

## Covid -19 Hastalarında Tiroid Hormon Seviyelerinin Değerlendirilmesi

### Evaluation Of Thyroid Hormone Levels In The Patients With Covid-19

Mina Gülfem KAYA<sup>1</sup>, Recep ALANLI<sup>2</sup>

#### ÖZET

##### AMAÇ:

Bu çalışmada; COVID-19 servisinde yatan hastaların, tiroid hormon düzeyi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlandı.

##### GEREÇ VE YÖNTEM:

Mart 2020 ile Kasım 2020 tarihleri arasında COVID-19 PCR testi pozitif saptanıp, hastaneye yatırılan ve yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalar, retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 93 COVID-19 hastası ve benzer yaş ve cinsiyette olan 58 kontrol grubu alındı. COVID-19 ve kontrol grubunun demografik özellikleri, tiroid hormon seviyeleri ve diğer laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. COVID-19 saptanan hastalar akciğer tomografi bulgularına göre; akciğer tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı.

##### BULGULAR:

COVID 19 grubunda, serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanırken, TSH ve T3/T4 oranı arasında fark saptanmadı. COVID-19 olup, akciğer tutulumu eşlik edenlerde, akciğer tutulumu olmayanlara göre; yaş, aspartat aminotransferaz, C-reaktif protein ve laktat dehidrogenaz değerleri daha yüksek, serbest T3, nötrofil ve lenfosit sayısı ile albümin değeri ise daha düşük saptandı. Pnömoni varlığı ile serbest T3 seviyeleri arasında ilişki saptandı.

##### SONUÇ:

COVID-19 seyri sırasında hastalığın şiddetine bağlı olarak tiroid fonksiyonları değişebilir. Hastanede yatan hastalarda tiroid fonksiyon testlerini ölçmek hastalığın prognozu hakkında fikir verebilir.

##### Anahtar kelimeler:

COVID-19, tiroid, ötiroid hasta sendromları

#### ABSTRACT

##### AIM:

To evaluate the relationship between thyroid hormone level and disease severity of patients hospitalized in the COVID-19 service.

##### MATERIAL AND METHOD:

In this retrospective observational study, patients who were hospitalized with positive PCR tests for COVID-19 between March 2020 and November 2020 and who did not need intensive care were evaluated. Total 93 patients with COVID-19 and 58 control patients without COVID-19 who were in similar age and gender, were included. Demographic characteristics, thyroid hormone levels and other laboratory values related to COVID-19 and control group were compared. Patients with COVID-19 were divided into two groups according to existence of lung involvement evaluated by thorax computed tomography findings.

##### RESULTS:

In the COVID 19 group, free triiodothyronine (T3) and free thyroxine (T4) levels were lower than the control group, while thyroid stimulating hormone and T3 to T4 ratio were similar. In group with COVID-19 and lung involvement; age, aspartate aminotransferase, C-reactive protein and lactate dehydrogenase levels were higher; free T3, neutrophil and lymphocyte counts and albumin levels were found to be lower compared to those without lung involvement. A correlation between the presence of pneumonia and free T3 levels was determined.

##### CONCLUSION:

In the course of COVID-19, thyroid functions may be affected by the severity of the disease. Assessment of thyroid function in hospitalized patients may give an idea about the prognosis of the disease.

##### Keywords:

Thyroid, COVID-19, euthyroid sick syndrome

<sup>1</sup> Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Lokman Hekim Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Makale Geliş Tarihi / Submitted:** Ocak / January 2022

**Makale Kabul Tarihi / Accepted:** Mayıs / May 2022

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mina Gülfem KAYA  
Adres: Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Kliniği, Antidçen Mahallesi  
İdil sokak No: 44 Sincan, Ankara, Türkiye  
Tel: +90 505 657 9765  
ORCID: 0000-0002-7135-9526  
E-posta: [mina.kaya1@yahoo.com](mailto:mina.kaya1@yahoo.com)

#### Yazar Bilgileri / Author Information:

Recep ALANLI: ORCID: 0000-0003-4663-1898, [recepalanli@gmail.com](mailto:recepalanli@gmail.com)

# COVID -19 HASTALARINDA TİROİD HORMON SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## GİRİŞ

COVID-19, SARS-CoV-2'nin etken olduğu, hafif semptomlardan, ağır hipoksik solunum yetmezliğine kadar farklı klinik tablolar gösterebilen viral bir enfeksiyondur.1 Bu hastalık Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan şehrinde başladıktan sonra pandemi haline gelmiştir.2

SARS-CoV-2 virüsü bir reseptör olarak konakçı anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'yi (ACE2) kullanarak hücre içine girer. Tiroid bezinde de bu reseptörün olduğu bildirilmiştir.3 Tiroid hormon düzeylerinin COVID-19 enfeksiyonundan etkilenmektedir.4 COVID-19' a bağlı subakut tiroidit vakaları bildirilmiştir.5,6 Ancak tiroid hormonlarının COVID-19 enfeksiyonun akut döneminde nasıl etkilendiği tam olarak açığa kavuşmamıştır.

Akut hastalıklar sırasında tiroid hormonları seviyelerindeki değişiklikler tiroid dışı hastalık sendromu (TDHS) olarak adlandırılmaktadır. TDHS, kliniği ağır hastalarda hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkilidir. COVID-19 hastalarında, TDHS ile ilgili çok az çalışma vardır.7,8

Bu çalışmada, COVID-19 servisinde yatan hastaların, tiroid hormon düzeyi, TDHS varlığı ve biyokimya parametreleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Mart 2020 ile Kasım 2020 tarihleri arasında Ankara'da bir üniversite hastanesinde COVID-19 PCR testi pozitif saptanan ve hastaneye yatışı yapılan hastalarla retrospektif olarak yapılmıştır. Bu dönemde, iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniğine check-up amacıyla gelen, benzer yaş ve cinsiyetteki ve COVID-19 şüphesi olmayan hastalar ile kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışma için Lokman Hekim Üniversitesi Girişimsel Olmaya Etik Kurulunca; 2021/142 karar numarası ile onay alınmıştır.

### Dahil edilme Kriterleri:

Mart 2020 ile Kasım 2020 tarihleri arasında COVID-19 şüphesi için hastaneye başvuran, revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) testi pozitif saptanıp serviste yatırılan ve hastanede yattığı süre içerisinde, tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T3 ve serbest T4 değerlerine bakılmış ve akciğer bilgisayarlı tomografi sonucu olan hastalardan, tetkik sonuçlarına eksiksiz ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

### Hariç tutulma kriterleri:

Yoğun bakımda yatan hastalar, daha önce bilinen tiroid hastalığı öyküsü olanlar, tiroid hormon düzeyine etki edebilecek ilaç kullananlar, gebeler, steroid tedavisi alanlar, 18 yaşından küçük olanlar ve ayaktan izlenen hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, hemogram, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin, sodyum, potasyum, albümin, gama glutamil transferaz (GGT), kreatinin kinaz (CK), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, D-dimer, glikoz, laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, TSH, serbest T3 ve serbest T4 tetkik sonuçları kayıt altına alındı. COVID-19 saptanan hastalar akciğer tomografi bulgularına; akciğer tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında demografik özellikler ve kan parametreleri arasında fark olup olmadığı değerlendirildi. TDHS; düşük serum T3, normal veya düşük T4 ve TSH seviyeleri olması olarak tanımlandı (7).

Hemogram tetkiki (Sysmex XN-1000 analizör (USA) cihazı ile ölçüldü. ALT, AST, kreatinin, sodyum, potasyum, albümin, GGT, CK, CRP, D-dimer, glikoz, LDH ve ürik asit (Roche Hitachi Cobas 501 analizör (Switzerland) cihazı ile ölçüldü. Prokalsitonin, TSH, T3 ve T4 (Roche Hitachi Cobas 601 analizör (Switzerland) cihazı ile ölçüldü. Akciğer tomografisi, (Siemens Emotion 16 Scanner (Siemens Healthineers; Erlangen, Germany, 2010) cihaz ile değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı, Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı t testi ile değerlendirildi. Parametreler arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek için Pearson korelasyon testi uygulandı. Çalışmada p

değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 93 COVID-19 hastası ve 58 kontrol grubu alındı. Ortalama yaş  $45,70 \pm 15,04$  (erkeklerin  $48,56 \pm 14,88$ , kadınların  $43,49 \pm 14,89$ ) idi. COVID 19 hastalarında, serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanırken, TSH ve T3/T4 oranı arasında fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. COVID-19 hastalarının ve kontrol grubunun tiroid hormon düzeyleri

Özellik	COVID-19 grubu (n=93)	Kontrol grubu (n=58)	p Değeri
Yaş	46,75±15,55	44,03±14,17	0,282
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	58/35	27/31	0,057
Serbest T3 (ng/dL)	2,84±0,62	3,05±0,57	<b>0,001</b>
Serbest T4 (ng/dL)	1,13±0,17	1,22±0,21	<b>0,011</b>
TSH (U/ml)	2,10±1,73	2,22±1,25	0,737
T3/T4 oranı	2,553±0,580	2,531±0,544	0,818

COVID-19 olup, akciğer tutulumu eşlik edenlerde, akciğer tutulumu olmayanlara göre; yaş, AST, CRP ve LDH değerleri daha yüksek, serbest T3, nötrofil ve lenfosit sayısı ile albümin değeri ise daha düşük saptandı (Tablo 2).

Tablo 2 COVID19 hastalarında akciğer tutulumuna göre kan parametrelerinin karşılaştırılması:

Özellik	Akciğer tutulumu olmayan (n=21)	Akciğer tutulumu olan (n=72)	p Değeri
Yaş (yıl)	39,90±13,99	48,75±15,51	<b>0,021</b>
Lökosit sayısı (x10 <sup>9</sup> /L)	8,89±10,87	5,34±1,72	<b>0,007</b>
Nötrofil sayısı (x10 <sup>9</sup> /L)	4,47±3,01	3,37±1,54	<b>0,024</b>
Lenfosit sayısı (x10 <sup>9</sup> /L)	2,01±0,98	1,56±0,55	<b>0,008</b>
Hemoglobin (g/dL)	14,24±1,84	14,00±1,32	0,514
Kreatinin (mg/dL)	0,74±0,19	0,75±0,17	0,787
Sodyum (mmol/L)	138,32±2,58	137,56±3,16	0,342
Potasyum (mmol/L)	4,09±0,38	4,06±0,37	0,794
Albümin (g/dL)	4,16±0,37	3,89±0,37	<b>0,045</b>
Aspartat aminotransferaz (U/L)	22,33±4,04	34,32±22,36	<b>0,017</b>
Alanin aminotransferaz (U/L)	23,19±11,20	34,72±31,59	0,105
Gama glutamil transferaz (U/L)	19,94±8,13	36,95±37,64	0,070
Kreatinin kinaz (U/L)	93,94±78,03	123,08±143,04	0,436
C-reaktif protein (mg/L)	3,79±3,65	28,64±39,70	<b>0,007</b>
Prokalsitonin	0,13±0,18	0,12±0,24	0,971
D-dimer (nmol/L)	380±540	580±660	0,229
Glikoz (mg/dL)	99,76±26,19	112,26±30,00	0,088
Laktat dehidrogenaz (U/L)	169,25±26,77	224,47±70,91	<b>0,003</b>
Serbest T3 (ng/dL)	3,19±0,74	2,73±0,54	<b>0,001</b>
Serbest T4 (ng/dL)	1,12±0,17	1,13±0,18	0,465
TSH (U/ml)	1,91±1,34	2,15±1,83	0,286
Ürik asit (mg/dL)	4,96±1,40	5,27±2,50	0,486

Akciğer tutulumu olan COVID-19 hastalarında dokuz (%13,8), akciğer tutulumu olmayanlarda bir (%4,7) ve kontrol grubunda üç (%5,5) kişide, TDHS saptandı. Gruplar arasında TDHS görülme sıklığı benzerdi (p=0.242).

Hastalarda en sık saptanan hastalığın HT olduğu saptandı. Akciğer tutulumu olan ve olmayanların eşlik eden hastalıkları benzer oranda olduğu tespit edildi (Tablo 3).

Özellik	Akciğer tutulumu olmayan (n=21)	Akciğer tutulumu olan(n=72)	p Değeri
Diabetes Mellitus (n, %)	3 (%14,3)	10 (%13,9)	0,963
Hipertansiyon (n, %)	2 (%9,5)	16 (%22,2)	0,195
Koroner Arter Hastalığı (n, %)	0	6 (%8,3)	0,171
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (n, %)	1 (%4,8)	9 (%12,5)	0,314
Karaciğer hastalığı (n, %)	0	1 (%1,4)	0,587

Pnömoni varlığı ile serbest T3 arasında anlamlı korelasyon saptanmışken ( $r=0,317$ ,  $p=0,003$ ); serbest T4 ( $r=0,009$ ,  $p=0,933$ ) ve TSH ( $r=0,060$ ,  $p=0,570$ ) ile korelasyon saptanmamıştır.

### TARTIŞMA

Yapılan bu çalışmada, COVID-19 saptanan hastalarda serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri; COVID olmayan hastalardan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ayrıca COVID-19 saptanan hastalarda akciğer tutulumu varlığında; serbest T3, albümin, nötrofil, lökosit ve lenfosit sayısı anlamlı olarak daha düşük saptandı. AST, LDH ve CRP gibi inflamatuvar belirteçler COVID-19'un akciğer tutulumu olanlarda, olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Bir çalışmada; COVID-19 hastalarında TSH ve total T3 seviyeleri, COVID-19 dışı nedenlere bağlı pnömonisi olan hastalara göre daha düşük saptanmış ve bu düşüklüğün derecesi hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur.7 2005 yılında Leow ve arkadaşları SARS sonrası hayatta kalan hastalarda hipotiroidi geliştiği saptanmış ve bunun hipotalamo-hipofizer-tiroid aksın etkilenmesi nedeniyle olduğu düşünülmüştür.9 Yapılan bu çalışmada benzer şekilde COVID-19 hastalarındaki serbest T3 ve T4 düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğu bulunmuştur.

Bir çalışmada COVID-19 sonrası ölen 113 hastanın tiroid fonksiyonları, hayatta kalan hastalar ile karşılaştırılmış, TSH ve serbest T3 seviyeleri ölen hastalarda daha düşük bulunmuştur.10 Serbest T3'ün yoğun bakımda mortalite için güçlü bir prediktör olabileceğini bildirilmiştir.11 COVID-19 için yoğun bakımda tedavi gören hastalarda tiroid hormon değerlerinin mortaliteyi etkilediği göstermiştir.12-14 Yapılan bu çalışmada COVID-19'a bağlı akciğer tutulumu olanlarda; serbest T3 düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu ve pnömoni varlığı ile serbest T3 arasında ilişki olduğu saptandı.

Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarında, TDHS sıklığı %27 olarak saptanmış ve TDHS'nin hastalığın şiddeti ve inflamatuvar parametreler ile ilişkili olduğu bulunmuştur.15 Başka bir çalışmada ise COVID-19 hastalarının %7,3'ünde TDHS saptanmıştır.8 Yapılan bu çalışmada COVID-19 hastalarında TDHS sıklığı %10,7 olarak saptanmıştır. Ancak COVID-19 saptanan ve kontrol grubundaki TDHS sıklığının benzer olduğu gösterilmiştir. TDHS gelişme nedeninin SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından tetiklenen aşırı inflamatuvar yanıt olabileceği düşünülmüştür.

COVID-19 hastalarında albümin eksikliğinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.16 Başka bir çalışmada COVID-19 hastalarında CRP ve LDH değerinde artış, lenfosit sayısında ise azalma olduğu bildirilmiştir.17 Yapılan bu çalışmada COVID-19'un akciğer tutulumu ile AST, LDH ve CRP'nin arttığı, albümin ve lenfosit sayısının ise azaldığı gösterilmiştir. Bildirilen bu belirteçlerin inflamasyon şiddetini yansıttıkları için COVID-19 şiddetini gösterdikleri düşünülmüştür.

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle retrospektif olarak yapılmıştır. Sadece TSH, serbest T3 ve T4 düzeylerine bakılmış olup, tiroid fonksiyonlarını gösteren diğer parametrelere bakılamamıştır. Bu yüzden hipotalamo-hipofizer-tiroid aks tam olarak değerlendirilememiştir.

### SONUÇ

COVID-19 seyri sırasında hastalığın şiddetine bağlı olarak tiroid fonksiyonları değişebilir. Hastanede yatan hastalarda özellikle akciğer tutulumu olanlarda tiroid fonksiyon testlerini ölçmek hastalığın prognozu hakkında fikir verebilir. Konuyla ilgili yapılacak yeni çalışmaların, COVID-19'un, hipotalamo-hipofizer-tiroid aksa yaptığı etkinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Tang X, Du RH, Wang R, et al. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest*. 2020;158(1):195-205. doi:10.1016/j.chest.2020.03.032
2. Baldelli R, Nicastrì E, Petrosillo N, et al. Thyroid dysfunction in COVID-19 patients. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(12):2735-2739. doi:10.1007/s40618-021-01599-0
3. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45-51. doi:10.1186/s40249-020-00662-x4
4. Güven M, Gültekin H. The prognostic impact of thyroid disorders on the clinical severity of COVID-19: Results of single-centre pandemic hospital. *Int J Clin Pract*. 2021;75(6):e14129 doi:10.1111/ijcp.14129
5. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-Cov-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):dgaa276. doi:10.1210/clinem/dgaa276
6. Asfuroglu Kalkan E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1173-1174. doi:10.1007/s40618-020-01316-3
7. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid*. 2021;31(1):8-11. doi:10.1089/thy.2020.0363
8. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, et al. Role of non-thyroidal illness syndrome in predicting adverse outcomes in COVID-19 patients predominantly of mild-to-moderate severity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(3):469-477. doi:10.1111/cen.14476
9. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x
10. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295]. *BMJ*. 2020;368:m1091. Published 2020 Mar 26. doi:10.1136/bmj.m1091
11. Wang F, Pan W, Wang H, Wang S, Pan S, Ge J. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. *Crit Care*. 2012;16(1):R11. doi:10.1186/cc11151
12. Rothberger GD, Valestra PK, Knight K, Desai AK, Calixte R, Shapiro LE. Low Free T3 Is Associated With Worse Outcomes in Patients in the ICU Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *J Intensive Care Med*. 2021;36(3):313-318. doi:10.1177/0885066619890822
13. Kim JG, Shin H, Kim W, et al. The Value of Decreased Thyroid Hormone for Predicting Mortality in Adult Septic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):14137. Published 2018 Sep 20. doi:10.1038/s41598-018-32543-7
14. Angelousi AG, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis AM, Falagas ME. Association between thyroid function tests at baseline and the outcome of patients with sepsis or septic shock: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):147-155. doi:10.1530/EJE-10-0695
15. Zou R, Wu C, Zhang S, et al. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:566439. Published 2020 Oct 7. doi:10.3389/fendo.2020.566439
16. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):255. Published 2020 May 26. doi:10.1186/s13054-020-02995-3
17. Alanlı R, Kucukay MB, Yalcin KS, et al. COVID-19 patients in a university hospital; clinical characteristics and relationship with accompanying diseases, a prospective study. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2020;42(2):185-191. doi:10.7197/cmj.vi.756746