



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**BEYİN HASARI GELİŞEN HASTALARDA TİROİD
HORMON DÜZEY DEĞİŞİKLİKLERİ VE MORTALİTE
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Mehmet ÇALIK
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurcan DORUK**

MERSİN – 2015



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**BEYİN HASARI GELİŞEN HASTALARDA TİROİD
HORMON DÜZEY DEĞİŞİKLİKLERİ VE MORTALİTE
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Mehmet ÇALIK
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurcan DORUK**

MERSİN – 2015

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde son ana kadar desteğini, bilgi ve becerisini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Nurcan DORUK'a, önerileri ile beni yönlendiren jüri üyelerim Prof. Dr. Őebnem RUMELİ ATICI ve Prof. Dr. Őule AKIN'a teőekkür ederim.

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim boyunca, bilgi ve birikimini aktaran, desteğini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Őebnem ATICI olmak üzere, Prof. Dr. Ali Aydın ALTUNKAN, Prof. Dr. Tuğsan Egemen BİLGİN, Prof. Dr. Nurcan DORUK, Prof. Dr. Handan BİRBİÇER, Prof. Dr. Davud YAPICI, Yrd.Doç. Dr. Mustafa AZİZOğLU, Yrd.Doç. Dr. Aslınur SAGÜN ASLAN'a, Őu an eğitim ve öğretim vermeye başka bir kurumda devam eden Prof. Dr. Zeliha ÖZER'e teőekkür ve saygılarımla.

Asistanlığım süresince destek olan ve uzun bir zaman paylaştığım acı tatlı her anımda benimle beraber olan Dr. İsmail Hakkı BAKIR, Dr. Levent ÖZDEMİR ve Dr. Ender PARA nezdinde tüm asistan arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakımda görevli tekniker, hemőire, temizlik ve yardımcı personele teőekkür ederim.

Son olarak hayatımın her dönemimde sürekli yanımda olan ve yürüdüğüm her yola ışık tutan ÇALIK ailesinin tüm fertlerine -ki başta rahmetli dedem'e - ve ikinci ailem CESUR ailesine minnet, sevgi ve saygıyla. Tıp eğitimimin her anında yanımda olan güneşim, aydınlığım sevgili eşim Dr. Feyza ÇALIK'a ve bana armağan ettiği paőam Efe'ye ve süpriz gülüşüm Duru'ya iyi ki varsınız. Sonsuz teőekkürler ve minnetle...

Dr. Mehmet ÇALIK

İÇİNDEKİLER	Sayfa
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Travmatik Beyin Hasarı	9
Post Kardiyak Arrest Beyin Hasarı	13
Post Kardiyak Arrest Beyin Hasarı ve TBH Sonrası Sekonder Beyin Hasarında Patofizyolojik Mekanizmalar	15
Hipofiz Bezi ve Hipofiz Hormonları	19
Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Hipofizer Yetmezlik	20
Tiroid Bezi ve Tiroid Hormonları	21
Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Tiroid Hormonları	24
Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan Skorlama Sistemleri	26
GEREÇ VE YÖNTEM	33
BULGULAR	35
TARTIŞMA	50
SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	64
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	72
TABLolar DİZİNİ	74
ŞEKİLLER DİZİNİ	75

ÖZET

Tiroid hormonlarının beyin hasarı gelişmiş hastalarda seviyelerinin değiştiği bilinmektedir. Tiroid hormon seviyelerindeki değişimin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmekte ancak mortaliteye etkisi ile ilgili farklı yorumlar bulunmaktadır. Çalışmamızda travmatik beyin hasarı (TBH) ve kardiyopulmoner arrest sonrası hipoksik-iskemik beyin hasarı (PKA-BH) ile YBÜ'de takip ve tedavi edilen hastaların tiroid hormon düzeylerindeki değişimi ve mortalite üzerine etkisini araştırmayı planladık.

Çalışmada 2012-2015 yılları arasında TBH (n:25) veya PKA-BH (n:15) olan 40 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Hastaların, YBÜ'ye kabul anındaki (1.gün) ve takiplerinin dördüncü ve yedinci günündeki tiroid stimulan hormon (TSH), serbest triiodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4) seviyeleri karşılaştırıldı ve mortalite ile ilişkileri incelendi.

TBH'lı hastaların sT3, sT4 ölçümlerinde birinci güne kıyasla ardışık ölçümlerde azalma ($p<0,05$), TSH ölçümlerinde ise 7. günde artış gözlemlendi ($p<0,001$). İki grup arasındaki hormon değerleri karşılaştırıldığında sT3'ün 4. gün değerleri ($p:0,02$) ile sT4'ün 4. ve 7. gün değerleri TBH olan hastalarda PKA-BH olanlara göre anlamlı düşük bulundu ($p:0,01$, $p:0,03$). Ölen hastaların hormon düzeyleri her iki grupta da yaşayan hastalardan daha düşük düzeylerde olmasına karşın mortalite ile hormon seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak; TBH hastalarında hipofizer etkilenmenin olduğunu ancak PKA-BH olan hastalarda tiroid hormonlarının santral regülasyonunun bozulmadığını düşünmekteyiz. Çalışma gruplarımızdaki hasta sayılarının kısıtlı olmasının, mortalite ile ilişkiyi belirlememizde sınırlayıcı olduğu kanısındayız. Bu nedenle daha çok hasta ve daha geniş parametrelerle çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Beyin hasarı, Post Kardiyak Arrest Sendromu, Tiroid hormonları, Tiroid Dışı Hastalık Sendromu

ABSTRACT

Thyroid Hormone Level Alterations in Patients with Brain Injury and Their Effect on Mortality.

Thyroid hormone alterations are observed in the patients with brain injury. It's also known that thyroid hormone level changes are related with bad prognosis however there are different conclusions about their effects on mortality. In our study, we investigated thyroid hormone alterations and their effects on mortality in the patients who have been followed up and treated in intensive care unit (ICU) after traumatic brain injury (TBI) and hypoxic-ischemic brain injury following cardiopulmonary arrest (PCA-BI).

In our study, 40 patients who had TBI (n:25) or PCA-BI (n:15) between the years 2012-2015 were retrospectively explored and patients were divided into two groups. Thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3) and free thyroxine (fT4) levels on the admission, 4th and 7th days were compared and the effect of hormone alterations on mortality was explored.

The TBI patients fT3, fT4 levels were declined when compared with the first day respectively ($p < 0,05$) and a raise was observed in TSH on the 7th day ($p < 0,001$). When the hormone levels were compared between groups, 4th day fT3 levels ($p:0.02$) and 4th and 7th day fT4 levels of TBI patients were significantly lowered when compared with PCA-BI patients ($p:0,01$, $p:0,03$). Against that the hormone levels of patients who have died are lower than the patient who have survived in both groups, although statistically significant relationship between hormone levels and mortality couldn't be found.

In conclusion we think that, there is a hypofunctional effect in TBI patients but the central regulation of thyroid hormones are not effected in PCA-BI patients. We think that, the limited number of patients limited us to identify the relationship between hormone levels and mortality. Of this reason we think that more studies with wide parameters and large patient groups should be done.

Keywords: Brain Injury, Post Cardiac Arrest Syndrome, Thyroid Hormones, Non-Thyroidal Illness Syndrome.

GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin hasarı (BH), yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle ciddi bir sağlık problemi olarak önemini korumaktadır. Travmaya bağlı gelişebileceği gibi beyin kan akımının ve oksijen sunumunun bozulduğu serebrovasküler hastalıklarda, kardiyopulmoner arrest sonrasında ve metabolik hastalıklarda da gelişebilmektedir¹.

Fiziksel etkenlere bağlı olarak primer hücre hasarı gelişmekte, sekonder hasarlanmada ise beyin ödemi ve artan kafa içi basıncı gibi nedenlere bağlı olarak; beyin kan akımında azalma ve serebral oksijen perfüzyonunun bozulmasıyla hücre hasarının düzeyi artmaktadır². Gelişen sekonder hasarlanma hem travmatik hem de iskemik BH'da ortak patofizyolojik mekanizmalar içermektedir. Klinik durum kısa süreli senkop gibi minimal değişikliklerden koma, stupor, beyin ölümüne kadar değişen farklı bulgular gösterebilir¹.

Kardiyopulmoner arrest (KPA) sırasında serebral kan akımı (SKA) azaldığı için nöronal hasar gelişmektedir. Kardiyopulmoner resüsitasyona (KPR) olumlu yanıt veren hastalarda spontan serebral dolaşım sağlandıktan sonra ise sekonder hasar mekanizmaları devam etmektedir. Sonuçta uzamış KPR sonrası İskemik-Hipoksik BH gelişimi öngörülmektedir. Bu durum Post Kardiyak Arrest Sendromunun (PKAS) bir bileşeni olarak kabul edilmektedir³.

BH sonrası gelişen nöroendokrin değişiklikler 1918'de tanımlanmıştır⁴. Ritmik hormon düzeylerindeki değişiklikler, travmadan sonra ilk birkaç saat ya da gün içinde belirgin hale gelir ve akut hastalık boyunca devam edebilir⁵. Sekonder hipopitüatirizm tablosuna yönelik çalışmalar ise son yıllarda artış göstermektedir. Önceleri hipopitüatirizm tablosunun sadece erken dönem bir belirti olduğu düşünülmüş ise de son yıllarda yapılan uzun süreli çalışmalarda BH sonrası takip edilen hastalarda 5 yıl sonra hormon düzeylerinde anormallikler bildirilmiştir⁶.

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) farklı bir medikal sorundan dolayı tedavi gören kritik hasta tanımına uyan hastalarda da hormonal düzensizlikler geliştiği

bilinmektedir⁷. YBÜ'de yatan hastalarda tiroid hormonlarının düzeylerindeki değişikliklere çok sık rastlanmaktadır⁸. Genelde travmatik BH'na ve iskemik BH'a bağlı gelişen nöroendokrin değişikliklerle ilgili bir çok çalışma olmasına karşın, KPA sonrası gelişen BH'da nöroendokrin değişikliklere yönelik yapılmış az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışma ile travmatik ve/veya KPA bağlı BH tanısı konan hastalarda tiroid hormon seviyelerindeki değişiklikleri incelemeyi amaçladık.



GENEL BİLGİLER

Travmatik Beyin Hasarı (TBH)

Hukukta “travma” mekanik güce maruz kalma sonucu yaralanma olarak tanımlanmaktadır. Travmatik beyin hasarı, beynin fizyolojik sınırların üstünde bir yüke maruz kalması sonucu zedelenmesi olarak kabul edilebilir. TBH sonrasında geçici veya kalıcı kognitif bozukluklar, fonksiyonel yetersizlikler görülebilmektedir⁹. Kafa travmalarının siddetini belirlemek için Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılabilir (Tablo 1). Buna göre GKS’si 8 puanın altında olan hastalar ağır, 9-12 puan arasındakiler orta, 13-15 puan arasındakiler de hafif kafa travması olarak kabul edilir¹⁰.

Tablo 1. Glasgow Koma Skalası

Puan	Göz hareketleri	Sözel cevap	Motor Cevap
6			Emirlere uyar
5		Oryante	Ağrıyı lokalize eder
4	Spontan açık	Konfuze	Ağrı ile çeker (normal fleksör)
3	Sesli uyararla	Uygun olmayan	Anormal fleksör
2	Ağrılı uyararla	Anlamsız sesler	Ekstansör
1	Yok	Yok	Yok

Epidemiyoloji

Kafa travması önemli sağlık ve sosyoekonomik problemlere neden olmaktadır. TBH insidansı 100.000 kişide 180-250 arasındadır¹¹. Travmatik beyin hasarına bağlı ölüm oranı yılda 100.000 kişide 14-30 arasında değişmektedir¹². Kafa travmaları en çok 5 yaş ve altı çocuklarda, 15-24 yaş arası erişkinlerde ve 75 yaş ve üzeri yaşlılarda görülür. Erkeklerdeki sıklık oranı, kadınlardakinin yaklaşık üç katıdır¹⁰. Kafa travmalarının yaklaşık yarısının nedenini motorlu araç kazaları oluşturmaktayken, düşme en yaygın ikinci nedendir (%20-30) ve daha ziyade yaşlılar ve çocuklarda görülür. Geri kalan kısmını ise darp ve ateşli silah yaralanmaları oluşturmaktadır. Her 15 saniyede bir kafa travması ve 12 dakikada bir kafa travmasına bağlı ölüm görülmektedir¹³.

Tüm dünyada kafa travmalarının % 80-90'ı hafif kafa travması olarak atlatılmaktadır. Geriye kalan %10-20'lik kısmı ise orta ve ağır kafa travması oluşturur. ABD'de kafa travması geçiren 500.000 olgunun %10'u ağır (GKS \leq 8), olarak raporlanmıştır. Ağır kafa travması geçiren 50.000 hastanın yaklaşık üçte biri en iyi merkezlerde tedavi edilmelerine rağmen ölmüştür. Kurtulan hastaların büyük bir kısmında ise değişik seviyelerde nörolojik hasar görülmüştür¹⁴.

Patogenez

Travma anında fiziksel kuvvetlerin mekanik etkisiyle beyin dokusunun bütünlüğü bozulur. Nöronların ve beyin kan damarlarının çekim ve gerilmeye uğraması sonucunda hasarlanma meydana gelir. Travma sırasında oluşan bu hasara primer hasar denir ve geri dönüşümsüzdür. Primer beyin hasarı travma anında oluşan beyin kontüzyonu veya lacerasyonunu, diffüz aksonal hasarı, epidural kanama ve subdural kanamayı içerir.

Travma sonrası saatler ve günler içerisinde primer hasara cevap olarak gelişen fizyopatolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Hipoksi, inflamatuvar cevap, mikrosirkülasyonun bozulması ve nöronal metabolizmanın bozulmasını içeren bu durum sekonder hasar olarak tanımlanır². TBH ve KPA sonrası gelişen BH'daki sekonder mekanizmalar ortak komponentler içermektedir.

Primer Beyin Hasarı

Beyin kafa kemikleri içerisinde sabit bir alana sahiptir ve minimal bir hareket alanı vardır. Travma esnasında oluşan mekanik etki intrakraniyal basınç dalgası oluşturur. Fiziksel etki ise kafatası içerisinde rotasyon hareketleri meydana getirir. Akselasyon ve deselasyon olarak iletilen bu kuvvet değişiklikleri beyin dokusuna yansır. Dalga etkisi ve fiziksel güçlere maruziyet ile beyinde aksonal hasar, vasküler hasar ve kafa kemiklerinde hasar meydana gelir. Bu etkiler primer hasarın mekanizmasını oluşturur^{12,15}.

Epidural (Eksradural) hematomlar (EDH); %60 oranında orta meningeal arter kaynaklı kanamalardır. Genellikle kafa kemiklerinde kırıklar eşlik etmektedir. EDH'da klinik farklılık gösterebilir. Hastaların üçte biri komatöz başvururken, üçte birinde "lucid interval" vardır. Hasta başlangıçta uyanırken

hızla büyüyen epidural kitle nedeniyle komaya girebilir. Epidural hematomun hızlı boşaltılması sadece hayat kurtarmaz aynı zamanda derlenmenin hızlı olmasını sağlar¹⁶. Ağır TBH ile başvuran hastaların % 20'sinde mortalite ile sonuçlanan epidural hematomlar gözlenmiştir¹⁷.

Akut subdural hematomlar; köprü venlerin hasarından veya kortikal arterlerden kaynaklanmaktadır. Ağır TBH olan hastaların %24'ünde görülmekle beraber %50 oranında mortaliteye sahip olan fokal intrakraniyal lezyondur¹⁷. Hematomun hızlı boşaltılması bu lezyonlarda görülen yüksek mortalitenin azalmasına yardımcı olabilir.

Kontüzyonlar veya intraserebral hematomlar; Ağır TBH olgularının %10'unda izole olarak görülebilmektedir. Genellikle frontal ve temporal loblarda görülürler. Çoğu zaman subdural hematomla bir aradadırlar¹⁷.

Diffüz aksonal hasar; beyinde yaygın olarak görülen mikroskobik hasar ile klinik veren patolojik bir tanıdır. Travma esnasında mekanik etki ile oluşan aksonal hasar ile iletimin kopması olarak açıklanmaktadır. Altı saatten uzun süren travmatik koma hali diffüz aksonal hasar olarak isimlendirilmiştir¹⁸.

Sekonder Beyin Hasarı

Travmadan sonraki saatler veya günler içerisinde primer BH'na cevap olarak meydana gelen hipoksi/iskemi, beyin ödemi ve kafa içi basınç artışı ile klinik veren ardışık ve birbiri ile ilişkili fizyopatolojik değişiklikler sonucunda gelişen nöronal harabiyeti ifade eder^{2,19}.

Beyin ödemi

Beyin hasarını takiben gelişen ve özellikle travma sonrası sık görülen bir durumdur. Ozmotik dengenin bozulmasına bağlı olarak gelişen ekstravasküler ve intraselüler alanda sıvı birikimi ile karakterizedir. Sonuçta parankim kütlesi artmakta, hücreler arası integrasyon bozulmakta ve intrakraniyal basınç (İKB) artışı oluşmaktadır²⁰.

Klatzo beyin ödemi ikiye ayırmıştır;

a) Vazojenik ödem: Kan beyin bariyerinde (KBB) bulunan kapiller endotel permabilite artışı ile su, solid yapılar ve moleküler ağırlığı yüksek proteinler ekstraselüler alana birikmektedir. Hasarlı kan beyin bariyerinden gelen ödem sıvısı fokal hasarlanma alanından yayılır ve beyaz maddede toplanma eğilimi gösterir. Beyaz cevher öncelikli olarak etkilenir. Kitle etkisi yaratarak İKB artışı oluşturabilir.

b) Sitotoksik ödem: Toksik maddelerin salınımı ile hücre membran bütünlüğünün ve fonksiyonunun bozulması sonucunda hücre içi sıvı miktarı artışı olmaktadır. Kafa travmalarını takiben gelişen ödem bu vasıftadır²⁰. Sitotoksik ödemde özellikle astrositlerde ve gri cevherde sıvı artışı olur. Kitle etkisi oluşturmaz ve İKB artışı gözlenmemektedir.

Her iki ödem durumunda da serebral perfüzyon bozulmakta, fokal veya diffüz nöronal hasar oluşabilmektedir.

İntrakraniyal Basınç ve İKB Artışına Bağlı Beyin Hasarı

Beyin hasarında, özellikle TBH'da prognozu etkileyen faktörlerden biri de İKB'dir. Kafatası boşluğu sabit bir hacime sahiptir ve değiştirilemez, buna "Monro-Kellie Doktrini" denir²¹. Kafa içi hacmini beyin dokusu (%80), beyin omurilik sıvısı (%10) ve serebral kan hacmi (%10) oluşturur. Bu kompartımanların birinde artma olduğunda diğer kompartımanlardan bir ya da birkaçında azalma olmaktadır. Bu kompanzasyon yeterliliğini kaybettiğinde İKB artışı olur. İKB'nin normal değerleri infantlarda 5-6 mmHg, küçük çocuklarda 3-7 mmHg, erişkinlerde 10-15 mmHg ve altındaki değerler olarak kabul edilmektedir. Erişkinlerde 20 mmHg'nin üzeri artmış İKB olarak değerlendirilmektedir²².

İKB'nin kompanzasyonunda serebral kan hacmi ve beyin omurilik sıvısı (BOS) anahtar rol oynamaktadır. Tampon görevinde önce kan daha sonra BOS hacmi azaltılmaya çalışılır. Serebral kan hacmi venöz kan çıkışı artırılarak ya da serebral kan akımı azaltılarak denge sağlanmaya çalışılır²². Normal İKB öksürme ve ıkınmayla kısa süreli artmaktadır.

Kafa travmalarından sonra gelişen İKB artışı kafa travmasına bağlı mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. TBH'lı hastaların yarısından fazlasında hospitalizasyonlarının bir döneminde İKB 20 mmHg ve üzerindeki değerlere yükselmektedir²³. İlk ölçülen İKB değeri 40 mmHg ve üzerinde olan hastalarda mortalite %69 olarak bildirilmiştir²⁴.

Beyin dokusunun fonksiyonlarını yerine getirmesi için oksijen ve glukoz gibi gerekli metabolitler SKA ile sağlanmaktadır. SKA birçok faktör tarafından kontrol edilmektedir. Otoregülasyon, serebral metabolizma, metabolik ve nöronal faktörler bunlardan birkaçıdır. Otoregülasyonda SKA'yı oluşturan komponentler serebral perfüzyon basıncı (SPB) ve serebral vasküler dirençtir (SVD). İKB, serebral perfüzyon basıncının bir komponenti olup SKA'yı belirlemede rol oynamaktadır.

SKA= SPB / SVD olarak formüle edilirken,

SPB= Ortalama Arteriyel Basınç - (İKB + Serebral Venöz Basınç) olarak ölçülebilmektedir.

Bu durumda İKB artışı, SKA'yı azaltarak serebral dolaşımı bozmakta ve beyin hasarının artmasına neden olmaktadır^{22,24}. Bu nedenle TBH olan hastalarda İKB'yi azaltmayı amaçlayan tedaviler uygulanmaktadır.

Kardiyopulmoner Arrest Sonrası Beyin Hasarı

KPA solunumsal aktivitenin ve kalp pompa fonksiyonunun durmasıdır. Amerika'da her yıl 500.000'den fazla KPA gelişmektedir²⁵. KPA en sık 45-75 yaş arasında hastalarda görülmektedir. KPR yapılarak spontan dolaşımın sağlandığı olguların, %70'i erken dönemde kaybedilmektedir²⁶. KPA dört ayrı ritimle görülür.

- a) Ventriküler Fibrilasyon (VF)
- b) Nabızsız Ventriküler Taşikardi (nVT)
- c) Asistoli
- d) Nabızsız Elektriksel Aktivite (NEA)

Hastane dışı KPA geçiren hastalarda taburcu olabilme oranı %8,4-10,7 arasında iken başlangıç ritminin VF/nVT olan hastane dışı KPA hastalarında bu oran daha yüksektir (%17-21)²⁶. Hastane içi KPA olgularında ise taburculuk oranı ortalama %18, başlangıç ritmi VF/nVT olan hastalarda ise daha yüksektir (%36)²⁷. KPR uygulamalarında son yıllarda yapılan güncel değişiklikler ve modern uygulamalar ile resüsitasyon sonrası sağ kalım artmıştır. Orta ve uzun dönem sağkalımı ise PKAS'ın bir parçası olan beyin hasarı belirlemektedir²⁶.

KPA sonrası beş yıllık sağkalımın incelendiği bir çalışmada, mortalite %57 olarak saptanmıştır. Ölüm nedenleri kardiyak, nörolojik ve çoklu organ yetmezlikleri olarak incelenmiştir. Ölümlerin %68'inin post kardiyak arrest hipoksik-iskemik beyin hasarına (PKA-BH) bağlı nörolojik problemler olarak belirtilmiştir²⁹. Avrupa Resüsitasyon Derneğinin (ERC) 2007'de sunulan verilerinde, hastane içi mortalite %48 olarak bulunmuş ve ölüm nedenlerinin; %35'ini PKA-BH, yaklaşık %35'ini de kardiyak problemler oluşturmuştur³⁰. PKA-BH'nin mortalite ve morbidite üzerinde ana etken olması nedeniyle KPA sonrasında önem taşımaktadır.

PKAS'te nörolojik hasarın şiddeti; KPR'ye başlama zamanına, süresine, serebral iskeminin şiddetine ve komorbid hastalıklara bağlıdır. Gelişen serebral iskemi heterojendir, serebral oksijen metabolizma hızı (SMR-O₂) fazla olan bölgeler ve SKA'nın göreceli olarak daha az olduğu bölgeler iskemiden daha fazla etkilenmektedir. Serebral korteks büyük projeksiyon nöronları, serebellar purkinje hücreleri ve hipokampüsün CA-1 bölgesi iskemiye en hassas bölgelerdir³¹. Serebral hasarın olduğu bölge ile nörolojik klinik bulgular değişiklik gösterebilir. Talamokortikal korteks ve bilateral yaygın kortikal alanlarda hasar meydana gelmişse bilinç bozukluğu görülmesi kaçınılmazdır. Bazal gangliyonlar iskemiye hassas diğer bölgelerdir ve bu bölgelerin sıklıkla etkilenmesine bağlı olarak hareket ve koordinasyon bozuklukları sık görülen klinik bulgulardır³².

Post Kardiyak Arrest Beyin Hasarında Serebral Fizyolojik Değişimler

KPR uygulanırken beyin dokusu iskemi ve hipoksi ile etkilenir ve çoğu kez bu iki durum birlikte³³. Beyin dokusu SKA olmamasını yani dolaşım arrestini kısa süre tolere edebilir. KPA'dan 20 saniye sonra beyin oksijen deposu tükenir, elektroensefalografi'de (EEG) izoelektirik aktivite izlenir ve hastalar bilincini kaybeder³⁴. Manyetik Rezonans (MR) Spektroskopi ile yapılan çalışmalarda beyin glikoz, fosfokreatinin ve adenosin trifosfat (ATP) depoları genellikle 2 ile 4 dakika içerisinde (en fazla beş dakika) tükenir³⁵.

KPR sonrası spontan dolaşımın geri döndüğü hastalarda erken dönemde SKA ve SMR-O₂ artış gösterir. Kısa süren bu dönemi (15-30 dakika arasında) hipoperfüzyon izler ve SKA ile SMR-O₂ azalır. SKA ilk 12 saat bazal değerlerin yarısının altına kadar inmiştir¹. Bu dönemde serebral otoregülasyon eğrisi sağa kaymaktadır ve serebral koruma için KPR sonrası hedef kan basıncını belirlemede rol oynar³⁶.

PKA-BH'da gelişen nekrozun ana bileşeni aslında iskemidir. Hipoksinin tek başına olması belirgin bir serebral nekroz oluşturmamaktadır³⁷. Hipoksi durumunda SKA artış gösterir böylece ortamda oluşan metabolik artıklar uzaklaştırılabilmekte ve sekonder hasarlanma önlenmektedir³⁸. Hipoksi esnasında oluşan sinaptik disfonksiyon ve GABAerjik yetmezlik geri dönüşümlüdür³⁹. Dolaşımın durmadığı sadece solunumsal arrestin olduğu klinik durumların prognozunun daha iyi olduğu bilinmektedir³⁷.

Post Kardiyak Arrest Beyin Hasarı ve TBH Sonrası Sekonder Beyin Hasarında Patofizyolojik Mekanizmalar

PKA BH'da ve TBH sonrası ortaya çıkan iskemik/hipoksik durum ile karakterize olan sekonder hasar, nöronal ölümle sonuçlanan patofizyolojik bir döngüyü harekete geçirir. Bu mekanizmalarda ortak noktalardan biri eksitatör nörotransmitterlerin salınımı, voltaj bağımlı sodyum (Na⁺) ve kalsiyum (Ca⁺²) kanallarının aktive olmasıdır. Kalsiyum lipid peroksidaz, proteaz ve fosfolipaz gibi enzimlerin aktivasyonu ile hücre içinde serbest yağ asitleri ve serbest radikallerin (SR) artışı meydana gelir^{40,41}. Oluşan metabolitler sonucunda hücre

duvar yapıları bozulur ve programlı hücre ölümü (apoptozis) gelişir⁴¹. PKA hastalarda iskemiden en çok etkilenen nöronlarda nekroz gözlenmekte, iskeminin daha az etkilediği bölgelerde ise apoptozis görülmektedir³³. Glutamat, erken dönemde nekroz oluşumuna neden olurken, iyileşme sürecindeki daha az hasarlanmış hücrelerde ise enzimatik reaksiyonlar ile apoptozis başlatmaktadır⁴².

İskemi sonrasında cevaben gelişen inflamasyon BH'daki diğer etkindir. Beyin dokusuna gelerek aktifleşen inflamatuvar hücreler ve iskemik hücrelerden salınan İnterlökin-1 (IL-1) ve Tümör Nekrozis Faktör - alfa (TNF α) gibi sitokinler serebral vasküler yatakta endotel hasarı oluşturur. Sonuçta KBB bozulur ve beyin ödemi gelişir ya da mevcut beyin ödeminde artış gözlenir^{40,41}.

Gelişen BH'da ödem, iskemi, nekroz, İKB artışı ve serebral perfüzyonun azalması mevcut iken, hücresel seviyede ise; hücre membran bütünlüğünün bozulması, SR oluşumu, glutamat gibi eksitatuvar amino asitlerin salınımı ve intraselüler Ca⁺² artması görülebilir⁴¹.

Eksitator Aminoasitler

Fizyopatolojik zincir reaksiyonu ilk tetikleyen eksitator amino asit salınımı olduğu düşünülmektedir ve eksitotoksik hasar olarak tariflenmektedir. Glutamat predominant eksitator nörotransmitterdir ve son yıllarda üzerinde en çok çalışma yapılmış amino asittir. Glutamat'ın üç tip inotropik reseptörü vardır; N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör kompleksi, AMPA (α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate) reseptörleri, G protein bağlı metabotropik kalsiyum ve sodyum iyonlarının geçişini sağlayan iyon kanalıdır⁴⁵. Glutamat salınımının artışı ve geri emiliminde bozulma ile eksitotoksik etki tetiklenir. NMDA ve AMPA reseptörlerinin aktivasyonu ile Ca⁺² ve Na⁺ kanalları açılarak hücre içi Ca⁺² miktarında artış olur. Aynı zamanda interstisyel alanda artan potasyum ile hücre depolarize hale gelmiş olup hücre içine Na⁺ girişini artırır. Na⁺ beraberinde suyu alarak hücre içine girdiği için hücre su ile şişer ve sitotoksik ödem gelişir. Artmış Ca⁺² ile nöronlarda proteaz, kinaz, fosfolipaz ve nitrik oksit sentaz gibi enzimler aktive olur. Hücre içinde gelişen bu değişimler sonucunda hücresel asidoz, lipoliz ve serbest yağ asitleri oluşurken, SR artması ve/veya

ortamdan uzaklaştırılmaması ile sonuçta nöron ölümüne kadar giden çoğu enzimatik reaksiyonlar başlamış olur^{40,41}.

Serbest Radikaller

BH'nın bir çok mekanizmasında SR'lerin oluşturduğu reaksiyonlar rol oynamaktadır. İskeminin ilk anından itibaren etkileri başlamışken, reperfüzyonun oluşması ile SR oluşumu ve etkileri artmaktadır⁴⁰. SR kendilerini aktif hale getiren, dış yörüngelerinde çiftleşmemiş elektron taşıyan atom veya moleküllerdir. En çok çalışılmış SR'ler süperoksit (O^{2-}), hidroksil (OH^{\cdot}) ve nitrik oksittir (NO).

SR, endotel hücrelerinde etki göstererek KBB'nin bozulmasına ve bunun sonucunda vazojenik ve sitotoksik ödeme neden olurlar. DNA hasarı ve membran lipid oksidasyonuna yol açan süperoksit, peroksit ve peroksinitrit serbest radikalleri apoptozu başlatma potansiyeline sahiptirler⁴⁰.

Nitrik oksit, endotel kökenli bir ajandır. Nitrik oksit sentetaz enzimi ile sentezlenir. İskemi gibi olaylarda bu enzimin alt tipi olan indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) ile meydana gelir¹. Reperfüzyondan sonra iskemik ortamda varolan O^{2-} ile NO'un tepkiye girmesi ile daha toksik bir molekül olan peroksinitrit ortaya çıkar ve KBB hasarlanmasında büyük rol oynar⁴⁶.

Beyin dokusu SR'lerin oluşturduğu hasara daha yatkındır. SR oluşumunu tetikleyen demir iyonu açısından beyin zengin bir dokudur. Aynı zamanda gri ve beyaz cevherde yüksek oranda askorbik asit bulunur. Tek başına antioksidan etkisi olan askorbik asit, travma ve iskemi sonucunda damar dışına çıkan demir ve bakır iyonları ile reaksiyona girerek SR oluşumunu artırır. SR'ye karşı koruyucu olan süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz aktivitesi ise sınırlı olması nedeniyle hasara yatkınlık artmaktadır⁴⁰.

Apoptoz

Apoptoz, ilk olarak 1972 yılında tanımlanmıştır, programlanmış hücre ölümü olarak tarif edilmektedir⁴⁷. Embriyolojik gelişim, organogenez, hücre differansiasyonu sırasında fizyolojik olarak gerçekleşirken, çeşitli doku hasarlanmalarından sonra ise patolojik olarak gözlenebilir. Travma ve iskemi

sonrası gelişen enzimatik aktiviteler, lipid peroksidasyonu, SR aktivitesi ile DNA hasarı gelişmekte ve apoptoz tetiklenmektedir⁴⁰. Apoptozda en önemli değişiklik nükleusda gerçekleşir; kromatinin kondansasyonu ile nükleus büzüşür ve bunu nükleus membranının kaybı ve nükleer materyalin parçalanması izler⁴⁸. Nekroz ve apoptoz BH'da görülen iki hücre ölümü şeklidir. Apoptoz daha çok nekrotik dokuların etrafındaki hasarlanmış bölgelerde gözlenmekte, reperfüzyonun başlaması ile mikrodolaşımın durduğu bölgelerde de izlenmektedir⁴⁹.

Reperfüzyon Hasarı

Nöronal dokuda iskemi sona erdikten sonra dolaşımın tekrar başlaması (reperfüzyon) ile bazı klinik durumların daha kötüye gittiği gözlenlenmiştir. Bu durum reperfüzyon hasarı olarak tanımlanmış ve son yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır. İskemi ile reperfüzyon arasında geçen süre bu hasar tipinde kilit rol oynamaktadır ve nöronal doku için bu süre oldukça kısadır^{46,50}. Reperfüzyon hasarında; SR oluşumu, inflamatuvar hücrelerin göçü ve sitokin salınımı suçlanmaktadır. Böylece hasarlanma sürecinde bir artış olmaktadır. Reperfüzyon sonrası özellikle hipokampüsün CA1 bölgesinde endoplazmik retikulum içinde "katlanmamış protein yanıtı" (unfolded protein response) olarak bilinen sistem aktive olarak apoptozu artırdığı vurgulanmaktadır⁵⁰.

" No-Reflow" Fenomeni

BH'de perfüzyon düzeldiği halde bazı bölgelerde kan akımı olmamakta ya da yetersiz kalmaktadır. " No-reflow" fenomeni olarak bilinen bu durumda; ana arterde dolaşım sağlansa bile mikrodamarlar düzeyinde dolaşım sağlanamamaktadır. Bu fenomende mikrodamarlarda meydana gelen endotel ödemi, lökosit ve eritrositlerin agregasyonu ile blok oluşmakta ve doku hipoperfüzyonu devam etmektedir. Sonuçta tekrar bir SR oluşumu meydana gelmekte ve dokudan uzaklaştırılmayan bu toksik maddeler ile hasar derinleşmektedir. Özellikle mitokondrilerde hasar ve disfonksiyon görülmektedir⁵¹.

Hipofiz Bezi ve Hipofiz Hormonları

Hipofiz, beyin tabanında sfenoid kemiğin üst yüzeyindeki sella tursikada bulunan endokrin fonksiyonları olan bir bezdir. Hipofiziyal stalk ya da infundibulum olarak bilinen bir yapı ile hipotalamusa bağlıdır. Pars intermedia ile ön hipofiz ve arka hipofiz olarak iki loba ayrılır. Ön lob, hipofiz bezinin %80'ini oluşturur ve Rathke kesesinden köken alırken, arka lob hipotalamusun bir uzantısı olan nöronal bir dokudur⁵².

Ön hipofiz boyutuna göre en çok damara sahip olan dokudur. Arteriyel kanlanması karotis internanın dalları olan süperiyor ve inferiyor hipofiziyal arterler ile olur. Süperiyor hipofiziyal arter sayısı birden fazla iken inferiyor hipofiziyal arter bir adettir. Hipofiziyal arterler karmaşık bir kapiller ağ oluşturarak ön hipofize giren portal bir sistem oluşturur ve bez içindeki sinüzoid yapılara boşalır. Venöz drenaj ise tüm sinüzoidlerin boşaldığı hipofiziyal ven ile kavernöz sinüs ve inferior petrozal sinüslere oradan da sistemik dolaşıma olur⁵³.

Ön hipofizde yedi adet hormon sentezlenir;

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH): Adrenal korteksten glukokortikoidlerin sekresyonunu stimüle eder. Androjen ve mineralkortikoid sekresyonu üzerinde az bir etkiye sahiptir.

Büyüme Hormonu (GH): Protein sentezini ve yağ metabolizmasını artırır ve karbonhidrat metabolizmasını ise azaltır. GH, etkisini çeşitli dokularda GH'ye tepki olarak üretilen insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aracılığıyla dolaylı bir biçimde yerine getirir.

Lüteinize Edici Hormon (LH) ve Folikül Uyarıcı Hormon (FSH): Gonadların ve üreme fonksiyonunun büyümesini ve gelişmesini kontrol eder. Kadınlarda FSH foliküler gelişimden sorumludur, LH ise ovülasyonu başlatır. Erkeklerde FSH, sperm oluşumuna katkıda bulunur, LH ise "leyding" hücrelerinin ürettiği testosteronu kontrol eder.

Tiroid stimüle edici hormon (TSH): Tiroid bezindeki Tiroksin (T4) ve Triiyodotronin (T3) sekresyonunu uyandır.

Prolaktin: Hamilelik sırasında meme gelişimini sağlar ve laktasyonu uyarır.

Melanosit Stimüle Edici Hormon (MSH): Melanositleri uyararak pigmentasyonu artırır.

Posterior hipofiz hormonları, hipotalamusta sentezlenen ve nörofizin adlı taşıyıcı proteinler halinde sinir uçlarında depolanan iki hormondur.

Arginin Vazopresin: Hipotalamusun supraoptik çekirdeğinde sentezlenirler. Antidiüretik hormon olarak da bilinir. Böbrekler üzerinde etki göstererek yeniden su emilimini artırır, böylece kan volümünü ve serum ozmolaritesini kontrol eder.

Oksitosin: Paraventriküler çekirdekte sentezlenir. Uterusun düz kasları ve meme bezleri üzerinde etkilidir. Bu hormon fetüsün doğumuna ve emzirme sırasında süt salınımına yardım eder⁵³.

Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Hipofizer Yetmezlik

TBH sonrası hipofizer yetmezlik (TSHY) ilk olarak 1918 yılında Cyran tarafından tanımlanmıştır. Travmanın birincil etkileri ile olabileceği gibi serebral hipoksi, hipotansiyon, İKB artışı gibi sekonder hasar mekanizmaları ile de hipofiz bezi fonksiyonları bozulmaktadır⁵⁴. Hipofizer yetmezlik travmanın akut fazında izlenebildiği gibi travmadan yıllar sonra bile kaydedilmiştir.

Hipofiz bezinin hasarlanmasında damarsal yaralanmalar veya kan akımının bozulması daha sık rol oynamaktadır. Direkt hipofizer damarların yaralanması olabileceği gibi hipofiz bezi çevresinde olan kanamalarda hipofiz bezinin kanlanmasını ya da bası etkisi ile beslenmesini bozabilir. Özellikle hipofiziyal stalk boyunca devam eden portal sistemdeki kan akımı hasarlanmada belirleyici etken olmaktadır. Hem beyin ödemi, hem de hipofizer ödem geliştiğinde bu portal sistemdeki kan akımı bozulmaktadır⁵⁵⁻⁵⁸.

Kafa travmasından hemen sonra ölen hastaların otopsi çalışmasında ön hipofizde (%21), arka hipofizde (%22) ve hipofiz sapında (%16) hemoraji ya da nekroz gözlenmiştir. Perihipofizer damarlarda hasarlanma ise 1/3 hastada

görülmüştür. Ayrıca hipotalamusta nekroz ve hemorajiler de kaydedilmiştir⁵⁵⁻⁵⁸. Ritmik hormon düzeylerindeki değişiklikler, travmadan sonra ilk birkaç saat ya da gün içinde belirgin hale gelir ve akut kritik hastalık boyunca devam edebilir.

TBH sonrasındaki hastalarda hipofiz fonksiyonlarına iki açıdan bakmak gerekmektedir çünkü travmanın akut dönemindeki değişiklikler ile TBH olup iyileşen hastalardaki hormonal cevap farklılık göstermektedir. Travmanın akut döneminde GH, ACTH ve Prolaktin seviyelerinde artış izlenirken FSH, LH ve TSH seviyelerinde ya düşüş gözlenmiş ya da değişiklik izlenmemiştir. Travmadan hemen sonra gelişen bu değişiklikler akut stres yanıtına, BH'nın şiddetine ve medikal tedavinin etkilerine bağlı olarak görülebilmektedir. Bondanelli ve ark. yaptıkları literatür araştırmasında TSHY'nin araştırıldığı beş büyük çalışmaların ortalama değerlerine göre hipofizer yetmezlik sıklığını raporlamışlardır. Bu çalışmaya göre; GH yetmezliği %30, Gonadotropin (FSH ve LH) yetersizliği %28, ACTH yetmezliği %18.5 ve TSH yetmezliği %18.5 bulunmuştur. Hastaların yaklaşık %75'inde izole hormonal yetersizlik varken %21.9'unda multipl yetmezlik gözlenmiştir⁵⁹.

Bondanelli ve ark. yaptığı çalışmada; TBH sonrası herhangi bir dönemde tanımlanan hormonal yetersizlikler ise %95 ile hipogonadizm, %90 oranında hipotiroidi, %58 oranında adrenal yetmezlik, %45 oranında hiperprolaktinemi ve %31 oranında ise diabetes insipidus tanısı bulunmuştur. GH yetmezliği ise %21 oranında gözlenmiştir.

TBH sonrası tiroid hormonlarının seviyesinde hızla değişiklikler gözlenir. Genellikle TSH normal kalmasına rağmen, tiroksin (T4) düzeyi azalabilir veya normal kalabilir; triiyodotronin (T3) ise düşük bulunmuştur. Hastaların iyileşmesinden sonra genelde 6 hafta içinde tiroid hormon seviyeleri normale dönmektedir⁵⁹.

Tiroid Bezi ve Tiroid Hormonları

Tiroid bezi, trakeanın önünde yerleşmiş ve birbirine isthmus ile bağlı olan iki lobdan oluşur. Tiroid isthmusunun üst kenarı krikoid kıkırdağının hemen altında bulunur. Arteriyel kanlanması eksternal karotisin dalı olan superior tiroid arterler ve tiroservikal turunkustan çıkan inferior tiroid arterler ile olur. Venöz

drenaj superior, lateral ve inferior tiroid venlerle olur. Tiroid bezi folliküllerden oluşur. Follikül hücreleri tiroglobulin sentezi yaparken, parafolliküler hücreler (C hücreleri) ise kalsitonin salgılar^{52,60}. Tiroid hormonları genel anlamda bazal metabolizma üzerine etkili hormonlardır. Hücre içindeki nükleus reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Fetüs ve yenidoğan döneminde beyin ve sinir sisteminin gelişiminde etkili iken çocukluk döneminde tiroid hormonlarının azlığı, büyüme ve gelişime geriliğine neden olur⁶⁰.

Tiroid hormonları T4, T3, ve reverse triiyodotironin (rT3)'dir. T4'ün tamamı, T3'ün %10'u, rT3'ün %5'i tiroid bezi tarafından salgılanır. T3'ün ve rT3'ün geriye kalanı periferik dokularda T4'ten dönüşüm ile oluşur. Tiroid hormonları tirozin amino asitlerine iyot bağlanması ile oluşurlar. Tirozin'in iyodinizasyonunu oluşturan iyodotirozinlerin eşleşmesi ve iyodotirozinlerin deiyodinizasyonu basamakları izler. Erişkin bir tiroid bezinde günde yaklaşık olarak 80 mikrogram T4, 4 mikrogram T3 ve 2 mikrogram rT3 salgılanır⁶¹. T3 hormonu, T4'ten dört kat aktifken oluşan rT3 inaktif bir hormondur.

T4 karaciğer ve böbrekler başta olmak üzere birçok dokuda deiyodinizasyona uğrar. Deiyodinizasyon üç tip enzimle olur. 5'-deiyodinaz (Tip1) ile T3 oluşurken, rT3 oluşumu 5-deiyodinaz (Tip 2) ile olur. Erişkinlerde T4'ün %33'ü T3'e, %45'i rT3'e dönüşmektedir. Böylece dolaşımdaki T3'ün %80 kadarı sentezlenmiş olur⁶¹. Hormonlar kana salındıktan hemen sonra proteinlere bağlanarak taşınırlar. Plazmadaki T4 ve T3'ün çok küçük bir miktarı serbest halde bulunur (T4 %0,03, T3 %0,3)⁶². Üç tip proteine bağlanırlar. Bunlar; albumin, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) ve tiroksin bağlayıcı prealbumindir. Proteinlerle bağlanarak taşınma hormonların böbreklerden kaybını önler ve rezerv görevi yapar. T4'ün %99'u bağlı halde ve en çok TBG (% 67) ile taşınır. T3 ise daha çok albumin ile (%55) bağlanır^{52,61}.

Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonları hücre içine girip nükleustaki reseptörlere bağlanır. Oluşan hormon-reseptör kompleksi gen ekspresyonunu artırarak etkisini göstermiş olur. T3'ün reseptörlere olan afinitesi (%90), T4'e göre oldukça

yüksektir. Plazmada proteinlere daha az bağlanması ve reseptörlere olan yüksek afinitesi T3'ün daha aktif olmasını açıklamaktadır^{52,61}.

Metabolizma üzerine olan etkileri;

Karbonhidrat metabolizmasının her aşamasını stimüle eder. Gastrointestinal sistemde glikoz absorpsiyonunu artırır. Glikozun hücreler tarafından kullanımını artırır. Glikoliz ve glikojenolizi artırır^{52,61}.

Yağ metabolizmasına etkileri; yağ dokusundan yağ asitlerinin mobilizasyonunu artırarak kanda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Serbest yağ asitlerinin hücreler tarafından kullanılmasını sağlar. Karaciğerde LDL reseptör sayısını artırarak kan kolesterol seviyesini azaltır. Kolesterol dışında kan fosfolipid ve trigliserid seviyesinide azaltır^{52,61}.

Protein metabolizması üzerine olan etkileri ise hormonal denge ile ilişkilidir. Genel anlamda protein sentezini artırırken, hormon seviyelerinin aşırı artığı durumlarda ise protein yıkımını artırarak katabolik etki gösterir. Özellikle fetal dönem ve bebeklik döneminde beyin gelişimi üzerine etkilidir. Çocukluk döneminde ise büyüme üzerinde etki gösterir ve hipotiroidi durumunda büyüme geriliği gözlenir^{52,61}.

Kardiyovasküler sistemde kalpteki beta reseptör sayısını artırarak; kalp hızında ve kontaktilitesinde artışa yol açar. Hipertiroidide ise kalp fonksiyonları bozulmaktadır. Sistolik kan basıncında artış gözlenirken, diastolik kan basıncında azalma olur^{52,61}.

Solunum sistemi üzerindeki etkileri metabolizmanın artışına bağlı olarak gözlenir. Dokuların oksijen tüketiminin artışı ve karbondioksit üretiminin artması nedeniyle solunum sayısı ve derinliği artar. Böylece dakika ventilasyon artmış olur^{52,61}.

Gastrointestinal sistemde endokrin sekresyonların ve motilitenin artışına neden olur^{52,61}.

Endokrin sistemde sekresyon artışa yol açar^{52,61}.

Tiroid Hormon Sekresyonunun Regülasyonu

Tiroid hormonlarının sistemler ve metabolizma üzerine olan etkilerinden dolayı sekresyonlarının kontrollü ve sürekli olması gereklidir. Tiroid bezinin hormon sekresyonu primer olarak TSH tarafından düzenlenmektedir. TSH tiroid bezinde iyot transportunu artırarak oksidasyonu hızlandırır. Tirozine iyot bağlanmasını ve iyodotirozinlerin eşleşmesini hızlandırarak T3 ve T4 yapımını ve dolaşıma salınmasını artırır^{52,61}.

TSH salgısı ise daha komplike ve kontrollüdür. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid aksında kontrol edilmektedir. Kontrol mekanizması hipotalamusun tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) salgılaması ile başlar. TRH, ön hipofizdeki reseptörlerine bağlanarak TSH'ın salınmasını sağlar. Salınan TSH, tiroid bezinde etki gösterir. Dolaşımda artan T3 ve T4 ile hipofiz bezinden TSH sentezini ve salınımını baskınlır. Bu "negatif feed back" etki için üç önemli faktör vardır. Bunlar; tiroid bezinden salgılanan T4 miktarı, periferde oluşan T3 miktarı, hipofizde T4'ün T3'e dönüşüm hızıdır^{52,61}.

TSH üzerinde etkisi olan başka faktörler de vardır. Somatostatin ve dopamin TSH salgısını baskınlır, norepinefrinin ise TSH salgısını artırıcı etkisi vardır. Glukokortikoidler TSH sekresyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca TSH soğukta artar ve sıcakta azalır^{52,61}.

Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Tiroid Hormonları

Travma, malignite, yanık, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar, sepsis gibi nedenlerle YBÜ'de takip edilen hastalarda tiroid hormon seviyelerinde değişiklikler olmaktadır. Yaşlılarda ve karaciğer ve böbrek gibi organlarda kronik hastalığı olan hastalarda da benzer şekilde tiroid hormon seviyelerinde değişiklikler gözlenmiştir⁶³. Tiroid hormon düzeylerindeki bu değişikliklere "Tiroid Dışı Hastalık Sendromu" (nonthyroid illness syndrome-NTIS) veya "Ötiroid Hasta Sendromu" (euthyroid sick syndrome) ismi verilir.

Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid aksındaki değişikliklerle birlikte tiroid hormonlarının metabolizmasında da gelişen değişimler NTIS'a neden olmaktadır. Hipotalamustaki paraventriküler nükleusta TRH seviyesinde ve gen

ekspresyonunda değişiklikler görülür böylece TSH salgısı azalmış olur. YBÜ'de yatan hastalarda TSH'ın sirkadiyen ritminin bozulması özellikle düşük T3 seviyelerinin bir diğer nedeni olabilir. Bunlar TSH azalmasına bağlı santral etkiler olarak görülmekte iken periferel dokularda da tiroid hormon metabolizmasında değişiklikler gözlenmektedir^{62,63}.

TBG'nin ve albüminin azalması T4 seviyelerinde ve yarılanma ömründe değişiklikler gösterirken asıl etki deiyodinaz enzimi üzerinden gözlenmektedir. YBÜ'de takip edilirken ölen hastaların karaciğer ve kas biyopsilerinde 5'-monodeiyodinaz (Tip 1) aktivitesinin azaldığı, 5-monodeiyodinaz (Tip 2) aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir. Bu enzimatik değişiklik nedeniyle T3 miktarı azalırken rT3 miktarında artış olmaktadır^{62,63}.

Serbest yağ asitlerinde ki artış ile T4'ün karaciğer hücrelerine alımı azalmakta böylece T3'e dönüşüm azalmaktadır. Makrofaj ve monositlerden salgılanan TNF- alfa, IL-2, IL-6, interferon alfa gibi sitokinler Tip 1 deiyodinaz enzim inhibisyonu yapar. Strese yanıt olarak artan kortizol seviyeleri veya tedavi amaçlı dışardan verilen glukokortikoidler ile TSH salgısı baskılanmaktadır. Medikasyon için kullanılan ilaçlar da tiroid hormon düzeylerini etkilemektedir. Propranolol, amiodaron Tip 1 deiyodinaz inhibisyonu yaparken, dopamin ise TSH'ı baskılamaktadır^{62,64}.

Tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler de farklılık gösterir. En sık izole T3 düşüklüğü gözlenirken, hastalığın şiddeti arttıkça T3 ve T4 düzeylerinin beraber düşüş gösterdiği gözlenmiştir. Hastaneye yatan hastaların %15-20'sinde, YBÜ'de yatan hastaların %50'sinde serum T4 konsantrasyonu azalır^{62,65}.

YBÜ'de görülen bu tiroid hormon seviyeleri ile mortalite arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak çalışmalarda hangi hormon seviyesindeki düzey değişikliklerinin daha belirleyici olduğu konusunda çelişkiler vardır. T4 seviyelerinde aşırı düşüş olan hastalarda ve serbest T3 (sT3) seviyelerinin düşük seyrettiği hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir⁸.

Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan Skorlama Sistemleri

Yoğun bakım skorlama sistemleri, hastalığın şiddeti ve prognozunun takibi, organ fonksiyonlarındaki kayıpların derecesi ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesi için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Skorlama sistemlerinin diğer kullanım amaçları ise; klinik araştırmalarda bir standart oluşturmak, yeni tedavi yöntemlerinin başarısını ve takibini sağlamak ve YBÜ'lerin performansını karşılaştırmaktır⁶⁶. Kullanılan skorlama sistemleri mortalite belirleyici "prognostik skorlama sistemleri" ve morbiditeyi değerlendiren "organ yetmezliği skorlama sistemleri" olarak iki ana bölüme ayrılabilir.

Skorlama sistemlerinde hastaya ait demografik veriler, klinik ve laboratuvar bulguları kullanılmaktadır. Yaş, cinsiyet, nörolojik durum, organ fonksiyonlarının laboratuvar parametreleri ve komorbit hastalıklar kullanılan veriler arasındadır. En çok bilinen ve sık kullanılan skorlama sistemleri; "Glasgow Koma Skalası", "Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation = APACHE)" , "Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score = SOFA)" , "Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score= SAPS)" , "Çoklu Organ Yetmezliği Skoru (Multiple Organ Dysfunction Score= MODS)" gibi sistemler olup, kliniklerin tercihlerine göre kullanılan daha bir çok skorlama sistemi mevcuttur (Tablo 2). Fizyolojik ölçümlerin kullanıldığı bu skorlar, hastalığın prognozu ve mortalite riski ile paralellik gösterir^{66,67}.

Tablo 2. YBÜ’de kullanılan skollama sistemleri

Skollama Sistemleri ve Sınıflandırılması	
Prognostik değerlendirme skorları	Organ disfonksiyonu tanımlama skorları
<ul style="list-style-type: none">• TISS/TISS 28* (Therapeutic Intervention Scoring System)• SAPS II/III* (Simplified Acute Physiology Score)• APACHE II/III* (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)• MPM II* (Mortality Prediction/Probability Models)• GCS* (Glasgow Coma Score)• FOUR (Full Outline of Unresponsiveness)	<ul style="list-style-type: none">• SOFA* (Sequential Organ Failure Assessment)• MODS* (Multiple Organ Dysfunction Score)• LODS* (Logistic Organ Dysfunction System)• ODIN (Organ Dysfunctions and/or Infection)• TRIOS (Three Days Recalibrated Intensive Care Unit)• Composite SAPS II/LODS
Travma değerlendirme skorları	Hastalığa spesifik skollamalar
<ul style="list-style-type: none">• AIS* (Abbreviated Injury Scale)• ISS* (Injury Severity Score)• TS (Trauma Score)• RTS (Revised Trauma Score)• TRISS* (Trauma Injury Severity Score)• ASCOT (A Severity Characterization of Trauma)	<ul style="list-style-type: none">• ALI ve ARDS (MURRAY akciğer hasarı skoru)• Subaraknoid kanama (WFNS-Dunya Beyin Cerrahları Federasyonu Skoru)• Karaciğer yetmezliği- MELD (Model for End Stage Liver Disease) skollaması• Cerrahi- POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score)

* Yaygın olarak kullanılan skollama sistemleri

Glasgow Koma Skoru

1974 yılında Glasgow Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü beyin cerrahisi profesörleri Graham Teasdale ve Bryan J. Jennett tarafından yayınlanmıştır. Kafa travmalı hastalar başta olmak üzere nörolojik ve metabolik problemleri olan hastaların nörolojik değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. En çok kullanılan ve en yaygın bilinen skollama sistemidir. Glasgow koma skoru nörolojik disfonksiyonun şiddetini ve yaralanma sonrası 2 hafta içindeki mortaliteyi %85 oranında doğru tahmin eder.

Skollamada üç parametre kullanılır ve alınan yanıtlara göre puanlama yapılır. Düşük puan artmış nörolojik hasarı yansıtmaktadır. Elde edilen toplam skor, nörolojik hasarın derecesini gösterir. Buna göre; 14-15 hafif; 9-13 arası orta; 3-8 arası ağır hasarı gösterir (Tablo 1)⁶⁸.

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi III (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation - APACHE III Skoru)

Knaus ve ark. tarafından fizyolojik ölçümlerin kullanılması ile hastalığın şiddetini belirlemek için ilk olarak APACHE I skora sistemi 1981'de düzenlenmiştir. APACHE I skora sisteminin revizyonu olarak 1985 yılında APACHE II kullanıma girmiştir⁶⁹. APACHE III skora sistemi ise 1991'de tanımlanmış olup, 1998'de revize edilerek kullanıma girmiştir. Hastanın akut fizyolojik durumu, yaşı ve kronik sağlık durumunu içeren üç grup değerlendirme kullanılmaktadır. Hasta kabulünü izleyen ilk 24 saatteki en kötü değerler dikkate alınarak skora yapılır. APACHE III skora sistemi daha ayrıntılı bir sistem olmakla beraber yoğun bakım tıbbındaki gelişimleri daha iyi yansıtmaktadır⁷⁰. APACHE III; istatistiksel gücü iyileştirilmiş, daha objektif, hastanın bireysel iyileşmesini ve yoğun bakımdan taburculuğunu etkileyen faktörleri daha iyi tanımlayabilen bir sistemdir. Daha önceki iki sistemden daha kompleks olması nedeniyle, hesaplama için yazılım sistemi geliştirilmiştir. Fizyolojik skor (0-252 puan), yaş (0-24 puan) ve kronik sağlık durumunun (0-23 puan) skorası ile toplam puan 0-299 arasında değişmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. APACHE III skorumla sistemi

			8 ≤39	5 40-49	0 <i>Nabız</i> 50-99 atım/dk	1 100-109	5 110-119	7 120-139	13 140-154	17 ≥155
	23 ≤39	15 40-59	7 60-69	6 70-79	0 <i>Ortalama</i> 80-99 mmHg	4 100-119	7 120-129	9 130-139	10 ≥140	
	20 ≤32.9	16 33-33.4	13 33.5-33.9	8 34-34.9	2 35-35.9	0 <i>Isı</i> 36- 39,9 °C	4 ≥ 40			
*Mekanik ventilasyonda 6-12 solunum frekansına puan verilmez.		17 ≤ 5	8 6-11	7 12-13	0 <i>*Solunum Sayısı</i> 14-24 soluk/dk	6 25-34	9 35-39	11 40-49	18 ≥50	
		15 ≤ 49	5 50-69	2 70-79	0 <i>PaO₂</i> ≥80 mmHg					
				3 ≤ 40.9	**FiO ₂ ≥0,50 olduğunda değerlendirilir.	0 <i>**A-a DO₂</i> < 100	7 100-249	9 250-349	11 350-499	14 ≥500
				3 ≤ 40.9	0 <i>Htc</i> 41-49%	3 ≥50				
			19 ≤ 1000	5 1000- 2999	0 <i>Lökosit</i> 3000-19 999 mm ³	1 20000- 24999	3 ≥25 000			
				3 ≤ 0.4	0 <i># Kreatinin s/ABY</i> 0,5- 1,4 mg/dl	4 1.50- 1.94	7 ≥1.95			# Kreatinin ≥1,5 mg/dl ve idrar çıkışı ≤410 ml/gün olan ve kronik diyaliz yapılmayan hastalar akut böbrek yetmezliği(ABY) kabul edilir.
					0 <i># Kreatinin c/ABY</i> 0- 1,4 mg/dl	10 ≥ 1.5				
	15 ≤ 399	8 400-599	7 600-899	5 900-1499	4 1500- 1999	0 <i>İdrar Çıkışı</i> 2000-3999 cc/gün	1 ≥ 4 000			
					0 <i>BUN</i> ≤16.9 mg/dl	2 17-19	7 20-39	11 40-79	12 ≥ 80	
				3 ≤ 119	2 120-134	0 <i>Sodyum</i> 135-154 mEq/l	4 ≥ 155			
				11 ≤ 1.9	6 2- 2.4	0 <i>Albumin</i> 2.5- 4.4 gr/dl	4 ≥ 4,5			
					0 <i>Bilirubin</i> ≤ 1.9 mg/dl	5 2-2.9	6 3-4.9	8 5-7.9	16 ≥8	
				8 ≤ 39	9 40-59	0 <i>Glukoz</i> 60- 199 mg/dl	3 200-349	5 ≥350		

	PaCO₂	< 25	25-< 30	30-< 35	35-< 40	40-< 45	45-< 50	50-< 55	55-< 60	≥60
pH										
< 7,15		12						4		
7,15- <7,20		12						4		
7,20- <7,25		9		6		3		2		
7,25- <7,30		9		6		3		2		
7,30- <7,35		9		6		3		2		
7,35- <7,40		5		0		1		1		
7,40- <7,45		5		0		1		1		
7,45- <7,50		5		0		2		1		
7,50- <7,55		3		3		12		12		
7,55- <7,60		3		3		12		12		
7,60- <7,65		0		3		12		12		
≥7,65		0		3		12		12		

Tablo 3. APACHE III skorum sistemi (devamı)

Nörolojik Durum Değerlendirmesi					
Gözler spontane veya ağırlı / sözlü uyarılara açık					
Motor	Verbal	Oryante konuşuyor	Konfüze konuşuyor	Uygun olmayan sözcükler ve anlaşılmaz sesler	Cevap yok
	Emirleri yerine getiriyor		0	3	10
Ağrıyı lokalize ediyor		3	8	13	15
Fleksiyon çekme / dekortikasyon rijiditesi		3	13	24	24
Deserebrasyon rijiditesi / Cevap yok		3	13	29	29
Gözler spontane veya ağırlı / sözlü uyarılara kapalı					
Motor	Verbal	Oryante konuşuyor	Konfüze konuşuyor	Uygun olmayan sözcükler ve anlaşılmaz sesler	Cevap yok
	Emirleri yerine getiriyor				16
Ağrıyı lokalize ediyor					16
Fleksiyon çekme / dekortikasyon rijiditesi				24	33
Deserebrasyon rijiditesi / Cevap yok				29	48
Yaş ve Kronik Sağlık Durumu Skorları					
Yaş (yıl)	Puan	Kronik sağlık durumu	Puan		
≤44	0	AIDS	23		
45-59	5	Hepatik yetmezlik	16		
60-64	11	Lenfoma	13		
65-69	13	Metastatik kanser	11		
70-74	16	Lösemi/Multipl Miyelom	10		
75-84	17	İmmünsüpresyon	10		
≥85	24	Siroz	4		

Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment-SOFA)

SOFA skoru ilk kez 1994 yılında sepsisle ilişkili organ yetersizliği değerlendirme skoru olarak tanımlandı⁷¹. Başlangıçta sepsis ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmış olmakla birlikte, non-septik hastalara da eşit bir şekilde uygulanabileceği görüldüğünden “ardışık organ yetersizliği değerlendirme” olarak yeniden adlandırılmıştır. Diğer sistemlerden farklı olarak, kritik hastalarda gelişen komplikasyonları tanımlamayı amaçlar. Altı organ sistemi esas alınarak düzenlenmiştir: solunum, koagülasyon, hepatik, kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve renal sistem. Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 olmak üzere puanlama yapılır ve ilk 24 saat içindeki en kötü değer kaydedilerek hesaplanır. SOFA skorunun üç ve üzerinde olması organ disfonksiyonu olarak değerlendirilmektedir. SOFA skoru çok sayıda hastada yoğun bakım prognozunu değerlendirmek için uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Minimum SOFA skoru sıfır iken maksimum SOFA skoru 24’tür. Skor arttıkça mortalite oranı da artar. SOFA değerlendirme skorları Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. SOFA skorum sistemi

	0	1	2	3	4
Solunum Sistemi (PaO ₂ /FiO ₂)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Koagulasyon (trombosit x10 ³)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hepatik Sistem (bilirubin, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	≥ 12
Kardiyovasküler sistem (Hipotansiyon)	OAB ≥ 70 mmHG	OAB < 70 mmHG	Dopamin* (< 5) veya Dobutamin **	Dopamin* (> 5) Adrenalin* (≤ 0.1) Noradrenalin* (≤ 0.1)	Dopamin* (≥ 15) Adrenalin * (> 0.1) Noradrenalin* (> 0.1)
Santral Sinir Sistemi (GKS)	15	13-14	10-12	6 - 9	< 6
Renal Sistem (Kreatinin, mg/dL veya İdrar debisi)	< 1.2	1.2-1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9 ya da Debi ≤ 500 mL/gün	≥ 5 ya da Debi ≤ 200 mL/gün

* En az 1 saat mcg/kg/dk dozunda almak.

** Dobutaminin her hangi bir dozda en az 1 saat kullanımı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için etik kurul onayı, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.07.2015 tarihinde 2015/220 sayılı numara ile alındı. Çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Bilim Dalı'na ait YBÜ'de gerçekleştirildi. 2012-2015 yılları arasında Travmatik ve/veya PKA hipoksik-iskemik BH tanısı ile takip edilen hastalar retrospektif olarak araştırıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; ciddi travmatik BH (GKS \leq 8 olmak) veya ani kardiyak arrest sonucu KPR'ye 10 dakika ve üzeri sürede yanıt vermiş bilinci kapalı (GKS \leq 8) ve ilk 24 saat içerisinde YBÜ'ye kabul edilmiş hastalar olarak belirlendi. Gebelik durumu, 18 yaş altı ve 80 yaş üzeri olmak, bilinen tiroid hastalığı, geçirilmiş tiroid cerrahisi, karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği tanısı olması, akut olay ile YBÜ'ye kabul arasında 24 saatten daha uzun süre olması ve YBÜ'de takip sırasında yedi günden daha kısa sürede ölüm olması çalışma dışında bırakılma kriteri olarak belirlendi.

Belirlenen tarihler arasında travmatik BH ve/veya KPA sonrası YBÜ'ye kabul edilen 102 hasta bulundu. Bu hastaların; 29'unun YBÜ takiplerinin ilk yedi günü içinde öldüğü, 19'unun başvuru anında GKS skorunun > 8 olarak değerlendirildiği, 5'inin bilinen tiroid hastalığı ve/veya geçirilmiş tiroid cerrahisi mevcut olduğu, 9 hastanın tiroid hormon düzeylerine ait verilere ulaşamadığı için çalışma dışında bırakıldı. Çalışma kriterlerine uyan 40 hasta tespit edildi. Hastalar, TBH olan (Grup T, n=25) ve PKA-BH olanlar (Grup İ, n=15) diye iki gruba ayrıldı.

Hastaların bilgilerine, YBÜ takip formlarından ve " Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (ENLİL HBYS)" üzerinden ulaşıldı. Takip formlarından; hastaların yaş, cinsiyet, BH'nın tipi (travmatik/hipoksik-iskemik), YBÜ'de yatış süresi, YBÜ takip sonlandırma nedenine (ölüm veya başka bir kliniğe devir) ait bilgiler ve başvuru anından itibaren yatış sürecindeki GKS, SOFA ve APACHE III skorları, ortalama arter basınçlarına (OAB) ait değerler elde edildi. HBYS üzerinden, TSH, serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) ölçümlerine ait bilgiler alındı.

Benzer başlıklara ait araştırmalar incelendikten sonra YBÜ'ye kabul sırasında (1. gün) ve takibinin 4'üncü ve 7. gününde ki GKS, SOFA, APACHE III skorları, OAB, TSH, sT3 ve sT4'e ait değerler kaydedildi.

Hormon analizleri: Hastaların kan örnekleri YBÜ alışma prensiplerimiz gereği, YBÜ'ye kabul edildikten hemen sonra ve YBÜ'de yatışı süresince her gün sabah 07:00 ile 09:00 arasında arteriyel kan hattından alınmaktadır. Hormon analizleri, Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yapılmakta, analizler için "Elektrokemilüminesans" immünolojik yöntemi kullanılmaktadır [Roche Diagnostic Cobas 6000 analyzer (cobas e601)].

İstatistiksel değerlendirme için "Stata /MP 11" paket programı kullanıldı. Veriler ortalama (Ort.), standart sapma (SD), medyan olarak özetlendi. İki grup ortalaması arasındaki farkın değerlendirilmesinde, normallik koşulunun sağlanması halinde "t-test", sağlanmaması halinde ise "Mann-Whitney U test" kullanıldı. Birinci gün, 4. gün ve 7. gün ölçümlerindeki değişimin değerlendirilmesinde " Tekrarlanan ölçümlü varyans analizi (repeated measures analysis of variance)" kullanıldı. Korelasyon değerlendirmeleri için " Spearman test" kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak alındı.

Tablo 5. Kullanılan hormonlar ve referans aralıkları.

Hormon	Referans Aralığı	Birimi
TSH	0.5 - 8.9	μ IU/mL
sT3	3.1 - 6.8	pmol/L
sT4	12 - 22	pmol/L

BULGULAR

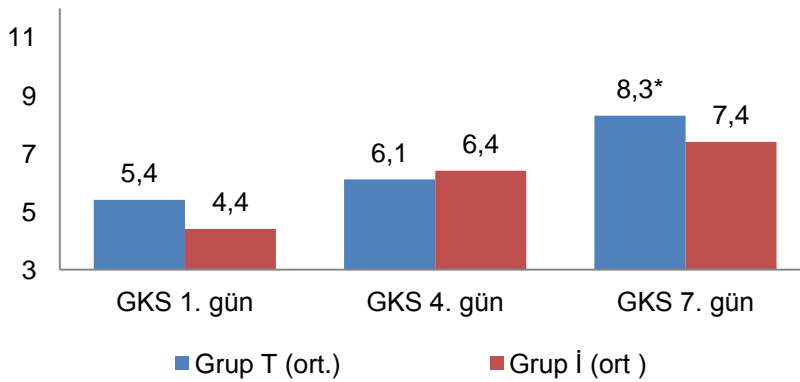
Çalışmaya dahil edilen 40 hastaya ait demografik veriler incelendiğinde, TBH (Grup T) nedeniyle yatan hasta sayısı 25, PKA-BH (Grup İ) nedeniyle takip edilen hasta sayısı 15 idi. Erkek hasta sayısı Grup T'de fazla iken (E % 68, K %32), Grup İ'de kadın hasta sayısı (K % 53, E % 47) daha fazla idi. Grup İ hastalarımızın yaş ortalaması $64,4 \pm 13$ yıl olup Grup T hastalarımızdan daha yaşlı bulundu ($p < 0,0001$). Her iki grup hastanın yatış süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,578$). Grup T hastalarımızın 11'inde, Grup İ hastalarının ise 10'unda ölüm gözlemlendi. Demografik veriler Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Demografik veriler

	Grup T (n:25)	Grup İ (n:15)
Cinsiyet (K/E)	8 / 17	8 / 7
Yaş (yıl) (ort.±SD)	41,0±18	63,4±13 *
Yatış süresi (gün) (ort.±SD)	18,5±11	20,5±9
Ölüm	11	10

* $p < 0,0001$

Her iki grubun GKS skorları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p = 0,120$, $p = 0,809$, $p = 0,507$), (Şekil 1). Her iki grup içinde GKS skorlarında 4'üncü ve 7. günde artış görüldü. Grup T'de, 7. gün GKS skorundaki artış, 1'inci ve 4. güne göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Grup İ'de ise 7. günde artış olmasına rağmen 1'inci ve 4. gün değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 7).



* Grup T' nin 7. gün GKS skoru, 1'inci ve 4. günden anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Şekil 1. GKS skorları

Tablo 7. GKS skorları (Ort ± SD)

	GKS, 1. gün	GKS, 4. gün	GKS, 7. gün	p değeri
Grup T (n:25)	5,40±1,75	6,16±2,64	8,36±4,55*	<0,0001
Grup İ (n:15)	4,46±2,19	6,46±3,50	7,40±4,17	0,604

* Grup T' nin 7. gün GKS skoru, 1'inci ve 4. günden anlamlı yüksek bulundu (p < 0,001).

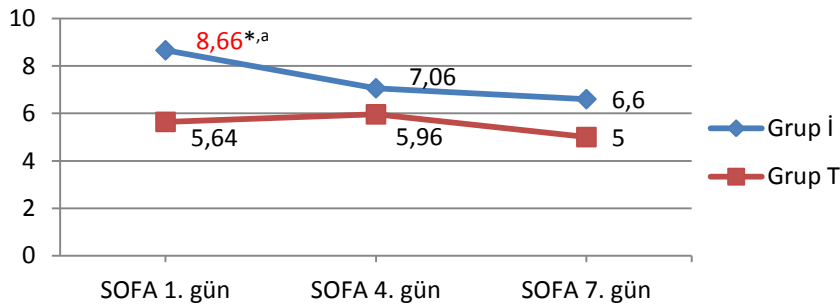
Grupların SOFA skorları incelendiğinde Grup İ'nin 1. gün SOFA skorları Grup T'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p < 0,0001), (Tablo 8). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde Grup İ'de, hastaların 1. gün SOFA skorunun, 4'üncü ve 7. güne göre daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0,04), (Şekil 2). Grup T'nin SOFA skorları arasında ise istatistiksel bir farklılık yoktu.

Tablo 8. SOFA Skorları (Ort ± SD)

	Grup T (n:25)	Grup İ (n:15)	p değeri
SOFA 1. gün	5,64 ± 1,95	8,66 ± 2,28 ^{*,a}	<0,0001
SOFA 4. gün	5,96 ± 2,33	7,06 ± 2,60	0,173
SOFA 7. gün	5,04 ± 3,16	6,60 ± 2,97	0,131

* Grup İ'nin 1. gün SOFA skoru, Grup T'ye göre anlamlı yüksek bulundu.

^a Grup İ'de 1. gün skoru, 4'üncü ve 7. gün skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0,04).



* Grup İ' nin 1. gün SOFA skoru, Grup T' ye göre anlamlı yüksek bulundu.

^a Grup İ' de 1. gün skoru, 4'üncü ve 7. gün skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0,04).

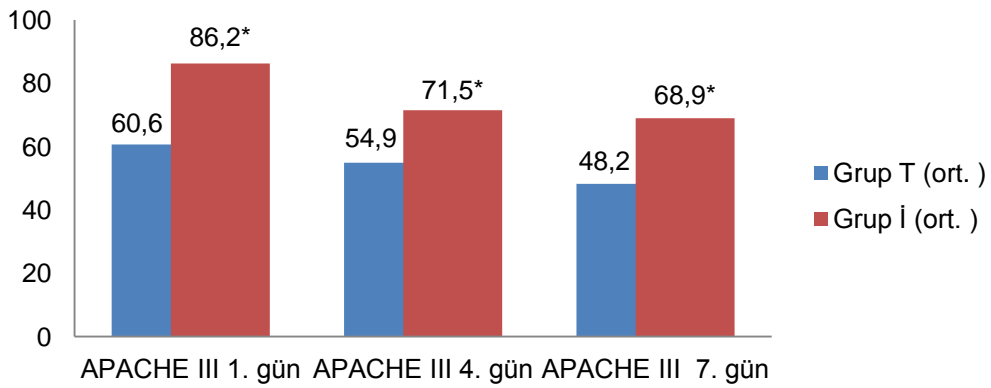
Şekil 2. SOFA skorları (Ort)

Grupların APACHE III skorları incelendiğinde, Grup T hastalarının 1'inci, 4'üncü ve 7. gün skorlarının, Grup İ hastalarından daha düşük gözlemlendi ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 9, Şekil 3). Grup içinde ise ardışık APACHE III skorlarında düşüş gözlenmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 9. APACHE III Skorları (Ort ± SD)

	Grup T (n:25)	Grup İ (n:15)	p değeri
APACHE III 1. gün	60,6 ± 18	86,2 ± 11*	<0,0001
APACHE III 4. gün	54,9 ± 17	71,5 ± 19*	0,009
APACHE III 7. gün	48,2 ± 26	68,9 ± 25*	0,019

* Grup İ'nin skorları Grup T'ye göre yüksek bulundu.



* Grup İ'nin skorları Grup T'ye göre yüksek bulundu.

Şekil 3. APACHE III skorları

Grupların OAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 10). Grup T'de hastaların 4. günde kaydedilen OAB değerlerinde bir düşüş gözlemlendi ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 10. OAB Değerleri (Ort ± SD)

	Grup T (n:25)	Grup İ (n:15)	p değeri
OAB, 1. gün	93,20 ± 22,36	83,53 ± 19,10	0,171
OAB, 4. gün	88,56 ± 11,83	88,93 ± 15,08	0,931
OAB, 7. gün	94,20 ± 14,83	94,53 ± 12,54	0,942

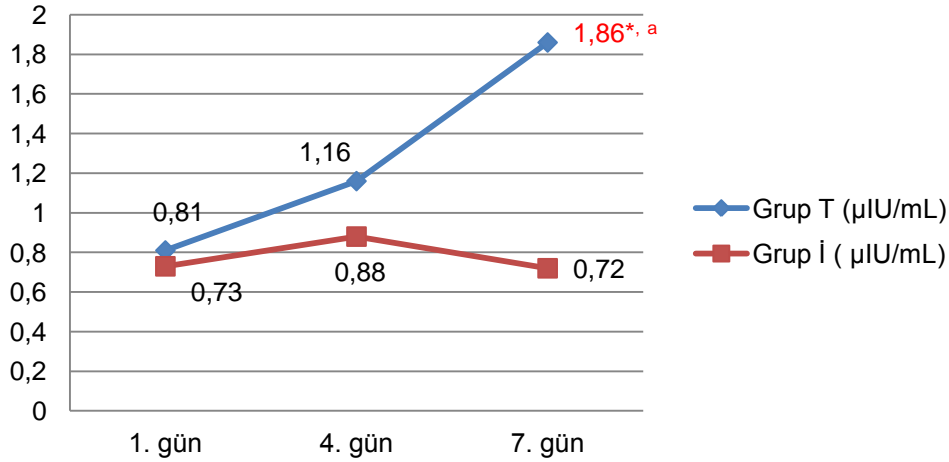
Gruplarının ölçülen TSH değerleri incelendiğinde, Grup İ hastalarının 7. gün TSH değeri, Grup T hastalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,004$), (Şekil 4). Grup içi TSH değişimleri değerlendirildiğinde Grup T'de 7. gün TSH değeri 1. güne göre anlamlı yüksek bulundu ($p< 0,0001$). Grup İ'nin TSH değerlerinde ki değişim ise anlamlı değildi ($p= 0,543$), (Tablo 11) .

Tablo 11. TSH değerleri (Ort.±SD)

TSH (µIU/mL)	TSH, 1. gün	TSH, 4. gün	TSH, 7. gün	p değeri
Grup T (n:25)	0,81 ± 0,59	1,16 ± 1,25	1,86 ± 1,50 ^{*,a}	< 0,0001
Grup İ (n:15)	0,73 ± 0,69	0,88 ± 1,36	0,72 ± 0,74	0,616

* Grup T'de, 7. gün TSH değerinin 1. güne göre artışı anlamlıdır.

^a Grup T' nin 7.gün TSH değeri, Grup İ'ye göre anlamlı yüksek bulundu ($p:0,04$).



* Grup T'de, 7. gün TSH değerinin 1. güne göre artışı anlamlıdır.

^a Grup T'nin 7. gün TSH değeri, Grup İ'ye göre anlamlı yüksek bulundu ($p:0,04$).

Şekil 4. TSH değerleri (Ort.)

Grupların sT3 değerleri karşılaştırıldığında dördüncü günde sT3 ölçümleri Grup T'de, Grup İ'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 12 , Şekil 5). Grupların kendi içinde ki sT3 değişimleri incelendiğinde, Grup T hastalarında sT3 4. günde, 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu.

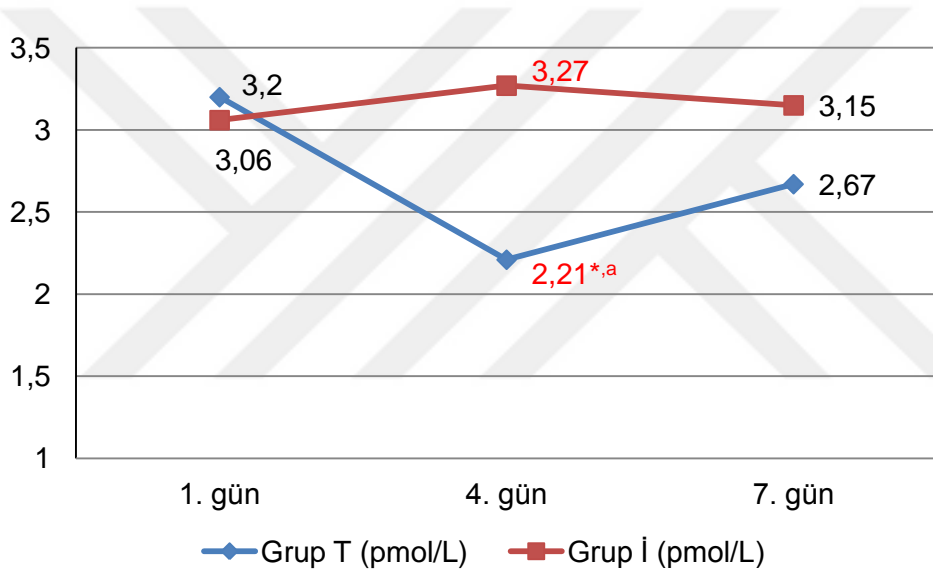
Grup İ'de ise sT3 değerlerinde 1. güne göre artış gözlemlendi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 12. sT3 değerleri (Ort ± SD)

sT3 (pmol/L)	Grup T (n:25)	Grup İ (n:15)	p değeri
sT3, 1. gün	3,20±1,18	3,06±1,36	0,737
sT3, 4. gün	2,21±0,92 ^{*a}	3,27±1,92	0,024
sT3, 7. gün	2,67±1,43	3,15±1,56	0,325

* Grup T'de 4. gün değeri, 1.güne göre anlamlı düşük bulundu (p < 0,05).

^a Grup İ'nin 4. gün değeri, Grup T'den anlamlı yüksek bulundu.



* Grup T' de 4. gün değeri, 1.güne göre anlamlı düşük bulundu (p < 0,05).

^a Grup İ'nin 4. gün değeri, Grup T'den anlamlı yüksek bulundu (p: 0,024).

Şekil 5. sT3 değerleri

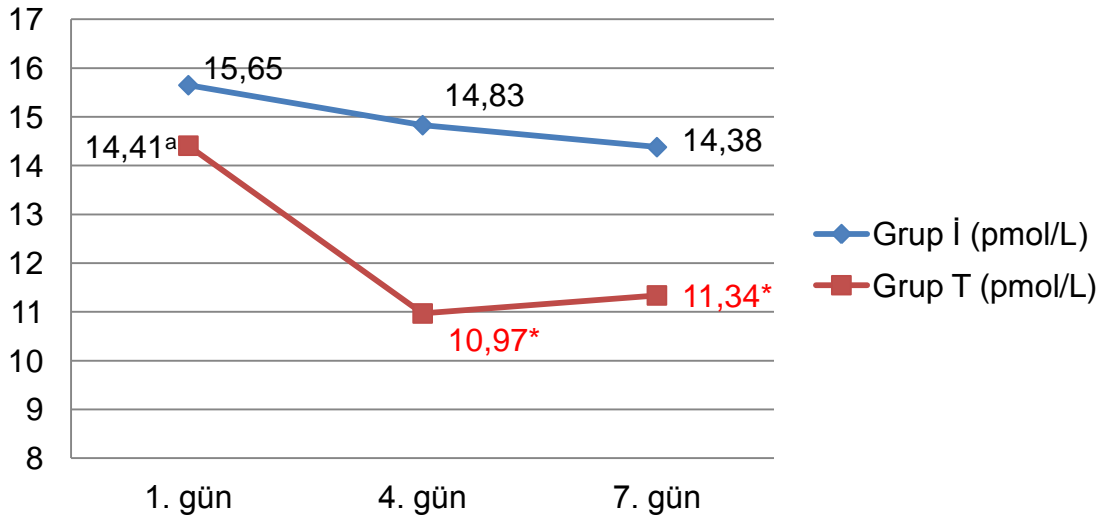
sT4 değerleri incelendiğinde, Grup T'nin, 4'üncü ve 7. gün değerleri, Grup İ hastalarına göre anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 13). Her iki grupta grup içi karşılaştırmalarda; Grup İ'de sürekli bir azalma gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,076). Grup T'nin, sT4 değerlerinin dört ve 7. günde ki düşüşü, birinci gün ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p< 0,05), (Şekil 6).

Tablo 13. sT4 Değerleri (Ort ± SD)

sT4 (pmol/L)	Grup İ (n:15)	Grup T (n:25)	p değeri
sT4, 1. gün	15,65 ± 4,28	14,41 ± 3,40 ^a	0,319
sT4, 4. gün	14,83 ± 5,28	10,97 ± 2,67*	0,017
sT4, 7. gün	14,38 ± 5,31	11,34 ± 3,47*	0,034

* Grup T' nin 4'üncü ve 7. gün değerleri, Grup İ' den anlamlı düşük bulundu.

^a Grup T' de birinci gün değeri, 4'üncü ve 7.güne göre anlamlı yüksek bulundu (p < 0, 05).



* Grup T'nin 4'üncü ve 7. gün değerleri, Grup İ'den anlamlı düşük bulundu.

^a Grup T'de birinci gün değeri, 4'üncü ve 7.güne göre anlamlı yüksek bulundu (p < 0, 05).

Şekil 6. sT4 değerleri

YBÜ' ye kabulde alınan " 1. gün " ölçümleri incelendiğinde; TSH değerleri (referans aralığı 0,5-8,9 µIU/mL) Grup T'de 10 hastada düşük izlenmişken, 15 hastada değerler normal sınırlardaydı. Grup İ'de ise 7 hastanın değerleri referans aralığının altındaydı. Hiçbir hastada TSH yüksekliği saptanmadı.

sT3'ün (referans aralığı; 3,1-6,8 pmol/L) birinci gün alınan değerleri incelendiğinde; Grup T'de 12 hastada referans aralığının altında iken, 13 hastada normal sınırlardaydı. Grup İ'de ise dokuz hastada referans aralığının altında izlendi. Hiçbir hastanın sT3 değeri normal sınırların üstünde bulunmadı.

sT4'ün (referans aralığı; 12-22 pmol/L) birinci gün değerlerine göre; Grup T'de 19 hastanın ölçümleri normal aralıkta idi. Grup İ'de 14 hastanın ölçümleri normal aralıkta iken, bir hastanın değeri düşük bulundu. Grup İ'deki bir hastanın sT4 değeri 23,51 pmol/L olarak normal sınırların üstünde bulundu.

Hastaların mortalite oranları incelendiğinde Grup T'de 11 hasta, Grup İ'de ise 10 hastanın öldüğü tespit edildi (Tablo 14).

Tablo 14. Mortalite oranları

Ölüm	Grup İ (n:15)		Grup T(n:25)	
	Frekans	Yüzde	Frekans	Yüzde
Yok	5	% 33,3	14	% 56,0
Var	10	% 66,7	11	% 44,0

YBÜ'deki tedavisi sonlandırılıp başka kliniklere devredilen hastaların GKS skorları ile yatış süreleri arasında negatif korelasyon bulundu (Tablo 15). Grupların devir esnasında ki GKS skorları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 15. GKS, Yatış süresi ilişkisi

Ölüm Olmayanlarda		R (Spearman)	p
GKS skoru	Yatış Süresi	-0,715	0,001

Tablo 16. Ölüm olmayanların devir günü GKS skorları

Ölüm Olmayanlarda	Grup İ (n:5)		Grup T (n:11)		p
	Medyan	Min-Max	Medyan	Min-Max	
GKS Skoru	14,00	5,00-15,00	15,00	8,00-15,00	0,616

Her iki grupta, ölen hastaların yaş ortalamaları daha yüksek bulundu ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların yatış süreleri arasında da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Mortalite ve demografik veriler (Ort ± SD)

	Grup T (n:25)			Grup İ (n:15)		
	Ölüm yok (n:14)	Ölüm var (n:11)	p değeri	Ölüm yok (n:5)	Ölüm var (n:10)	p değeri
Yaş (yıl)	34,64±16,95	49,27±18,35	0,05	56,20±18,93	67,10±8,96	0,278
Yatış süresi (gün)	17,35±14,23	20,00±8,23	0,590	20,60±13,22	20,50±7,74	0,985

Ölen hastaların GKS skorları incelendiğinde (Tablo 18), her iki gruptaki ölüm olmayan hastaların 4. ve 7. günlerdeki GKS skorlarında artış izlendi. Grup İ hastalarında bu artış 4. ve 7. günde istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Grup T hastalarında 7. gün GKS skorunda birinci gün değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi. Her iki grupta ölen hastaların 7. gün GKS skorları, ölüm olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Tablo 18. GKS (medyan) skorlarının ölen hastalarda grup içi değişimleri

GKS	Grup T (n:25)			Grup İ (n:15)		
	Ölüm yok (n:14)	Ölüm var (n:11)	p değeri	Ölüm yok (n:5)	Ölüm var (n:10)	p değeri
1. gün	5,00*	6,00	0,105	3,00**	3,00	0,826
4. gün	6,50	6,00	0,178	8,00	5,00	0,05
7. gün	9,50 ^a	5,00	0,016	13,00 ^a	5,00	0,035

* Grup T'de 1. gün değeri, 7. güne göre istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ($p < 0,01$).

** Grup İ'de 1. gün değeri, 4'üncü ve 7. güne göre istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ($p < 0,05$).

^a Ölüm olmayan hastalarda, ölen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi.

Grup T içindeki hastaların SOFA skorlarına ait bilgiler Tablo 19'da verilmiştir. Ölen hastaların 4. ve 7. günde ölçülen SOFA skorları ile başka kliniğe devredilen hastaların aynı günlerde alınan SOFA skorları arasında istatistiksel olarak farklılık saptandı ve ölen hastaların SOFA skorlarının daha düşük olduğu gözlemlendi. Ölüm olmayan hastaların SOFA skorlarında azalma gözlenirken, ölen hastalarda bu değişim artma yönünde idi. SOFA skorlarındaki tekrarlayan ölçümlerin değişimleri kendi aralarında değerlendirildiğinde 7. gün

SOFA skorunun ölüm olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü gözlemlendi ($p < 0,05$). Ölen hastaların ise SOFA skorlarında artış izlendi.

Tablo 19. Grup T, SOFA skorları ve mortalite (Ort \pm SD)

SOFA	Ölüm yok (n:14)	Ölüm var (n:11)	p değeri
1. gün	5,28 \pm 1,63	6,09 \pm 2,30	0,317
4. gün	5,00 \pm 1,56	7,18 \pm 2,63**	0,017
7. gün	3,42 \pm 2,56*	7,09 \pm 2,70**	0,002

* Birinci gün SOFA skoruna göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$).

** Ölen hastaların skorları, ölüm olmayan hastalara göre anlamlı yüksek idi.

Grup İ hastalarında, ardışık alınan SOFA skorlarında düşme gözlemlendi. Grup İ'de ölen ve ölüm olmayan hastaların SOFA skorları arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 20).

Tablo 20. Grup İ, SOFA skorları ve mortalite (Ort \pm SD)

SOFA	Ölüm yok (n:5)	Ölüm var (n:10)	p değeri
1. gün	9,60 \pm 1,81	8,20 \pm 2,44	0,280
4. gün	6,20 \pm 3,34	7,50 \pm 2,22	0,382
7. gün	5,20 \pm 3,70	7,30 \pm 2,45	0,208

APACHE III skorları ve mortalite incelendiğinde, ölüm olmayan Grup T hastalarının 4. ve 7. gün APACHE III skorlarında birinci güne göre anlamlı azalma gözlemlendi ($p < 0,01$), (Tablo 21). Ölen hastaların değişimleri ise anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Tablo 21. Grup T, APACHE III skorları ve mortalite (Ort. \pm SD)

APACHE III	Ölüm yok (n:14)	Ölüm var (n:11)	P değeri
1. gün	57,50 \pm 17,71*	64,63 \pm 19,84	0,353
4. gün	46,28 \pm 16,64	65,90 \pm 12,73**	0,004
7. gün	34,92 \pm 19,52	65,18 \pm 24,23**	0,002

*Ölüm olmayan Grup T hastalarında 1. gün skoru, 4. ve 7. güne göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p < 0,01$).

** Ölen hastaların skorları, ölüm olmayanlardan anlamlı yüksek idi.

Grup İ'de ölen ve ölmeyen hastaların 7. gün APACHE III skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (Tablo 22). Grup İ'de ölüm olmayan hastaların APACHE III skorlarının 4. ve 7. günde azaldığı gözlemlendi, özellikle 7. gündeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$).

Tablo 22. Grup İ, APACHE III skorları ve mortalite (Ort \pm SD)

APACHE III	Ölüm yok (n:5)	Ölüm var (n:10)	p değeri
1. gün	83,40 \pm 7,53	87,70 \pm 13,25	0,517
4. gün	61,40 \pm 25,28*	76,60 \pm 15,76	0,172
7. gün	44,20 \pm 24,03*	81,30 \pm 14,86**	0,003

* Birinci gün APACHE III skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$).

** Ölen hastaların 7. gün skoru, ölüm olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Her iki grup hastalarının OAB'leri incelendiğinde ölen ve ölmeyen hastalar arasında ve grup içi değişimler arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. OAB ölçümleri ve mortalite (Ort \pm SD)

OAB	Grup T (n:25)			Grup İ (n:15)		
	Ölüm yok (n:14)	Ölüm var (n:11)	p değeri	Ölüm yok (n:5)	Ölüm var (n:10)	p değeri
1. gün	94,64 \pm 15,76	91,36 \pm 29,51	0,724	76,60 \pm 17,55	87,00 \pm 19,75	0,339
4. gün	89,85 \pm 10,24	86,90 \pm 13,93	0,564	88,60 \pm 17,58	89,10 \pm 14,71	0,954
7. gün	95,85 \pm 12,12	92,09 \pm 18,12	0,540	94,40 \pm 14,39	94,60 \pm 12,35	0,978

TSH değerleri incelendiğinde ölen hastaların altısında ilk gün TSH değerleri düşüktü (Grup T:3, Grup İ:3), 7. gün TSH ölçümü ise her iki grupta da sadece 2 hastada referans aralığının altında idi. Birinci gün TSH seviyelerinin mortalite üzerine etkisi bulunamadı ($p > 0,05$). Grup T'de ölen hastaların TSH seviyeleri, ölüm olmayan hastalardan daha düşük izlendi. Ölen hastaların TSH değerlerinde 4. günde düşme gözlemlendi ancak bu değişim, ölüm olmayan hastalarda izlenmedi. Grup T'de ölüm olmayan hastaların 7. gün TSH

ölçümlerinde, birinci gün değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p < 0,01$), ölen hastaların TSH artışı ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Grup İ'de ölen hastaların TSH değerleri, ölüm olmayan hastalara göre daha düşük izlendi ve bu gruptaki TSH ortalama değerleri referans aralığının altında gözlemlendi. Hem ölüm olmayan hastaların hem de ölen hastaların TSH değerleri 4. günde düşüş, 7. günde ise artış gösterdi. Grup İ hastalarının TSH değerleri arasında ve tekrarlayan ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 24).

Tablo 24. TSH ve Mortalite (medyan)

TSH (μ U/mL)	Grup T (n:25)			Grup İ (n:15)		
	Ölüm yok (n:14)	Ölüm var (n:11)	P değeri	Ölüm yok (n:5)	Ölüm var (n:10)	P değeri
1. gün	0,55	0,69	0,396	0,71	0,47	0,903
4. gün	0,91	0,35	0,298	0,68	0,35	0,500
7. gün	1,51*	1,39	0,311	0,70	0,44	0,951

* Ölüm olmayan Grup T hastalarında, 1. güne göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,01$).

sT3 ölçümlerine ait veriler Tablo 25'de verilmiştir. Ölen hastaların (Grup T ölen hasta sayısı: 14, Grup İ ölen hasta sayısı: 10) birinci gün sT3 değerlerine referans aralığına göre bakıldığında, Grup T'de yedi (% 55), Grup İ'de altı (% 60) hastanın değerleri referans aralığının altında idi. Grup T hastalarının, 4. gün sT3 değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Grup T'deki ölen ve ölüm olmayan hastaların sT3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Grup İ'de 4. gün sT3 değerleri incelendiğinde ölüm olmayan hastaların 4. gün sT3 değerlerinde birinci güne göre artış izlenirken, ölen hastaların sT3 değerlerinde ise azalma izlendi ancak bu fark anlamlı değildi. Grup İ'de ölen hastaların 4. ve 7. gün sT3 değerleri referans aralığının altında gözlemlenmiş olmasına karşın, ölüm olmayan hastaların ölçümleri ile ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 25. sT3 ölçümleri ve mortalite (Ort.±SD)

sT3 (pmol/mL)	Grup T (n:25)			Grup İ (n:15)		
	Ölüm yok (n:14)	Ölüm var (n:11)	P değeri	Ölüm yok (n:5)	Ölüm var (n:10)	P değeri
1. gün	3,37±1,11	2,98±1,28	0,417	2,77±1,83	3,20±1,16	0,582
4. gün	2,32±0,95 *	2,07±0,90*	0,510	4,19±2,63	2,81±1,39	0,202
7. gün	2,67±1,53	2,67±1,35	0,996	3,64±1,64	2,90±1,54	0,407

* sT3 değeri 1. gün değerinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$).

sT4 değerleri genel anlamda düşüş eğilimindeydi (Tablo 26). Tüm hastalarda en yüksek değerler birinci günde izlendi. Grup T'de ölüm olan ve olmayan tüm hastaların birinci gün sT4 değerlerine göre, dört ve 7. gün değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ($p < 0,05$). Her iki grupta da ölen ve ölüm olmayan hastalarının sT4 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 26. sT4 ölçümleri ve mortalite (Ort.±SD)

sT4 (pmol/mL)	Grup T(n:25)			Grup İ(n:15)		
	Ölüm yok (n:14)	Ölüm var (n:11)	P değeri	Ölüm yok (n:5)	Ölüm var (n:10)	P değeri
1. gün	14,39±3,65	14,43±3,24	0,973	17,16±3,54	14,89±4,58	0,351
4. gün	10,64±3,22*	11,39±1,83*	0,474	16,37±5,43	14,06±5,31	0,444
7. gün	11,39±3,76*	11,28±3,24*	0,940	14,09±3,07	14,53±6,30	0,886

* Birinci gün ölçümlerine göre anlamlı düşük gözlenmiştir ($p < 0,05$).

Birinci gün hormon referans aralıklarına göre ölen hastaların sayısı incelendiğinde; sT3 değerleri referans aralığının altında olan 21 hastanın 13'ü, sT3 normal aralıktaki olan 19 hastanın sekizi öldü. sT4 düşük olan sekiz hastanın dördü, normal olan 32 hastanın 17'si, TSH'ı düşük olan 17 hastanında sekizi öldü. Mortalite ile hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Birinci gün değerlerinin hormon referans aralığına göre ölen hastaların sayıları ve grup içi dağılımları Tablo 27'de sunulmuştur.

Tablo 27. Birinci gün hormon düzeyleri ve mortalite dağılımları.

		Grup T			Grup İ		
		Toplam (n: 25)	Ölen (n:11)	Yaşayan (n: 14)	Toplam (n: 15)	Ölen (n:10)	Yaşayan (n:5)
sT3 Sayı (%)	Düşük	12 (% 48)	7 (% 63)	5 (% 36)	9 (%60)	6 (%60)	3 (%60)
	Normal	13 (% 52)	4 (% 37)	9 (% 64)	6 (% 40)	4 (%40)	2 (%40)
sT4 Sayı (%)	Düşük	7 (% 28)	3 (%27)	4 (% 29)	1 (% 7)	1 (% 10)	0
	Normal	18 (%72)	8 (%73)	10 (% 71)	14 (%93)	9 (% 90)	5 (% 100)
TSH Sayı (%)	Düşük	10 (%40)	3 (% 27)	7 (% 50)	7 (% 47)	5 (% 50)	2 (% 40)
	Normal	15 (%60)	8 (% 73)	7 (% 50)	8 (% 53)	5 (% 50)	3 (% 60)

Referans aralıklarına göre hastaların 4. gün hormonal değişimleri incelendiğinde, sT3 seviyesi düşük olan hastaların sayısının arttığı görüldü ve bu hastaların 22'si Grup T'de idi. sT3 seviyesi 4. günde düşük olan 31 hastanın 19'u öldü. sT4 seviyelerinde Grup T'de hastaların sayısı arttı ve sT4'ü düşük olan 21 hastanın 12'si öldü. TSH seviyeleri referans aralığının altında olan Grup T hastalarının yedisinin öldüğü izlendi (Tablo 28).

Tablo 28. Dördüncü gün hormon düzeyleri ve mortalite dağılımı

		Grup T			Grup İ		
		Toplam (n: 25)	Ölen (n:11)	Yaşayan (n: 14)	Toplam (n: 15)	Ölen (n:10)	Yaşayan (n:5)
sT3 Sayı (%)	Düşük	22 (% 88)	10 (% 91)	12 (% 50)	9 (% 60)	8 (% 80)	1 (% 20)
	Normal	3 (% 12)	1 (% 9)	12 (% 50)	6 (% 40)	2 (% 20)	4 (% 80)
sT4 Sayı (%)	Düşük	16 (% 64)	8 (% 72)	8 (% 57)	5 (% 33)	4 (% 40)	1 (% 20)
	Normal	9 (% 36)	3 (% 27)	6 (% 43)	10 (% 66)	6 (% 60)	4 (% 80)
TSH Sayı (%)	Düşük	13 (% 52)	7 (% 72)	6 (% 43)	7 (% 43)	5 (% 50)	2 (% 40)
	Normal	12 (% 48)	4 (% 28)	8 (% 57)	8 (% 57)	5 (% 50)	3 (% 60)

Hastalarımızın 7. gün hormon değerlerinin referans aralığına göre mortalite dağılımları Tablo 29'da verilmiştir. Grup T'deki hastalarda sT3 seviyesi referans aralığının altında olan 16 hastanın, altısı ölmüşken 10'u başka bir

kliniğe devredildi, Grup İ'de ise sT3 seviyesi referans aralığının altında kalan yedi hastamızın hepsinde, sT3'ü normal aralıktaki olan sekiz hastanın üçünde ölüm gözlemlendi. sT3 seviyeleri ile mortalite arasında sayısal anlamda bir fark bulunmasına karşın hormon düzeyleri ile ölüm arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 29. Yedinci gün hormon düzeyleri ve hastaların mortalite dağılımları.

		Grup T			Grup İ		
		Toplam (n: 25)	Ölen (n:11)	Yaşayan (n: 14)	Toplam (n: 15)	Ölen (n:10)	Yaşayan (n:5)
sT3 Sayı (%)	Düşük	16 (% 64)	6 (% 55)	10 (% 71)	7 (% 43)	7 (%70)	0
	Normal	9 (% 36)	5 (% 45)	4 (% 29)	8 (% 57)	3 (% 30)	5 (% 100)
sT4 Sayı (%)	Düşük	16 (% 64)	6 (% 55)	10 (% 71)	5 (% 33)	3 (% 30)	2 (% 40)
	Normal	9 (% 36)	5 (% 45)	4 (% 29)	10 (% 66)	7 (% 70)	3 (% 60)
TSH Sayı (%)	Düşük	5 (% 20)	3 (% 27)	2 (% 14)	7 (% 43)	5 (% 50)	2 (% 40)
	Normal	20 (% 80)	8 (% 72)	12 (% 86)	8 (% 57)	5 (% 50)	3 (% 60)

Grupların tiroid hormonları ile skora sistemleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, Grup İ'de hormon düzeyleri ile skora sistemleri arasında anlamlı korelasyon bulunamazken, Grup T hastalarında ise birinci gün sT3 değerleri ile APACHE III ve SOFA skorları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. GKS ile hormon seviyeleri arasında hiçbir grupta anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 30). Dördüncü ve 7. gün değerleri ile skora sistemleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 30. Skorum sistemleri ve 1. gün hormon düzeylerinin ilişkisi

Grup T 1. gün lmleri		R (Spearman)	p değeri
sT3	APACHE III*	-0,668	< 0,001
	SOFA*	-0,556	0,004
	GKS	0,037	0,862
sT4	APACHE III	-0,300	0,145
	SOFA	-0,257	0,216
	GKS	0,302	0,142
TSH	APACHE III	-0,109	0,603
	SOFA	-0,034	0,874
	GKS	-0,178	0,394

* Birinci gün sT3 değerleri ile APACHE III ve SOFA skorları arasında negatif korelasyon saptandı.

Hastaların yatış sürelerinin, tiroid hormonları ile ilişkisi incelendiğinde; Grup İ hastalarının 4. ve 7. gün sT3 ve sT4 değerleri ile yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu ancak TSH değerleri ile anlamlı korelasyon saptanmadı. Grup T hastalarında tiroid hormonları ile yatış süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 31).

Tablo 31. Yatış süresi ve tiroid hormon düzeylerinin ilişkisi

			Grup T		Grup İ	
			R (Spearmen)	p değeri	R (Spearmen)	p değeri
Yatış Süresi	1. gün	sT3	-0,204	0,327	-0,079	0,780
		sT4	-0,291	0,158	-0,163	0,562
		TSH	0,104	0,620	0,428	0,112
	4. gün	sT3*	0,093	0,660	-0,591	0,02
		sT4*	-0,343	0,09	-0,577	0,02
		TSH	0,149	0,478	0,249	0,371
	7. gün	sT3**	0,382	0,06	- 0,607	0,016
		sT4**	0,142	0,495	- 0,673	0,006
		TSH	0,332	0,105	0,188	0,502

*Grup İ' de 4.gün sT3, sT4 değerleri ile yatış süresi arasında negatif korelasyon mevcuttu.

** Grup İ' de 7. gün sT3, sT4 değerleri ile yatış süresi arasında negatif korelasyon mevcuttu.

TARTIŞMA

Çalışmamızda TBH ve/veya PKA hipoksik-iskemik BH (PKA-BH) olan hastalarda tiroid hormon düzey değişikliklerini ve mortalite üzerine etkilerini inceledik. Bu çalışma, iki farklı gruptaki hastaların tiroid hormon düzeylerinin, karşılaştırmalı olarak ve yedi günlük süre içerisinde üç ayrı dönemde incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda TBH ve/veya PKA-BH olan hastaların sT4 değerleri arasında daha belirgin olmak üzere sT3 ve TSH değerlerinde anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. Tiroid hormonlarının mortalite üzerindeki etkilerini incelediğimizde; iki grup arasında hormonal değişiklikler arasında bir fark görülmüş ancak ölen ve yaşayan hastaların tiroid hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Beyin hasarı gelişimi ile mortalite oranlarının arttığı bilinmektedir. TBH ile PKA-BH ortak sekonder hasarlanma mekanizmaları içermektedir. TBH olan olgularda gelişen nöroendokrin değişiklikler uzun yıllardır bilinmekte olup literatür taramamızda PKA-BH olgularında gelişebilecek endokrin değişikliklerle ilgili çalışmalara rastlanmamıştır. Akut dönem tiroid hormon düzeylerini ve ardışık ölçümlerini (4. ve 7. gün) kaydederek, hormonal değişimin ne yönde olduğunu ve tiroid hormon düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi inceledik.

TBH erişkinlerde en sık 15- 24 yaş arası ve 65 yaş ve üzeri dönemlerde izlenirken KPA ise daha çok 45-75 yaş arasında izlenmektedir^{10,26}. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) verileri incelendiğinde 2005 ile 2010 yılları arasındaki 40264 hastane dışı KPA olgusunun yaş ortalaması 64.0 ± 18 yıl olarak verilmiştir⁷². Bizim çalışmamızda da KPA gelişen hastalarımızın yaş ortalaması ($63,4 \pm 13$ yıl) CDC verileri ile uyum göstermekte olup, kafa travması ile başvuran hastalarımızdan (41 ± 18 yıl) daha yaşlı olduğu gözlemlendi.

TBH, CDC verilerine göre erkeklerde kadınlara oranla üç kat daha fazla görülmektedir⁷³. Bizim çalışmamızda da TBH olan hastalarda erkek sayısı (n:17/25) daha fazla idi. CDC'nin verilerine göre KPA ise daha çok erkeklerde (% 61) gözlenmekte iken PKA-BH hastalarımızda ise kadın sayısı (n:8/15) daha fazla bulundu⁷².

Yaşlılık ile birlikte hücrenel yaşlanmanın olması, immün sistemin baskılanması, organ fonksiyonlarının bozulduğu ve benzer şekilde komorbid hastalıkların sıklığının arttığı bilinmektedir. Yaş ve mortalite arasındaki ilişkiyi göstermek için bir çok çalışma yapılmış ve zıt sonuçlar bulunmuştur. Nelson ve Nierman tarafından yapılan derlemede yaşın YBÜ ve hastane mortalitesinin bağımsız bir değişkeni olduğu ifade edilirken, Rockwood ve ark. ise 1040 hasta sayılı bir seride yaşın mortalite üzerinde etkisinin olmadığını belirtmiştir⁷⁴. Bizim çalışmamızda her iki grupta da ölenlerin yaş ortalamalarının yaşayanlardan daha büyük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi.

GKS daha çok kafa travmalı hastaların nörolojik değerlendirilmesi ve sınıflanması için kullanılmakta olsa da yıllar içinde YBÜ'lerde metabolik, septik veya KPA gibi travma dışı nedenlerde, nörolojik değerlendirme için sık kullanılan ve kolay uygulanan bir skorum sistemi olarak kabul görmüştür⁶⁸. Düşük GKS skorları ile mortalite arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Benzer şekilde akut beyin hasarı olan olgularda beyin hasarı ile GKS arasındaki negatif korelasyon birçok çalışmada ayrı ayrı olarak incelenmiş ve GKS'nin beyin fonksiyonları ve metabolizması ile ilişkili tahmin değerlerinin yüksek olduğu belirtilmiştir⁷⁵. Bizim çalışmamızda da GKS skorları ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Özellikle 7. gün GKS skorlarının her iki grupta da ölen hastalarda daha düşük olduğu saptanmıştır. YBÜ'den başka kliniğe devredilen hastalarında medyan GKS skorları her iki grupta da daha yüksek bulunmuştur. GKS skorunun 14'ten üçe doğru azalması ile mortalite oranında artış izlenmektedir. Özellikle ilk GKS skorunun altı ve daha düşük olan hastalarda mortalite yüksek bulunmuştur⁷⁵. Bizim çalışmamızda hastaların YBÜ'ye kabul sırasında GKS skorları altının altında idi ve takip eden günlerde yapılan değerlendirmelerinde GKS skorları, yaşayan hastalarda artarken ölen hastalarda azalmıştır ve her iki gruptaki ölen hastaların 7. gün GKS skorları altıdan düşük olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların tümünün GKS skorlarının sekiz ve altında olması şartı mevcuttu bu nedenle ilk gün GKS skorunun mortalite üzerinde etkili olduğu kadar takip eden günlerdeki GKS skorunun mortalite üzerinde daha anlamlı bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

SOFA skorumla sistemi sepsis ve buna bağlı gelişen organ yetmezliklerinin mortalite üzerine etkilerinin incelenmesi için kullanıma girmiştir⁷⁶. Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar ile SOFA skorlamasının septik olmayan hasta grubunda da mortalite ve prognoz belirleme üzerinde etkin olduğu gösterilmiştir. Antonelli ve ark. SOFA skorunun travma hastalarında da mortaliteyi öngörmeye etkili olduğunu göstermişlerdir⁷⁷. Ferreira ve ark. çalışmalarında SOFA skoru ile mortalite tahmini arasında özellikle ardışık ölçümlerin daha etkili olduğunu ve SOFA skorunun artışı ile mortalitenin %50'den fazla arttığını göstermişlerdir. SOFA skorunun değişmediği durumlarda ise mortalitenin %27 oranında olduğunu göstermişlerdir⁷⁸. Bizim çalışmamızda da SOFA skoru ile mortalite arasında benzer ilişki saptanmıştır. Ölen hastaların SOFA skorları daha yüksek bulunmuş, yaşayan hastalarda ardışık SOFA skorlarında ise azalma gözlenmiştir. TBH olan hastalarda YBÜ takibinin ilk gününde ölçülen SOFA skorları, PKA-BH hastalarının ilk gün ve ardışık günlerdeki SOFA skorlarından daha düşük bulunmuştur. Biz bunun PKA-BH hastalarında mevcut kardiyak fonksiyon bozukluğına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Knaus ve ark. üç yıllık bir çalışma sonrasında, 1981 yılında ilk APACHE skorumla sistemini YBÜ'lerde prognoz tayini için kullanıma sunmuşlardır⁶⁹. İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalar ile bu skorumla sisteminde güncellemeler yapılmış ve revize edilerek farklı numaralarla (APACHE II, APACHE III, APACHE IV gibi) kullanıma sunulmuştur. Bizim kullanmış olduğumuz APACHE III skorumla sistemi ilk olarak 1991 yılında yayınlanmış olup, 1998 yılında revize edilerek aktif şekilde kullanıma girmiştir. APACHE III'ün, APACHE I ve II'ye olan üstünlüğü mortalite tahmini üzerinde daha objektif olması, YBÜ'lerde ki mevcut gelişmeler ile tedavi eğilimlerine yönelik daha uyumlu olması olarak belirtilmektedir⁶⁹. Hastaların genel sağlık durumu, yaş, komorbid hastalıkların daha geniş bir liste ile skorumla kullanılması değerlendirmeyi daha gerçekçi kılmaktadır. Aynı zamanda APACHE III skorumla sisteminde nörolojik değerlendirme için GKS modifiye edilmiş ve nörolojik durumun mortalite veya prognoz üzerindeki net etkisini daha iyi gösterilmiştir⁷⁰.

Vassar ve ark. yaptığı çalışmada 2400 travma hastasını incelenmiş ve APACHE III skorlarının sensitivitesi, spesifitesi ile hastane ölüm hızını öngörmeye başarılı olduğu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada özellikle opere edilmeyen kafa travmalı hastalarda APACHE III skorunun diğer skora sistemlerine kıyasla daha gerçekçi bir sonuç gösterdiğini belirtmişlerdir. YBÜ'de 24 saatten sonraki APACHE III skorlarının mortalite ve prognoz belirlemede daha etkin olduğu gösterilmiştir⁷⁹. Cho ve Wang tarafından yapılan 200 hastalık çalışmada akut kafa travması olan hastaların ilk gün ve uzun dönem mortaliteleri ve morbiditeleri incelenmiş, APACHE III skora sisteminin başvuru anında GKS kadar başarılı olmadığı ancak YBÜ'de uzun dönem takip edilen hastalarda daha başarılı olduğu gösterilmiştir⁸⁰.

APACHE III skora sistemi birçok parametre içermesi nedeniyle kullanımı zor olsa da tabloların ve parametre puanlarının açık şekilde belirtilmiş olması APACHE II'den daha kolay ve anlaşılır kullanım imkanı sunmaktadır. Biz çalışmamızda APACHE III skora sistemini kullandık. İki grup arasındaki tüm APACHE skorlarında farklılık vardı ve PKA-BH hastalarının APACHE III ortalamaları daha yüksekti. Bunun nedeni olarak her iki gruptaki hastaların böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği gibi diğer sistem hastalıklarının olmamasına ve iki gruptaki hastalarında GKS ile nörolojik durumları birbirine yakın olması nedeniyle, APACHE III skorunun PKA-BH hastalarında daha yüksek bulunmasında yaş ve kardiyak yetmezliğin etkisi olduğunu düşünüyoruz. Ardışık ölçümlerin yapıldığı çalışmamızda yaşayan ve YBÜ'den devredilen hastaların APACHE III skorlarının azaldığı gözlenmiştir. Özellikle 7. gün ölçülen APACHE III skorlarındaki düşüş her iki grupta da belirgin şekilde gözlenmiştir. Buna karşın her iki grupta da ölen hastaların APACHE III skorları yaşayan hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Bu da diğer çalışmalarda olduğu gibi yüksek skorların mortalite ile olan ilişkisini desteklemektedir.

BH gelişen hastalarda serebral kan akımının düzenlenmesi bozulmaktadır²²⁻²⁴. TBH olan olgularda ve PKA-BH hastalarında serebral koruma için OAB'nin 65-100 mmHg arasında tutulmasının BH gelişimini azalttığı ve prognozda etkili olduğu gösterilmiştir³. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın

OAB'leri her iki grupta da belirtilen aralıkta tutulmuş olup, ölen ve yaşayan hastalar arasında OAB değerleri arasında fark saptanmamıştır.

Akut bir hastalık döneminde, yanık hastalarında, cerrahi geçiren hastalarda, miyokard enfarktüsü, malignite, sepsis veya benzeri nedenlerle YBÜ' de takip edilen hastaların tiroid hormonlarındaki değişiklikler bilinmektedir. "Ötiroid Hasta Sendromu", "Düşük Triiyodotiroinin (T3) Sendromu" veya "Tiroid Dışı Hastalık Sendromu (Nonthyroidal İllness Syndrome -NTIS)" gibi sinonimleri olsa da en sık kullanımı NTIS olarak göze çarpmaktadır. Kan T3, T4 ve TSH seviyelerinde değişiklikler izlenir ve en sık görülen formu ise düşük T3, normal T4 ve TSH olarak bildirilmektedir^{62,63}.

BH'nın akut döneminde, tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu hormonal değişimler hipofizer yetmezliğe bağlı olarak santral tiroid otheregölasyonunun bozulmasına bağlı olarak gelişebileceği gibi travma ve/veya akut hastalığın yarattığı strese bağlı olarak glukortikoid, İL-6, TNF- α gibi sitokinlerin artışı ile NTIS'dakine benzer tiroid hormon seviyelerinde değişiklikler gözlenmektedir^{54,58}. Genel bulgu olarak düşük sT3 seviyeleri gözlenmiş, sT4 ve TSH seviyeleri ise normal sınırlarda olduğu ve/veya azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^{54,58}.

Tanrıverdi ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada, TBH sınıflaması yapmadan çalışmaya dahil ettikleri 52 hastayı incelemişlerdir⁸¹. Hastaların TBH sınıflamasına göre (hafif/ orta/ ciddi) ilk 24 saatte alınan hormon seviyeleri arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Hastaların %51,9'unda (n:27) düşük T3 sendromu saptamışlardır (sT3 düşük, sT4 ve TSH normal). Bir yıl sonra yapılan kontrollerinde ise bu hastalardan sadece üçünde sT3'ü düşük bulmuşlar ve bu akut durumun geçici olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise TBH'nın dördüncü gününde, sT3 ve sT4 seviyelerinde düşme gözlenmiş bu durum NTIS'dan çok santral bir hipotiroidi geliştiğini göstermekle beraber TSH seviyelerinin 7. günde artışı ile sT3 ve sT4 seviyelerinde artış görülmesi bu durumun geçici olduğunu desteklemektedir. PKA-BH hastalarında gözlenen durum ise NTIS ile uyumlu görülmektedir, özellikle ölen PKA-BH hastalarında sT3 değerlerinin düşük ancak sT4 değerlerinin normal aralıkta olması bu

durumu desteklemektedir. Ancak çalışmamızda rT3 değerlerinin ölçülmemiş olması santral hipotiroidi ile NTIS ayırımının yapılmasını güçleştirmektedir.

Zetterling ve ark. yaptığı çalışmada 20 subarkanoid kanaması (SAK) olan hasta çalışmaya dahil edilmiş, hastalar "Dünya Beyin Cerrahları Federasyonu (WFNS)" skoruna göre, komplike olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmışlardır⁸². Hastaların yedi gün boyunca her gün hormonal kan örnekleri alınarak incelenmiş ve hastaların T3 ve T4 düzeylerinde ardışık günlerde hep düşme gözlemiştir. Komplike SAK olan hastalarda, TSH düzeylerinin dördüncü güne kadar düştüğü ancak sonrasında artış olduğunu kaydetmişlerdir. T3 ve sT3 düzeylerinin düştüğünü ancak üçüncü günden sonra bir artış eğilimi olduğunu gözlemişler, T4 seviyelerinde ise belirgin ya da anlamlı bir değişim belirtmemişlerdir. Hastaların kliniğine ve prognoza bakıldığında, komplike ve prognozu kötü olan hastaların daha düşük T3, sT3 ve TSH seviyeleri olduğu gözlemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TBH'lı hastalarımızda sT3 ve sT4 düzeyleri 4. günde daha düşük bulunmuş ve yedinci günde artış izlenmiştir. TSH seviyeleri de benzer şekilde 4. günde artış göstermiş ve özellikle yaşayan TBH'lı hastalarda kabul günündeki değerlere göre 7.gün TSH düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. TBH'lı hastalarımızın yedinci günde sT3 ve sT4 seviyelerindeki artışın TSH yükselmesine bağlı geliştiğini düşünmekteyiz ve bu değişimler de akut etkilenmenin geçici olduğunu desteklemektedir. PKA-BH olan hastalarda ise sT4 seviyelerimizde azalma gözlenmiş ancak sT4 değerlerimiz sürekli referans aralıkta seyretmiştir. Dolaşımdaki sT4 seviyelerinin normal sınırlarda olması, PKA-BH olup yaşayan hastalardaki sT3 değerlerinin artışının nedeni olarak görülebilmektedir. PKA-BH olan hastaların tiroid hormon düzeylerinin referans aralıklarında olması, TBH'nın aksine santral etkilenmenin gelişmediğini ve bu klinik durumun NTIS ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

Olivecrona ve ark. yaptıkları çalışmada 44 ciddi TBH olan hastanın akut fazdaki nöroendokrin değişikliklerini YBÜ'ye kabulünün 1'inci ve 4'üncü gününde incelemişlerdir⁵⁴. Çalışmalarında 1. gün değerlerine bakıldığında sT3 değerlerini %25 (n:11) hasta da referans aralığının altında bulmuşlarken bu oran 4. günde %59 (n:26) olmuştur ve hastaların sT3 hormon seviyelerindeki düşüşü anlamlı

bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da hastaların YBÜ'ye kabulünde ve ardışık günlerde alınan ölçümlerinde sT3 hormon düzeylerinde değişiklik izlenmiştir ve bu değişiklik özellikle TBH olan hastalarda oldukça anlamlı gözlenmiştir. İlk alınan sT3 değerleri referans aralığının altında olan 21 hasta (%52,5) varken bunların 12'si TBH, dokuzu PKA-BH olan hastalardı. Dördüncü günde ise bu sayı toplamda 31'e çıkmış ve bunların 22'sini (%70) TBH olan hastalar oluşturmuştur. TBH hastalarımızdaki birinci günden 4. güne olan sT3 düşüşü anlamlı bulunmuştur. PKA-BH olan hastalarımızda ise sT3 değerleri ölen hastalarımızla, ölüm olmayan hastalarımızda farklı bir eğilim göstermiştir. Ölüm olmayan PKA-BH hastalarımızda sT3 değerleri ilk güne göre artış göstermişken, ölen hastalarımızda ise bu değişim azalma şeklinde olmuştur. PKA-BH'ya bağlı ölüm gözlenen hastaların sT3 ve TSH düzeyleri ölüm olmayan hastalardan daha düşük ve referans aralığının altında gözlenmiş ancak hormon düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Biz TBH grubundaki sT3 düşmesinin nedeni olarak erken dönemde gelişen TSH yetmezliğine bağlı dolaşımda azalan sT4 olduğunu düşünmekteyiz. PKA-BH olan hastalarda ise gelişen durum NTIS ile uyumlu görülmekte olup sT4 değerindeki azalmanın daha ılımlı olması ve değerlerin hep referans aralıklarda gözlenmesi bizi desteklemektedir.

Aynı çalışmada sT4 ise 1'inci günde %5 (n:4) hastada düşük iken 4'üncü günde %27'ye (n:12) artmış ancak bu artış düzeylerini anlamlı bulmamışlardır. Bizim sT4 seviyelerimizde de azalma gözlenmiş ve TBH'lı hastalarda 4. gün ve 7. gün değerlerimiz ilk güne göre anlamlı düşük bulunmuştur. PKA-BH olan hastalarımızın da sT4 değerlerinde düşüş izlenmiş ancak bu hormon seviyelerindeki azalma oranı TBH'da olduğu kadar belirgin gözlenmemiştir. Bunun nedeni olarak PKA-BH'da hipofiz hasarlanmasının meydana gelmediğini veya TBH'ya göre daha az hasar gelişiyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Olivecrona' nın çalışmasındaki hastaların, TSH düzeyleri ilk gün sadece iki hastada referans aralığın altında iken 4. gün hasta sayıları yediye çıkmıştır. TSH artışını ise sadece yaşayan hastalarda gözlemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise TSH değerlerimizde artış her iki grup hastalarımızda ve ölüm olan hastalarda da gözlenmiştir. TSH artışı özellikle TBH hastalarının 7. gün

değerlerinde belirginleşmiş ve PKA-BH hastalarından anlamlı yüksek bulunmuştur. TSH artışına dolaşımdaki sT4 seviyelerinin azalmasının neden olduğunu düşünmekteyiz çünkü TBH hastalarında daha düşük seyreden sT4 değerlerine daha belirgin TSH cevabı görülmüşken, PKA-BH hastalarında sT4 seviyeleri daha az düşmüş buna bağlı olarak TSH seviyelerinde daha ılımlı değişimler izlenmiştir. Bu farklılıklar TBH'da akut dönemde santral yetersizliğin meydana geldiğini ve geçici olduğunu desteklemektedir.

Hastaları, prognozlarına göre incelediklerinde sT3 düzeylerinin 4. gün düşük olduğu hastaların daha kötü prognoza sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ölen hastaların hormon düzeyleri daha düşük bulunmasına karşın hormon seviyeleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamıştır. Hormonal düzeyler ile mortalite arasında ilişki bulamamış olmamızın nedeninin; hasta sayımızın az olması ve/veya YBÜ'de yedi günlük sağkalımın çalışma kriterimiz olmasına bağlı erken dönemde ölen hastaları değerlendirme dışı bırakmamız olabileceğini düşünüyoruz.

Malekpour ve ark. çalışmalarında 72 ciddi TBH olan hastanın YBÜ'ye kabul anındaki tiroid hormon düzeylerini incelemişlerdir⁸³. Hastalarının %66'sında T3'ü, %22'sinde ise T4'ü, TSH'yı ise sadece 7 hastada (% 9) düşük bulmuşlardır. T3 düşüklüğü olan 48 hastanın sadece 10'u (%20), T3 normal olan hastaların ise %16'sı ölmüştür. T4 düşüklüğü olan 16 hastanın altısı ölmüşken, T4 normal olan 56 hastanın, 8'i ölmüş ve çalışmalarında T4 düşüklüğünün mortalite ile ilişkisi olduğu belirtmişlerdir. TSH düzeyleri ile mortalite arasında bir ilişki göstermemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise TBH olan hastalarımızın 7. gün TSH düzeyleri ölmeyen hastalarda birinci gün değerine göre anlamlı yüksek bulunmuş, sT3 ve sT4 düzeyleri arasında değişiklik olmasına karşın, mortalite ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Biz bunun nedenini Malekpour'un çalışmasında sadece hasta ölümleri ve hormonların referans aralığının altında olmasını araştırmasına bağlıyoruz. Bir başka açıdan bakıldığında ise YBÜ'ye kabul anında alınan tek örneğin tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede yetersiz kaldığını düşünmekteyiz.

Pereira, perinatal asfiksi nedeniyle hipoksik-iskemik ensefalopatisi olan ve sağlıklı 34 infantın tiroid hormon düzeylerini karşılaştırarak inceledikleri

çalışmalarında umbilikal korddan alınan ilk kan örneğinde TSH ve tiroid hormon düzeylerini her iki grupta benzer bulmuşlardır⁸⁴. Yirmi dört saat sonra alınan kontrol örneklerde ise asfiksi olan grupta TSH, T4, T3 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu bulmuşlar ve T4 seviyesinin cut-off değerinin altında olduğu hastalarda mortalitenin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Asfiksi sonucu oluşan hipoksik-iskemik ensefalopati olan hastalarda NTIS dışında beyin hasarına sekonder gelişen TSH yetmezliğinin de santral bir hipotiroidi oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PKA-BH olan ve ölen hastalarımızda, TSH, sT3, sT4 değerlerimiz birinci güne göre düşük bulunmuş ve özellikle TSH ve sT3 değerlerimiz referans aralığının altında değerler vermiştir. PKA-BH gelişen ancak yaşayan hastalarda ise TSH, sT3 ve sT4'ün ortalama değerleri referans aralığının üstünde gözlenmiş, dördüncü gün alınan örneklerimizde ise TSH ve sT3 düzeylerinde azalma yerine artış gözlenmiş ancak ölen hastaların değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Biz bunun nedeni olarak TBH'da, hipofiz bezinin direkt travmaya maruz kalması veya kan akımının bozulmasının daha muhtemel olması ve buna bağlı olarak santral hipotiroidi gelişme ihtimalinin daha olası olduğunu düşünüyoruz. Benzer şekilde ölen PKA-BH hastalarında serebral etkilenmenin daha fazla olmasına bağlı hipofizer yetmezlik gelişme ihtimalinin artmış olabileceğini düşünüyoruz. Çünkü kafa travmalı hastalarımızda ve PKA-BH olup ölen hastalarımızda sT3 ve sT4 düzeylerinde bir azalma gözlenmiş, TSH artışı izlenmesine rağmen ancak 7. günde cevap alınabilmiş ve tiroid hormon seviyelerinde artış gözlenmiştir. Oysa PKA-BH yaşayan hastaları incelediğimizde, sT3 seviyelerinde beklenen azalma yerine artış gözlenmiş ve sT4 seviyelerindeki azalma oranı TBH'da, PKA-BH olanlara göre anlamlı şekilde de daha fazla bulunmuştur. Bir çalışmada hipoksik önkoşullanma (hypoxic preconditioning-HPC) yapılmış deneklerde sT3 seviyelerinde artış gösterilmiştir⁸⁵. Bizim çalışmamızdaki PKA-BH olan ve yaşayan hastalarda, hipoksik-iskemik süreçten sonra görülen sT3 değerlerindeki artışın nedenlerinden birinin de bu olabileceğini düşünüyoruz.

Wang, 480 YBÜ hastasında tiroid hormon seviyeleri ve mortalite ile ilişkilerini incelemiştir⁸. Bu çalışma YBÜ'de yatan hastaların tiroid hormon seviyeleri ile ilgili yapılan en geniş çalışma olarak göze çarpmaktadır. Kardiyak

ve pulmoner problemleri fazla olan hastaların yanı sıra serebrovasküler hastalıkları olan nörolojik problemlili hastalar da çalışma içerisinde incelenmiştir. Birinci gün hormon düzeyleri incelendiğinde 261(% 54) hastanın sT3, 48 (% 10) hastanın da sT4 değerleri normal aralığın altında bulunmuştur. Ölen 91 hastanın sT3, sT4, TSH seviyelerinin daha düşük olduğunu, daha yaşlı ve APACHE II seviyelerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Özellikle kardiyak problemlili hastaları incelediklerinde sT3 değerlerinin ölen hastalarda daha belirgin şekilde düşük olduğu ve mortalite açısından anlamlı bir belirteç olduğunu savunmuşlardır. Kardiyak problemlili hastalarda tiroid hormonlarının kalp fonksiyonları üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da PKA-BH hastalarımızın yedinci gün sT3 değerleri referans aralığın altında olan yedi hastamız ölmüştür, sT3 seviyeleri normal olan sekiz hastamızın üçünde de ölüm gözlenmiştir ve PKA-BH hastalarının sT3 değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızdaki bu farklılığın nedeni olarak; hasta sayımızın az olması bir etken olabileceği gibi erken dönem ölen veya başka kliniğe devredilen hastaların tiroid hormon düzeylerini göz önünde bulundurmamış olmamız bir diğer etken olarak değerlendirilebilir. Wang'ın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da ölen hastaların APACHE skorları daha yüksek bulunmuştur ve bu durum skora sisteminin mortalite ve prognozun bir belirteci olduğunu desteklemektedir.

Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada, 501 akut miyokard enfarktüsü hasta başvuru anında alınan örneklerine göre düşük T3 ve normal T3 olarak iki gruba ayrılmışlardır⁸⁶. Hastaların akut dönem ve 10 aylık mortaliteleri ile kardiyak performanslarını incelemişlerdir. Düşük T3 olan grupta ölüm ve kötü kardiyak fonksiyonların gelişiminin daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda PKA-BH nedeniyle takip ettiğimiz ve ölen hastaların başvuru anında ki sT3 düzeyleri takip eden ölçümlerden (dört ve 7'inci gün) daha yüksek bulunmasına rağmen takip eden günlerde azalma izlenmiştir. Ancak yaşayan PKA-BH'lı hastaların sT3 değerleri ölen hastalardan anlamlı olmamakla beraber daha yüksek saptanmıştır. sT3 düzeyleri yedinci günde referans aralığının altında olan yedi PKA-BH hastamız ölmüştür. Ancak bu sT3 farklılığı ve mortalite, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak

kardiyak hastalarda tiroid hormonlarının geç dönem mortalite üzerinde daha etkili olduğunu düşünüyoruz.

Alevizaki ve ark. 737 hasta serili çalışmalarında akut inme ile başvuran hastalarda tiroid hormon seviyeleri ile prognoz ve nörolojik durum arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir⁸⁷. Çalışmalarında T3 düşüklüğü olan hastaların nörolojik durumlarının ve prognozlarının daha kötü olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada hemorajik inmeli ve/veya beyin ödemi daha fazla olan hastaların tiroid hormon seviyelerinin anlamlı bulunmasa da iskemik gruptan daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. İnme sonrası gelişen bu durumun santral bir hipotiroididen çok NTIS ile uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PKA-BH olan ve yaşayan hastalarımızın tiroid hormonlarındaki değişimler (düşük sT3, sT4 ve TSH normal aralıkta) referans aralığının içinde kalmış olup NTIS ile uyumlu bir klinik durum göstermektedir ancak PKA-BH olan ve ölen hastalarımızda dördüncü günde görülen TSH ve buna bağlı sT3 seviyelerimizdeki azalma, TBH'dakine benzer geçici bir santral hipotiroidiyi desteklemektedir. Çalışmamızda ölen hastaların tiroid hormonlarının özellikle sT3 seviyeleri daha düşük olmasına rağmen anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. NTIS ile santral hipotiroidi ayrımı için rT3 değerlerinin kullanımının bu hastalarda gelişen tiroid hormon düşüklüğünü daha net açıklayabileceğini düşünüyoruz.

Ilias ve ark. çalışmalarının çoğunda kafa travması olan multiple travmalı hastaları incelemişlerdir⁸⁸. Çalışmalarında TSH, sT4 ve T3 değerlerini ölen ve yaşayan hastalarda karşılaştırmışlar ancak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Çalışmalarında SOFA, APACHE II skorlama sistemi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve ölen hastaların daha yüksek skorları olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ölen ve yaşayan hastalarımızın tiroid hormon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ve APACHE III ile SOFA skorunun ölen hastalarda daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Meyer ve ark. yaptıkları çalışmada ölen ve prognozu kötü olan hastaların daha düşük T3 ve sT4 seviyeleri olduğunu belirtmiş ancak YBÜ'ye kabul anındaki tiroid hormon düzeyleri ile prognoz ve mortalite arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir⁸⁹. Benzer şekilde Ray ve ark. çalışmalarında ölen

hastaların daha düşük TT3, TT4 olduğunu belirtmişler ancak prognoz üzerinde etkili bulamamışlardır⁹⁰. Bizim çalışmamızda YBÜ'ye kabul gününde alınan örneklerde ölen ve yaşayan hastaların tiroid hormon düzeyleri arasında fark bulunamamıştır, dördüncü ve yedinci gün hormon düzeyleri ölen hastalarda düşük gözlenmiş ancak anlamlı bulunmamıştır. Meyer çalışmasında APACHE skorlarının mortalite tahmini üzerinde daha etkili olduğunu belirtmiş ancak tiroid hormonları ile APACHE skoru arasında korelasyon bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise tiroid hormonları ile mortalite arasında bir ilişki bulunamamış olmasına karşın birinci gün alınan sT3 seviyeleri ile APACHE skorları arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Bunun nedeninin çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların klinik tanıların farklı olmasından kaynaklandığını öngörmekteyiz.

GKS, SOFA, APACHE III skora sistemlerinden her birinin ayrı şekilde mortalite tahmini ve prognoz tayininde etkili oldukları çalışmamızda da gösterilmiş olup, tiroid hormonlarındaki değişimler ile bu skora sistemleri arasında korelasyonu inceleyen çalışmalar mevcuttur. Gou ve ark. çalışmalarında TT3, TT4 ve TSH seviyelerinde azalma ile APACHE II skorunda ki artışın korele olduğunu göstermişlerdir⁹¹. Bir diğer çalışmada Scoscra ve ark. sT3 değeri ile APACHE II skoru arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir⁹². Bizim çalışmamızda ise birinci gün sT3 değerleri ile TBH olan gruptaki hastalarımızın APACHE III skorları arasında negatif korelasyon bulunmuşken, PKA-BH olan hastalarda bu korelasyon anlamlı değildi. Bunun nedeni olarak, PKA-BH olan hastalarının APACHE III ve SOFA skorlarının daha yüksek olması ve grupta ölen hasta sayısının fazla olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Yedinci gün skora sistemleri ile tiroid hormon düzeyleri arasında korelasyon olmaması, tiroid hormonlarının mortalite üzerinde etkisinin olmadığını desteklemektedir.

Tiroid bezinin fonksiyonlarının yaş ile azaldığı bilinmektedir buna karşın tiroid hormonlarının periferik dokularda yıkımı da azalmaktadır ve genel etki olarak tiroid hormon seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir⁵². Bir çalışmada sT3, sT4 ve TSH seviyesinde yaşlılarda ve genç hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır⁹³. Bir diğer çalışmada ise TT3 seviyelerinde bir azalma gösterilmişken, sT3, sT4 ve TSH seviyeleri genç ve

yaşlı popilasyonda farklılık göstermemiştir⁹⁴. Yapılan çalışmalarda hasta yaşlarının 80 yıl ve üzeri olması nedeniyle biz de çalışmamızda yaş ve tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi incelemedik ve çalışmamızın belirteci olarak kullanmadık.

Ciddi TBH'lı olgularda YBÜ'de takip edildiği süre içerisinde akut bir hipotiroidi geliştiğini gözlemledik ve bu durumun daha çok hipofizer hasara bağlı geliştiğini düşündük. PKA-BH'da görülen tiroid hormon düzey değişikliklerinin ise NTIS'de olduğu gibi daha çok hastalığın seyri esnasında gelişen fizyopatolojik mekanizmalara bağlı geliştiği kanısındayız. PKA-BH nedeniyle ölen hastaların tiroid hormon düzeyleri çalışmamızda anlamlı farklılık göstermese de hipofizer etkilenmenin olmadığını göstermek için hipofiz-tiroid aksının daha geniş parametrelerle araştırılması gerekmektedir. BH gelişen hastaların tiroid hormon düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkinin kurulması için sadece ilk gün alınan kan örneklerinin yetersiz olduğunu ve takip eden günlerde de hormonal değişimin izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ciddi TBH ve PKA-BH olan hastalarda tiroid hormon düzeyleri arasındaki farkları ve mortalite üzerindeki etkilerini inceledik. Aynı zamanda mortalite ve prognoz belirlemek için kullanılan GKS, SOFA ve APACHE III skorlama sistemleri YBÜ hastalarının mortalitelerini ve tiroid hormonları ile olan korelasyonunu araştırdık.

1. Tiroid hormonlarından sT3 ve sT4, TBH'lı hastalarda PKA-BH hastalarına göre daha çok azalmakta ve TSH artışı daha fazla olmaktadır.
2. TBH olan hastalarda sT3, sT4 seviyelerindeki azalmanın nedeni olarak TBH'nın akut döneminde gelişen santral hipotiroidi olduğunu düşünmekteyiz. Yedinci gün TSH cevabı ile sT3 ve sT4 seviyelerinde artış gözlenmesi bu düşüncemizi desteklemektedir.
3. PKA-BH olan hastaların tiroid hormon düzeylerinde ki değişimler NTIS ile uyumlu görülmekte olup bu klinik durumun açıklanması için daha geniş parametrelerle çalışmalar yapılması gerekmektedir.
4. TBH ve PKA-BH olan hastalarda sT3, sT4 ve TSH seviyeleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki yoktur. YBÜ'ye kabul anında alınan tek hormon örneğinin mortaliteyi belirleme açısından yetersiz olacağını düşünmekteyiz. Takip günlerindeki hormon değişikliklerinin daha anlamlı olması tek tiroid hormon ölçümünün mortalite belirlemede yetersiz kaldığı düşüncemizi desteklemektedir.
5. YBÜ'ye kabul anında alınan sT3 değerleri ile APACHE III ve SOFA skorları arasında negatif korelasyon mevcuttur. YBÜ takibi süresince artan skora rağmen sT3 ve sT4 değerleri ile korelasyonunun olmaması mortalite üzerinde etkilerinin olmadığını desteklemektedir.
6. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların YBÜ' de yedi günlük sağkalım olanlardan seçmemizin erken dönemde gelişen mortaliteleri ve/veya başka kliniğe devir gibi iyi prognozlu hastaların çalışma dışında bırakılmasının sonuçlarımızı etkilediğini düşünmekteyiz.
7. Çalışmamızda hasta sayısının az olması istatistiksel verilerde anlamlılığı kısıtlamıştır. Daha fazla hasta ile daha geniş kapsamlı çalışmaların farklı sonuçlar gösterebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Snyder BD, Daroff RB. Hypoxic/anoxic and ischemic encephalopathies. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM and Jankovic J (eds). Neurology in Clinical Practice. 4th ed. Butterworth-Heinemann, 2004:1665-72.
2. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J Trauma 1993;34:216-22.
3. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. Resuscitation 2008;79:350–79.
4. Cryan E. Pituitary damage due to skull base fracture. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1918;44:1261.
5. Woolf PD. Hormonal responses to trauma. Critical Care Medicine 1992;20:216-26.
6. Bengava S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical Review: Hypopituitarism secondary to head trauma. J Clin Endocrinology Metab 2000;85:1353-61.
7. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. Crit Care Med 1995;23:78-83.
8. Wang F, Pan W, Wang H, Wang S, Pan S, Ge J. Relationship between thyroid function and ICU mortality: A prospective observation study. Critical Care 2012;16(R11):1-9.
9. Alexander EJ. Global Spine and Head Injury Prevention Project (SHIP) Surg Neurol. 1992;38(6):478-9.
10. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. Lancet 1974;2:81-84.
11. Bruns J, Hauser WA. The Epidemiology of Traumatic Brain Injury: a Review. Epilepsia. 2003;44(Suppl 10):2-10.
12. Miller JD, Piper IR, Jones PA. Pathophysiology of head injury. In: Narayan

- RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). Neurotrauma. New York: McGraw-Hill, 1996:61-70.
13. Kraus JF, McArthur DL, Silverman TA, Jayaraman M: Epidemiology of Brain Injury. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). Neurotrauma. New York: McGraw Hill, 1996:13-30.
 14. Narayan RK, Michel ME, Ansell B, Baethmann A, Biegon A, et al. Clinical trials in head injury. J Neurotrauma. 2002;19(5):503-57.
 15. Ward JD, Weaver P: Closed head injury. Apuzzo MLJ (ed). Brain Surgery, New York: Churchill Livingstone, 1993:1351-72.
 16. Jamieson KG, Yelland JDN; Extradural hematoma: Report of 167 cases. J neurosurg. 1968;29:12-23.
 17. Foulkes M, Eiscnberg HM, Jane JA, et al: The Traumatic Coma Data Bank: design, methods and baseline characteristics. J Neurosurg. 1991;75(Suppl 8):13.
 18. Trinidad EM, Hlatky R. Critical care in traumatic brain and spinal injury patients. Memiş D, İnal MT (çev). Travmatik beyin ve omurilik hasarlı hastalarda kritik bakım. Tulunay M, Cuhruk H (çev ed). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri Cilt 2. 2014:1878-1900.
 19. Graham DI. Neuropathology of head injury. In: Narayan RK, Wilberger JE (eds), Neurotrauma. McGraw-Hill Company, New York 1996:43-59.
 20. Rakunt C, İyigün Ö. Kafa travmaları. In: Şahinoğlu AH (ed). Yoğun Bakım. 2. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2003:347-405.
 21. Wilkinson HA. Intracranial pressure. In: Youmans JR (ed). Neurological Surgery. (Vol. 2) 3th ed. Philadelphia:WB Saunders, 1990:661-695.
 22. Timofeev I. Intracranial compartment and intracranial pressure. Özgen S, Çil H (çev). In: Nöroanestezi ve Nöro-Yoğun Bakımın Esesleri. Aypar Ü, Uzun Ş (çev ed). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013: 26-31.
 23. Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, et al. Further experience in the management of severe head injury. J Neurosurg 1981;54:289-299.
 24. Miller JD, Beker DP, Ward JD. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. J Neurosurg 1977;47:503-516.
 25. Merchant RM, Yang L, Becker LB, et al. American Heart Association Get With the Guidelines-Resuscitation Investigators: Incidence of treated cardiac

- arrest in hospitalized patients in the United States. *Crit Care Med* 2011;39:2401–6.
26. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA* 2002;288:3008-13.
 27. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006;295:50-7
 28. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP et al. Resuscitation Outcomes Consortium Investigators: Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008;300:1423–31
 29. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30: 2126-8.
 30. Arrich J; European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007;35:1041-7.
 31. Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1561-5.
 32. Steriade M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 2000;101:243-76.
 33. Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin* 2006;24:1-21.
 34. Hossmann KA, Grosse Ophoff B. Recovery of monkey brain after prolonged ischemia: I. Electrophysiology and brain electrolytes. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:15-21.
 35. Eleff SM, Maruki Y, Monsein LH, et al. Sodium, ATP and intracellular pH transients during reversible complete ischemia of dog cerebrum. *Stroke* 1991;22:233-41.
 36. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, et al. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001;32:128-32.
 37. Miyamoto O, Auer RN. Hypoxia, hyperoxia, ischemia, and brain necrosis. *Neurology* 2000;54:362-71.

38. Kogure K, Scheinberg P, Fujishima M, et al. Effects of hypoxia on cerebral autoregulation. *Am J Physiol* 1970;219:1393-6.
39. Sloper JJ, Johnson P, Powell TP. Selective degeneration of interneurons in the motor cortex of infant monkeys following controlled hypoxia: A possible cause of epilepsy. *Brain Res* 1980;198:204-9.
40. Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema: The role of oxygen free radicals. *Neurosurgery* 1990; 27:1-11
41. Seraslan Y, Çokluk C, İyigün Ö, Önder A, Rakunt C, Çelik F. Kafa travmaları (I) Sendrom 2000;12(3):21-24.
42. Ankarona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron* 1995;15:961-73.
43. Danton GH, Dietrich WD. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:127-36.
44. Pirat A. Kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası nörolojik hasarlı hastalarda yoğun bakım. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg* 2007;5(1):16-21.
45. Bradford HF, Ward HK, Thomas AJ. Glutamine: a major substrate for nerve endings. *J. Neurochem* 1978;30:1453-59.
46. Demirci İ, Delibaşı T, Kayahan İK, Demirci EBS. Akut iskemik serebrovasküler olayda reperfüzyon hasarı engellenebilir mi? Moleküler mekanizmalara yönelik yeni gelişmeler. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004;2(3):53-6.
47. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biologic phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26:239-57.
48. Vaux DL, Strasser A. The molecular biology of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1996;93:2239-44.
49. Taraszewska A, Zelman IB, Ogonowska W, et al. The pattern of irreversible brain changes after cardiac arrest in humans. *Folia Neuropathol* 2002;40:133-41.
50. Kumar R, Krause GS, Yoshida H, et al. Dysfunction of the unfolded protein response during global brain ischemia and reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:462-71.
51. Topçuoğlu MA, Kardiyopulmoner Arrestte serebral Koruma. *Yoğun Bakım Dergisi* 2008;8(1):22-43.

52. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia PA: Saunders Elsevier, 2010:291-301.
53. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Hypothalamus and pituitary. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds). Basic and clinical endocrinology. 5th ed. Stamford: Appleton&Lange, 1997:95-156
54. Olivecrona Z, Dahlqvist P, Koskinen L, Acute neuro-endocrine profile and prediction of outcome after severe brain injury. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2013;21:33 <http://www.sjtreem.com/content/21/1/33>.
55. Ceballos R. Pituitary changes in head trauma : analysis of 102 consecutive cases of head injury. Alabama J Med Sci 1966;3:185-198.
56. Kornblum RN, Fisher RS. Pituitary lesions in craniocerebral injuries. Arch Pathology 1969;88:242-8.
57. Pierucci G, Gherson G, Tavani M. Pituitary changes-especially necrotic-following craniocerebral injuries. Pathologica 1971;63:71-88.
58. Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. Brain 1971;94:165-172.
59. Bondanelli M, de Marinis L, Ambrosio MR, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. J Neurotrauma 2004;21:685-96.
60. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). İç Hastalıkları 2. Baskı. 2003:2167-75.
61. Ganong FW. Ganong Medical Physiology 23th ed. McGraw Hill. 2009:345-56.
62. Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25:745–57.
63. Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in critical illness. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001;15:453-64.
64. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3202-11.
65. Jirasakuldech B, Schussler GC, Yap MG. A characteristic serpin cleavage product of thyroxine binding globulin appears in sepsis sera. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3996-99.

66. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critical ill. Continuing Education in Anesthesia and Critical Care. 2008;8:181-5.
67. Sakarya M. Yoğun bakımda skorum sistemleri. In: Tüzüner F (ed). Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1. Baskı. Ankara:Nobel Tıp, 2010:1209-20.
68. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting mortality of intensive care unit patients. The importance of coma. Crit Care Med 1982;10(2):86–95.
69. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-29.
70. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991;100:1619-36.
71. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Working Group on "sepsis related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996;22:707-10.
72. McNally B. et al Out-of-Hospital Cardiac Arrest Surveillance Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6008a1.htm>
73. http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/data/rates_deaths_bysex.html. 09.09.2015
74. Girard TD, Ely EW. Care of elderly patients with critical illness. Cengiz M (çev). Kritik Hastalığı Olan Yaşlı Hastanın Bakımı. Tulunay M, Cuhruk H (Çev ed). In: Irwin ve Rippe'nin Yoğun Bakım Tıbbı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri Cilt 2. 2014:2360-69.
75. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. Lancet Neurol. 2014;13(8):844-54.
76. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Critical care medicine. 1998;26(11):1793–800.

77. Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, et al. Application of SOFA score to trauma patients. Sequential Organ Failure Assessment. *Intensive Care Med.* 1999;25(4):389-94.
78. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Me'lot C, Vincent JL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-58.
79. Vassar MJ, Lewis FR Jr, Chambers JA, et al. Prediction of outcome in intensive care unit trauma patients: a multicenter study of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), Trauma and Injury Severity Score (TRISS), and a 24-hour intensive care unit (ICU) point system. *J Trauma* 1999;47(2):324-9.
80. Cho DY, Wang YC. Comparison of the APACHE III, APACHE II and Glasgow Coma Scale in acute head injury for prediction of mortality and functional outcome. *Intensive Care Med.* 1997;23(1):77-84.
81. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K et al. High Risk of Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury: A Prospective Investigation of Anterior Pituitary Function in the Acute Phase and 12 Months after Trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2105–11.
82. Zetterling M, Engström BE, Arnardottir S, Engström ER. Somatotropic and thyroid hormones in the acute phase of subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 2013;155:2053–62.
83. Malekpour B, Mehrafshan A, Saki F, Malekmohammadi Z, Saki N. Effect of Posttraumatic Serum Thyroid Hormone Levels on Severity and Mortality of Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Acta Medica Iranica* 2012;50(2):113-6.
84. Pereira DN, Procianoy RS. Effect of perinatal asphyxia on thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Pediatr* 2003;92(3):339-45.
85. Minato K, Tomimatsu T, Mimura K et al. Hypoxic preconditioning increases triiodothyronine (T3) level in the developing rat brain. *Brain Res.* 2013;1501:89-97.
86. Zhang B, Peng W, Wang C, et al. A Low fT3 Level as a Prognostic Marker in Patients with Acute Myocardial Infarctions. *Intern Med* 2012;51:3009-15.

- 87.** Alevizaki M, Synetou M, Xynos K, Pappa T, Vemmos KN. Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients. *Eur J Clin Invest* 2007;37(8):651-7.
- 88.** Ilias I, Stamoulis K, Armaganidis A, et al. Contribution of endocrine parameters in predicting outcome of multiple trauma patients in an intensive care unit. *Hormones* 2007;6:218-26.
- 89.** Meyer S, Schuetz P, Wielant M, Nusbaumer C, Mueller B, Christ-Crain M. Low triiodothyronine syndrome: a prognostic marker for outcome in sepsis? *Endocr* 2011;39:167-74.
- 90.** Ray DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med* 2002;28:1301-8.
- 91.** Gou DY, Su W, Shao YC, Lu YL. Euthyroid sick syndrome in trauma patients with severe inflammatory response syndrome. *Chin J Traumatol* 2006;9(2):115-17.
- 92.** 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;151(5):557-60.
- 93.** Maqri F, Muzzoni B, Cravallo L et al. Thyroid function in physiological aging and in centenarians; possible relationships with some nutritional markers. *Metabolism* 2002;51(1):105-9.
- 94.** Ruotolo G, Dattilo B, Gareri P et al. Evaluation of thyroid function in a group of over-eighty year-old people. *Minerva Med.* 2005;96(6):391-5.

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AMPA	: α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate
APACHE	: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi)
ATP	: Adenozin Trifosfat
BH	: Beyin Hasarı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
Ca ⁺²	: Kalsiyum
EDH	: Epidural (Ekstradural) Hematom
EEG	: Elektroensefalografi
ERC	: European Resuscitation Council (Avrupa Resüsitasyon Derneği)
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
GKS	: Glasgow Koma Skalası
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
IL-1	: İnterlökin 1
İGF1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
İKB	: İntrakranyal Basınç
İL-6	: İnterlökin 6
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KPA	: Kardiyopulmoner Arrest
KPR	: Kardiyopulmoner Resüsitasyon
LH	: Luteinize Edici Hormon
MR	: Manyetik Rezonans
Na ⁺	: Sodyum
NEA	: Nabızsız Elektriksel Aktivite
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik Oksit
NTIS	: Nonthyroidal İllness Syndrome (Tiroid Dışı Hastalık Sendromu)

nVT	: Nabızsız Ventriküler Taşikardi
O ²⁻	: Süperoksid
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
OH ⁻	: Hidroksil
Ort.	: Ortalama
PKA-BH	: Post Kardiyopulmoner Arrest Hipoksik-İskemik Beyin Hasarı
PKAS	: Post Kardiyak Arrest Sendrom
rT3	: Revers Triiyodotironin
SAK	: Subaraknoid kanama
SD	: Standart Sapma
SKA	: Serebral Kan Akımı
SMR-O ₂	: Serebral Oksijen Metabolizma Hızı
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment (Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi)
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
SR	: Serbest Radikaller
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
SVD	: Serebral Vasküler Direnç
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBH	: Travmatik Beyin Hasarı
TBPA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin
TNF α	: Tümör Nekrotizan Faktör α
TRH	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TSH	: Tiroid Sitümüle Edici Hormon
TSHY	: Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Hipofizer Yetmezlik
VF	: Ventriküler Fibrilasyon
VT	: Ventriküler Taşikardi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Glasgow Koma Skalası)	9
Tablo 2 (YBÜ'de Kullanılan Skorlama Sistemleri)	27
Tablo 3 (APACHE III Skorlama Sistemi)	29-30
Tablo 4 (SOFA Skorlama Sistemi)	32
Tablo 5 (Kullanılan Hormonlar ve Referans Aralıkları)	34
Tablo 6 (Dermografik Veriler)	35
Tablo 7 (GKS Skorları)	36
Tablo 8 (SOFA Skorları)	36
Tablo 9 (APACHE III Skorları)	37
Tablo 10 (OAB Değerleri)	37
Tablo 11 (TSH Değerleri)	38
Tablo 12 (sT3 Değerleri)	39
Tablo 13 (sT4 Değerleri)	40
Tablo 14 (Mortalite Oranları)	41
Tablo 15 (GKS, Yatış Süresi İlişkisi)	41
Tablo 16 (Ölüm Olmayanların Devir Günü GKS Skorları)	41
Tablo 17 (Mortalite ve Dermografik Veriler)	42
Tablo 18 (GKS Skorlarının Ölen Hastalarda Grup İçi Değişimleri)	42
Tablo 19 (Grup T, SOFA Skorları ve Mortalite)	43
Tablo 20 (Grup İ, SOFA Skorları ve Mortalite)	43
Tablo 21 (Grup T, APACHE III Skorları ve Mortalite)	43
Tablo 22 (Grup İ, APACHE III Skorları ve Mortalite)	44
Tablo 23 (OAB Ölçümleri ve Mortalite)	44
Tablo 24 (TSH ve Mortalite)	45
Tablo 25 (sT3 Ölçümleri ve Mortalite)	46
Tablo 26 (sT4 ölçümleri ve Mortalite)	46
Tablo 27 (Birinci Gün Hormon Düzeyleri ve Mortalite Dağılımları)	47
Tablo 28 (Dördüncü Gün Hormon Düzeyleri ve Mortalite Dağılımları)	47
Tablo 29 (Yedinci Gün Hormon Düzeyleri ve Mortalite Dağılımları)	48
Tablo 30 (Skorlama Sistemleri ve 1. gün Hormon Düzeylerinin İlişkisi)	49
Tablo 31 (Yatış Süresi ve Tiroid Hormon Düzeylerinin İlişkisi)	49

ŞEKİLLER

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (GKS Skorları)	35
Şekil 2 (SOFA Skorları)	36
Şekil 3 (APACHE III Skorları)	37
Şekil 4 (TSH Değerleri)	38
Şekil 5 (sT3 Değerleri)	39
Şekil 6 (sT4 Değerleri)	40

