

KOAH ATAK DÖNEMİNDEKİ OLGULARDA HASTA ÖTİROİD SENDROMU VE TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN ATAK TEDAVİSİNE CEVABININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Gamze KIRKIL Figen DEVECİ Teyfik TURGUT Suat TÜRKOĞLU
Mehmet Hamdi MUZ

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 29.01.2005 Kabul Tarihi: 08.05.2006

ÖZET

Hasta ötiroid sendromu (HÖS) kritik hastalardaki tiroid fonksiyon anomalilerini tanımlar. KOAH akut ataklı olgularda HÖS sıklığını araştırmayı, stabil dönemde tiroid hormon seviyelerini, tiroid fonksiyon testleri (TFT) ile kan gazı parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Otuzdokuz KOAH akut ataklı ve 20 sağlıklı kontrol grubunun serum serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), total T3 (TT3), total T4 (TT4) ve tirotropin (TSH) seviyeleri, arteryel kan gazı (AKG) analizleri değerlendirildi. HÖS (+) olanlarda stabil dönemde ölçümler tekrarlandı.

KOAH'lı olguların 29'unda (%74.35) HÖS tespit edildi. Kontrol grubu ile HÖS (-) KOAH'lı grup karşılaştırıldığında PaO₂, TT3 değerleri arasında (sırasıyla p<0.001, p=0.003), kontrol grubu ile HÖS (+) KOAH'lı grup karşılaştırıldığında PaO₂, PaCO₂, O₂ saturasyonu, sT3, TT3 değerleri arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırasıyla p<0.001, p=0.012, p=0.004, p=0.025, p<0.001). HÖS(-) ve HÖS(+) KOAH'lı olgular karşılaştırıldığında AKG parametreleri arasında fark olmadığı (p>0.05), TT3, sT3 değerlerinin HÖS (+) grupta düşük olduğu görüldü (sırasıyla p<0.001, p=0.001).

HÖS (+) olguların stabil dönemdeki sT3, TT3, O₂ saturasyonu değerlerinde anlamlı artış tespit edildi (sırasıyla p<0.025, p<0.046, p<0.034).

HÖS (+) olguların atak döneminde sT3 ve TT3 ile PaCO₂ arasında negatif (sırasıyla p=0.025, r= -0,415, p=0.016, r=-0,443), TT4 ile PaO₂ arasında pozitif, TSH ile O₂ saturasyonu arasında ise negatif korelasyon olduğu gözlemlendi (sırasıyla p=0.023, r=0.421, p=0.029, r=-0.407). Stabil dönemde TFT değerleri ile AKG parametreleri arasında korelasyon tespit edilmedi (p>0.05).

Sonuç olarak, KOAH'lı olgularda tiroid fonksiyon anomalilerine sıklıkla rastlanabileceği, ancak hastaların tedavileri tamamlanmadan bu anomalilere müdahale etmede acele edilmemesi gerektiği, tiroid hormon seviyelerinin seri analizleri ile tedavinin daha doğru bir şekilde yönlendirilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, HÖS, Arter kan gazları.

ABSTRACT

Euthyroid Sick Syndrome in Cases with COPD Attack and Evaluation of The Response of Thyroid Function Tests to Attack Therapy

Euthyroid sick syndrome (ESS) describes the abnormalities of thyroid function in critically ill patients. We aimed to investigate the incidence of ESS in cases with COPD attack, the levels of thyroid hormone during stable period, and the relation between the Thyroid function tests (TFT) and arterial blood analyses (ABA).

Serum free T3 (fT3), fT4, total T3 (TT3), TT4, TSH levels, and ABA of 39 cases with COPD attack, and 20 healthy cases were analyzed. In ESS (+) patients these parameters were again measured after attack therapy.

ESS was determined in 29 (74.35%) COPD cases. There was a significant difference in PaO₂ and TT3 levels between control and ESS (-) COPD group (p<0.001, p=0.003, respectively), and also in PaO₂, PaCO₂, O₂ saturation, TT3, fT3 levels between control and ESS (+) COPD group (p<0.001, p=0.012, p=0.004, p<0.001, p=0.025, respectively). There was no difference in ABA parameters between ESS (+) and ESS (-) COPD groups (p>0.05), but sT3, TT3 levels were significantly low in ESS (+) COPD group (p=0.001, p<0.001, respectively).

A significant increase in TT3, sT3, O₂ saturation levels of ESS (+) COPD group during stable period was observed (p<0.046, p<0.025, p<0.034 respectively).

In ESS (+) group, there was a negative correlation between fT3, TT3 and PaCO₂ (p=0.025, r= -,415 ve p=0.016, r= -,443 respectively), a positive correlation between TT4 and PaO₂ (p=0.023, r=0.421), and a negative correlation

between TSH and O₂ saturation (p=0.029, r=-0.407), during attack. There was no correlation between TFT and ABA parametres in stable period (p>0.05).

In conclusion, thyroid function abnormalities may occur frequently in COPD cases, but we should not hurry to interfere these abnormalities during attack therapy. Serial analyses of thyroid levels can manage therapy more exact.

Key Words: COPD, ESS, Arterial blood analyses.

GİRİŞ

Tiroid dışı ciddi hastalığı olanlarda tiroid fonksiyon bozukluklarına sık rastlanır. Hasta ötiroid sendromu (HÖS), özellikle yoğun bakım ünitelerinde takip edilen ve bilinen tiroid hastalığı olmayan kritik hastalarda gözlenir. Serum tirotropin (TSH) seviyeleri normal iken total triiyodotironin (TT3) seviyelerinin düşük olması ile karakterizedir (1, 2). Bu sendromun, sistemik bir hastalıkla karşılaşıldığında dokunun enerji ihtiyacını azaltan bir adaptasyon mekanizması mı yoksa hipotiroidinin neden olduğu doku hasarını hızlandıran bir maladaptasyon cevabı mı olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır (3, 4).

KOAH akut atakla başvuran hastalarda HÖS'ün sık görülebileceği bildirilmesine rağmen atak sonrasında tiroid fonksiyonları hakkında yeterli bilgi yoktur (5). Çalışmamızda KOAH akut atakla başvuran olgularda HÖS sıklığını, HÖS saptanan olgularda tiroid fonksiyon testleri ile kan gazı parametreleri arasındaki ilişkiyi ve atak sonrası stabil dönemde tiroid hormon seviyelerinin değişip değişmeyeceğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimize akut atak nedeni ile yatırılan 39 KOAH'lı olgu ve aynı yaş grubunda 20 sağlıklı kontrol olgu alındı. KOAH tanısı GOLD kılavuzuna göre semptomlar, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve solunum fonksiyon testi parametreleri göz önüne alınarak konuldu (6). KOAH atak tanımı da GOLD kılavuzuna göre yapıldı (6). Bilinen tiroid hastalığı olan, tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olacak ilaç kullanımı olan ve başka bir sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm çalışma olgularından atak sırasında ve HÖS(+) olan KOAH olgularında ataktan 3 hafta sonraki stabil dönemde serum serbest T3 (sT3), serbest tiroksin (sT4), TT3, total T4 (TT4) ve TSH seviyelerinin ölçümü için 5 ml venöz kan ve arter kan gazı (AKG) analizi için 5 ml arteriyel kan örneği alındı.

Serum sT3, sT4, TT3, TT4 ve TSH seviyeleri Hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında kemiluminesans yöntemi ile ölçüldü. sT3 normal değeri;

1.8-4.6 pg/ml, TT3 normal değeri; 84-201 ng/dl, sT4 normal değeri; 0.93-1.71 ng/dl, TT4 normal değeri; 5.1-13.5 U_g/dl ve TSH normal değeri; 0.27-4.2 mIU/ml olarak kabul edildi. AKG örnekleri Hastanemiz yoğun bakım ünitesinde (Nova Biomedical, Stat Profile M) çalışıldı.

HÖS tanısı; TT3 değeri <84 ng/dl iken TSH değerinin 0.27-4.2 mIU/ml arasında olması ile konuldu.

Verileri değerlendirmede SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Üç gruptan elde edilen veriler arasında istatistiksel fark olup olmadığına Kruskal Wallis testi ile bakıldı. Fark bulunan parametrelerde ikişerli karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı. HÖS tespit edilen olguların atak sırasında ve stabil dönemde tiroid fonksiyon testleri (TFT) sonuçlarını değerlendirmede Wilcoxon Rank testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 39 KOAH'lı olgunun 29'unda (%74.35) HÖS tespit edildi. TFT'leri normal olan 10 KOAH'lı olgunun (2 kadın, 8 erkek) yaş ortalaması; 66.80±3.01, HÖS tespit edilen 29 KOAH'lı olgunun (3 kadın, 26 erkek) yaş ortalaması; 65.48±8.66, sağlıklı kontrol grubunun (4 kadın, 16 erkek) yaş ortalaması; 62.90±3.86 idi. Üç grubun atak sırasındaki ortalama TFT ve AKG değerleri tablo-1'de sunulmuştur.

Kontrol grubu ile HÖS (-) KOAH'lı grup karşılaştırıldığında PaO₂ ve TT3 değerleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü (PaO₂ için p<0.001, TT3 için p=0.003). Kontrol grubu ile HÖS (+) KOAH'lı grup karşılaştırıldığında tüm AKG parametrelerinde ve sT3 ile TT3 değerleri arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (PaO₂ için p<0.001, PaCO₂ için p=0.012, O₂ saturasyonu için p=0.004, sT3 için p=0.025, TT3 için p<0.001). HÖS(-) ve HÖS(+) KOAH'lı olgular karşılaştırıldığında AKG parametreleri arasında fark olmadığı (p>0.05), TT3 ve sT3 değerlerinin

HÖS (+) grupta anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (TT3 için $p<0.001$, sT3 için $p=0.001$).

HÖS (+) KOAH'lı olguların atak sırasında ve stabil dönemdeki TFT ve AKG değerleri tablo-II'de sunulmuştur.

Tablo 1. Kontrol, HÖS (-) ve HÖS (+) KOAH'lı olguların atak sırasındaki ortalama TFT ve AKG değerleri

	Kontrol grubu (n=20)	KOAH (n=39)	
		HÖS(-) (n=10)	HÖS(+) (n=29)
TFT			
sT3 (pg/ml)	2.88±0.54 ^a	3.12±0.30 ^f	2.67±0.56
TT3 (ng/dl)	137.01±23.91 ^b	108.19±22.02 ^g	80.33±19.71
sT4 (ng/dl)	1.35±0.19	1.28±0.16	1.36±0.26
TT4 (Ug/dl)	8.38±1.01	8.19±1.05	7.69±1.97
TSH (mIU/ml)	1.13±0.65	1.44±0.68	1.35±1.18
AKG			
PaO ₂	79.40±6.73 ^c	50.65±13.62	57.93±16.20
PaCO ₂	39.85±4.34 ^d	40.23±8.92	50.78±19.03
O ₂ saturasyonu	92.40±2.39 ^e	83.75±11.76	84.82±10.70

^a HÖS (+)'e göre $p=0.025$, ^b HÖS (-)'e göre $p=0.003$, HÖS (+)'e göre $p<0.001$, ^c HÖS (-)'e göre $p<0.001$, HÖS (+)'e göre $p<0.001$, ^d HÖS (+)'e göre $p=0.012$, ^e HÖS (+)'e göre $p=0.004$, ^f HÖS (+)'e göre $p=0.001$, ^g HÖS (+)'e göre $p<0.001$

Tablo 2. HÖS (+) KOAH'lı olguların atak ve stabil dönemdeki ortalama TFT ve AKG değerleri

	Atak	Stabil dönem
TFT		
sT3 (pg/ml)	2.67±0.56	2.82±0.55*
TT3 (ng/dl)	80.33±19.71	86.07±20.39*
sT4 (ng/dl)	1.36±0.26	1.39±0.29
TT4 (Ug/dl)	7.69±1.97	7.93±1.44
TSH (mIU/ml)	1.35±1.18	1.74±1.26
AKG		
PaO ₂	57.93±16.20	59.74±11.47
PaCO ₂	50.78±19.03	42.95±10.84
O ₂ saturasyonu	84.82±10.70	89.95±6.46*

* $p<0.05$

HÖS (+) olguların stabil dönemdeki sT3 ve TT3 değerlerinde atak sırasındaki değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı artış tespit edildi (sT3 için $p<0.025$, TT3 için $p<0.046$). AKG parametrelerine bakıldığında stabil dönemde PaO₂ değerinin yükseldiği, PaCO₂ değerinin ise düştüğü görüldü. Ancak istatistiksel bir anlam tespit edilmedi ($p>0.05$). O₂ saturasyonu ise stabil dönemde anlamlı artış gösterdi ($p<0.034$).

HÖS (+) olguların atak döneminde TFT değerleri ile AKG parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında sT3 ile PaCO₂ değerleri ve TT3 ile PaCO₂ değerleri arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0.025$, $r=-0.415$ ve $p=0.016$, $r=-0.443$). Ayrıca TT4 ile PaO₂ değerleri arasında pozitif korelasyon, TSH

ile O₂ saturasyonu arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.023$, $r=0.421$, $p=0.029$, $r=-0.407$). sT4 ve PaO₂, PaCO₂, O₂ saturasyonu arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

HÖS (+) olguların stabil dönemde TFT değerleri ile AKG parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında ise anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

HÖS'ün temel özelliği düşük T3 veya düşük T3 ve T4 ile TSH'nin normal veya normalin alt sınırında olmasıdır, ancak diğer tiroid fonksiyon anomalileri de gözlenebilir. En sık gözlenen anomali düşük TT3 ile normal sınırlarda T4 ve

TSH seviyeleridir (4). Çalışmamızda da en sık tespit edilen anomali TT3 seviyelerinin düşüklüğü idi. Yapılan birçok çalışma-da da benzer sonuçlar elde edilmiştir (1, 5, 7, 8).

TSH seviyelerinin hastaların %80'inde normal veya normalin alt sınırında olduğu, ancak %10 hastada belirgin azalma gözlemlendiği ve bu olgularda da hastalığın iyileşme döneminde TSH seviyelerinde hafif yükselme olabileceği belirtilmiştir (9). Olgularımızın TSH seviyelerini değerlendirdiğimizde tümünde normal sınırlarda olmasına rağmen stabil dönemde bakılan değerlerin ataktaki değerlerden daha yüksek olduğunu gördük.

Ciddi tiroid dışı hastalığı olanlarda sık rastlanan tiroid hormon anomalilerinin genellikle reverzibl olduğu bilinmektedir (10). Çalışmamızda tüm olguların TFT parametrelerinin atak sonrası yükseldiğini tespit ettik. Tiroid hormon anomalilerinin genellikle reverzibl olduğu bilinme-sine rağmen bazı çalışmalarda tiroid hormon replasman tedavilerinin etkileri araştırılmıştır ve T4 tedavisinin faydalı olmadığı, T3 tedavisinin ise çelişkili sonuçlara neden olduğu bildirilmiştir (11, 12). Bazı çalışmalarda hormon replasman tedavisinin özellikle kardiyotorasik veya koroner by-pass uygulanan olgularda sistemik vasküler rezistansı azaltarak kardiyak inotrop ve diüretiklere ihtiyacı azaltarak faydalı olduğu belirtilmiştir (13, 14). Altta yatan hastalık tedavi edilmedikçe hormon replasman tedavisinin kar mı zarar mı getireceğine dair elimizde kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Çalışmamızda atak sonrası tiroid hormonlarının stabil dönemde artış göstermesi nedeniyle tiroid dışı hastalık tedavi edildikten sonra TFT'lerin tekrarlanması ve böylece tiroid hormon replasmanına gerek olup olmadığına karar verilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Mönig H, Arendt T, Meyer M, et al. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic or non-septic diseases-implications for the euthyroid sick syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1402-6.
2. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, et al. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1860-6.
3. Goichot B, Sapin R, Schlienger JL. Euthyroid sick syndrome: recent physiopathologic findings. *Rev Med Interne* 1998; 19(9): 640-8.
4. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; 7(1): 125-32..
5. Soyuyiğit Ş, Çurğunlu A, Bavunoğlu Tüfekçi A, Tutluoğlu B. KOAH akut atakta hasta ötiroid sendromu sıklığı. *Solunum* 2004; 6: 14-7.
6. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD NHLBI/WHO Workshop report 2003.
7. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The

Kritik hastalarda düşük T3 ve T4 seviyelerinin hastalık şiddeti ve mortalite oranlarının artışına eşlik ettiği bildirilmiştir (15). Kronik kalp yetmezliği olan olgularda yapılan bir çalışmada HÖS tespit edilenlerde takip periyodunda ölüm oranlarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir ve HÖS varlığının kardiyak yetmezlik derecesi ile ilişkili olduğu, kalp transplantasyonu ile HÖS'ün geri döndüğü bildirilmiştir (2). Solunum yetmezliğinde de en düşük TT3 seviyelerinin antemortem hastalarda gözlemlendiği ve solunum hastalıklarında TT3 ve TT4 konsantrasyon ölçümünün prognostik değeri olabileceği bildirilmiştir (16). Çalışmamızda KOAH'lı olgularda AKG değerlerinden PaCO₂ ile sT3 ve TT3 değerleri arasında negatif, TT4 ile PaO₂ arasında ise pozitif korelasyon, TSH ile O₂ saturasyonu arasında ise negatif korelasyon olduğu olduğunu gördük. Soyuyiğit (4) ve arkadaşlarının KOAH akut ataklı olgularda yaptığı çalışmalarında TFT ile PaO₂, PaCO₂ ve O₂ saturasyonu arasında herhangi bir ilişki saptanmazken, Wawrzynska (16) ve arkadaşlarının aynı grup hastada yaptığı çalışmada sT3 ve PaO₂ arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Birçok hastalıkta düşük tiroid hormon seviyelerinin kötü prognoz belirteci olduğu bilinmektedir ve TFT'lerin seri analizlerinin özellikle yoğun bakımdaki hastaların değerlendirilmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (17).

Sonuç olarak, KOAH'lı olgularda tiroid fonksiyon anomalilerine sıklıkla rastlanabileceği, ancak hastaların tedavileri tamamlanmadan bu anomalilere müdahale etmede acele edilmemesi gerektiği, tiroid hormon seviyelerinin seri analizleri ile tedavinin daha doğru bir şekilde yönlendirilebileceği düşünülmektedir.

- “euthyroid sick syndrome”. *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
8. Di Napoli M, Reda G, Zannoni G, et al. The euthyroid sick syndrome: Its incidence and clinical significance in an internal medicine department. *Minerva Med* 1994; 85: 161-5 (abstract).
 9. Kaptein EM: Clinical application of free thyroxine determinations. *Clin Lab Med* 1993; 13: 653-72.
 10. Camacho PM, Dwarkanathan AA. Sick euthyroid syndrome. What to do when thyroid function tests are abnormal in critically ill patients. *Postgrad Med* 1999; 105: 215-9.
 11. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1-8.
 12. Dulchavsky SA, Hendrick SR, Dutta S. Pulmonary biophysical effects of triiodothyronine (T3) augmentation during sepsis-induced hypothyroidism. *J Trauma* 1993; 35: 104-9.
 13. Klempere JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995; 333: 1522-7.
 14. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, et al. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. Duke T3 study group. *JAMA* 1996; 275: 687-92.
 15. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981; 245: 43-5.
 16. Wawrzynska L, Sakowicz A, Filipecki S. Euthyroid sick syndrome in patients with respiratory failure. *Pneumonol Alergol Pol.* 1996; 64: 193-9.
 17. Ward LS, Maciel RM. Predictive value of the measurement of iodothyroninis in the prognosis of patients with severe nonthyroidal illness. *Rev Assoc Med Bras* 1997; 43: 114-8.