farklılıklar göstermektedir. Hormonların düzeyleri altta yatan hastalığın prognozu ile de ilişkilidir. Tedavide ise akut ve belli sınırlardaki değişimlerin izlemi, kronik/progresif değişimlerin ise klinik takibe göre gerekirse tedavi edilmesi uygundur.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ve taahhüt ederler.

Kaynaklar

1. Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome. *Comprehensive Physiology*. 2016;6(2):1071-80 (doi:10.1002/cphy.c150017).
2. Fliers E, Bianco A, Langouche L, Boelen A. Endocrine and metabolic considerations in critically ill patients 4. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):816-25.
3. Farwell AP. Nonthyroidal illness syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2013;20(5):478-84.
4. de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol*. 2015;225(3):R67-81.
5. Pappa TA, Vagenakis AG, Alevizaki M. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. *European journal of clinical investigation*. 2011;41(2):212-20.
6. Mebis L, Van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Neth J Med*. 2009;67(10):332-40.
7. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: An update. *The Journal of endocrinology*. 2009;205(1):1-13.
8. Mebis L, Paletta D, Debaveye Y, et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *European journal of endocrinology*. 2009;161(2):243.
9. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(2):329-34.
10. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3, 3', 5'-triiodothyronine (rT3) and 3, 5, 3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4559-65.
11. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Critical care clinics*. 2006;22(1):57-86.
12. Langouche L, Jacobs A, Van den Berghe G. Nonthyroidal illness syndrome across the ages. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(12):2313-25.
13. Fekete C, Lechan RM. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: role of neuronal afferents and type 2 deiodinase. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2007;28(2-3):97-114.
14. Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocrine reviews*. 2011;32(5):670-93.

15. Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12):4032-6.
16. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(4):1311-23.
17. Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid hormones in critical illness. *Critical care clinics*. 2019;35(2):375-88.
18. Van Der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *Journal of molecular endocrinology*. 2010;44(1):1.
19. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Molecular endocrinology*. 2011;25(1):1-14.
20. Sugiyama D, Kusuhara H, Taniguchi H, et al. Functional characterization of rat brain-specific organic anion transporter (Oatp14) at the blood-brain barrier: high affinity transporter for thyroxine. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(44):43489-95.
21. Heuer H, Maier MK, Iden S, et al. The monocarboxylate transporter 8 linked to human psychomotor retardation is highly expressed in thyroid hormone-sensitive neuron populations. *Endocrinology*. 2005;146(4):1701-6.
22. Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2007;21(2):193-208.
23. Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S, Grasso L, Martino E. Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *European journal of endocrinology*. 1998;138(6):603-14.
24. Sarne D. Effects of the environment, chemicals and drugs on thyroid function. *Endotext [Internet]*. 2016.
25. Burch HB. Drug effects on the thyroid. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(8):749-61.
26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği(TEMED) Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Tiroid ve İlaçlar. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri) 2020:14-21.
27. Maehira F, Luyo GA, Miyagi I, et al. Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions. *Clinica chimica acta*. 2002;316(1-2):137-46.
28. Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:2157583 (doi:10.1155/2016/2157583).
29. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism*. 2007;56(2):239-44.

30. Chuang C-P, Jong Y-S, Wu C-Y, Lo H-M. Impact of triiodothyronine and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide on the long-term survival of critically ill patients with acute heart failure. *The American journal of cardiology*. 2014;113(5):845-50.
31. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocrine reviews*. 1996;17(1):45-63.
32. Burmeister LA. Reverse T3 does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome. *Thyroid*. 1995;5(6):435-41.
33. Spencer C, Eigen A, Shen D, et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clinical chemistry*. 1987;33(8):1391-6.
34. Franklyn J, Black E, Betteridge J, Sheppard M. Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;78(6):1368-71.
35. Douglas S Ross M. Thyroid function in nonthyroidal illness. [Internet]. 2021; https://www.uptodate.com/contents/thyroid-function-in-nonthyroidal-illness?search=nonthyroidal%20illnes&source=search_result&selectedTitle=1~25&usage_type=default&display_rank=1].
36. Sharma S, Agrawal P, Kabadi U, Griffin JE. Euthyroid Sick Syndrome. *Primary Care Reports*. 2008.
37. Sir RV, Dagdiya S, Badole S. Sick euthyroid syndrome. [Internet]. 2018; <https://www.slideshare.net/shibu989/sick-euthyroid-syndrome>].
38. McDermott MT. Non-thyroidal Illness Syndrome (Euthyroid Sick Syndrome). In: McDermott MT, ed. *Management of Patients with Pseudo-Endocrine Disorders: A Case-Based Pocket Guide*. Cham: Springer International Publishing; 2019:331-9.
39. Rothberger GD, Gadhvi S, Michelakis N, Kumar A, Calixte R, Shapiro LE. Usefulness of serum triiodothyronine (T3) to predict outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *The American journal of cardiology*. 2017;119(4):599-603.
40. Liu J, Wu X, Lu F, Zhao L, Shi L, Xu F. Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-8.
41. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(6):506-17.
42. Langouche L, Vander Perre S, Marques M, et al. Impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a randomized, controlled clinical study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(3):1006-13.
43. McKeever L, Peterson SJ, Lateef O, et al. Higher caloric exposure in critically ill patients transiently accelerates thyroid hormone activation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(2):523-33.

44. Ataoğlu HE, Ahbab S, Serez MK, et al. Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. *European journal of internal medicine*. 2018;57:91-5.
45. Wang B, Liu S, Li L, et al. Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2017;226:1-10.
46. Xiong H, Yan P, Huang Q, et al. A prognostic role for non-thyroidal illness syndrome in chronic renal failure: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2019;70:44-52.
47. Feng H-L, Li Q, Cao W-K, Yang J-M. Changes in thyroid function in patients with liver failure and their clinical significance: A clinical study of non-thyroidal illness syndrome in patients with liver failure. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2020;19(6):561-6.
48. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, Yilmaz M, Cildag O. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2007;101(7):1439-46.
49. Yasar ZA, Kirakli C, Yilmaz U, Ucar ZZ, Talay F. Can non-thyroid illness syndrome predict mortality in lung cancer patients? A prospective cohort study. *Hormones and Cancer*. 2014;5(4):240-6.
50. Keşkek ŞÖ, Kurşun Ö, Ortoğlu G, Bankir M, Tüzün Z, Saler T. Obesity without comorbidity may also lead to non-thyroidal illness syndrome. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. 2018;27(11):1515-20.
51. Rashidi H, Ghaderian SB, Latifi SM, Hoseini F. Impact of diabetic ketoacidosis on thyroid function tests in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017;11:S57-S9.
52. Taroza S, Rastenytė D, Podlipskytė A, Kazlauskas H, Mickuvienė N. Nonthyroidal illness syndrome in Ischaemic stroke patients is associated with increased mortality. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2020;128(12):811-8.
53. Schwarz Y, Percik R, Oberman B, Yaffe D, Zimlichman E, Tirosh A. Sick Euthyroid Syndrome on Presentation of Patients With COVID-19: A Potential Marker for Disease Severity. *Endocrine Practice*. 2021;27(2):101-9.
54. Dickerman AL, Barnhill JW. Abnormal thyroid function tests in psychiatric patients: a red herring? *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(2):127-33.