

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Hasta Ötiroid Sendromu Sıklığı

The Incidence of Sick Euthyroid Syndrome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Dilek Kanmaz, Esin Yentürk, Barış Yılmaz, Neziha Alkan, Esin Tuncay

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kronik ve ciddi hastalıklar seyrinde ortaya çıkabilen tiroid hastalığı olmaksızın tiroid hormon düzeyindeki değişiklikler hasta ötiroid sendromu (HÖS) olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalık bulguları genellikle normal sınırlardaki serbest tiroiodotironin (fT4) ile azalmış serbest tiroksin (fT3) düzeyi ve normal ya da hafif baskılanmış tirootropin (TSH) değerleridir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAİ) stabil ve akut ataktaki olgularda tiroid hormon düzeyleri incelenerek HÖS oranı araştırıldı. Çalışmaya kliniğimizde daha önceden KOAİ tanısı konulan orta-ağır 45 olgu alındı. Olgular akut atak ve stabil olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm olgularda kan fT3, fT4, TSH değerleri, spirometri, akut atak nedeni ile hastaneye yatırılıp yapılan olgularda arter kan gazı değerleri kaydedildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 61.6±9.9 (43-80) yıl olan 45 olgunun (E/K: 43/2) 25'i stabil, diğer 20 olgu ise akut ataktaki KOAİ olgularından oluşmakta idi. Akut ataktaki grupta fT3: 2.32±0.53 pg/ml, fT4: 1.17±1.11 ng/dl, TSH: 0.69±0.59 iken stabil olgularda bu değerler fT3: 2.99±0.43 pg/ml, fT4: 0.79±0.14 ng/dl, TSH: 1.22±0.77 saptandı. Akut ataktaki grupta fT3 değeri stabil KOAİ grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.0001). KOAİ akut ataktaki olgularda HÖS %70 (14/20), stabil grupta %8 (2/25) sıklıkta görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda akut ataktaki KOAİ olgularında stabil olanlara göre HÖS oranı oldukça yüksek bulunmuştur (p< 0.001). (*Tur Toraks Der 2011; 12: 1-4*)

Anahtar sözcükler: KOAİ, tiroid fonksiyonları, ötiroidi

Geliş Tarihi: 29.01.2008 Kabul Tarihi: 12.01.2010

ABSTRACT

Objective: Sick euthyroid syndrome (SES) is defined as abnormal thyroid hormone levels without any thyroid disease which is seen during the progression of chronic or severe diseases. The common feature of this disorder is a low level of free triiodothyronine (fT3), with generally normal blood free thyroxine (fT4) levels and either normal or slightly suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH).

Material and Method: We examined the incidence of SES in COPD patients either in a stable state or acute exacerbation. 45 cases, who had previously been diagnosed as COPD in our clinic, with severe or moderate disease, were included in the study. Cases were grouped according to the state of the disease; stable or in acute exacerbation. fT3, fT4, TSH levels and spirometry values in all cases and arterial blood gas analyses in cases with acute exacerbation were recorded.

Results: Of the 45 cases with COPD (M/F:43/2) aged between 43 to 80 (61.6±9.9) years, 25 were in stable state and 20 cases were in acute exacerbation. Thyroid hormone levels in cases with acute exacerbation were fT3: 2.32±0.53 pg/ml, fT4:1.17±1.14 ng/dl, TSH:0.69±0.59, where the levels were fT3: 2.99±0.43 pg/ml, fT4: 0.79±0.11 ng/dl, TSH: 1.22±0.77 in stable cases. The fT3 level in the group with acute exacerbation was significantly lower than the cases in the stable state (p<0.001). SES was seen in 70% (14/20) percent of cases with acute exacerbation and 8% (2/25) of cases in the stable state.

Conclusion: In conclusion, we determined that SES is significantly higher in acute than stable cases in COPD (p<0.001).

(*Tur Toraks Der 2011; 12: 1-4*)

Key words: COPD, thyroid function, euthyroid

Received: 29.01.2008 Accepted: 12.01.2010

GİRİŞ

Kronik ve ciddi hastalıklar seyrinde ortaya çıkabilen tiroid hastalığı olmaksızın tiroid hormon düzeyindeki değişiklikler hasta ötiroid sendromu (HÖS) olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalık bulguları genellikle normal sınırlardaki serbest tiroiodotironin (fT4) ile azalmış serbest tiroksin (fT3) düzeyi ve normal ya da hafif baskılanmış tirootropin (TSH) değerleridir [1]. Çalışmamızda kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAİ) stabil ve akut ataktaki olgularda tiroid hormon düzeyleri incelenerek HÖS oranı araştırıldı.

Sunulduğu Kongre: Türk Toraks Derneği 9. Yıllık Kongresi, 19-23 Nisan 2006, Kemer, Antalya

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Esin Yentürk, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel: +90 212 664 17 00 E-posta: yenturke@yahoo.com

doi:10.5152/ttd.2011.01

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya KOAİ tanısı olan 45 olgu alındı. Tüm olgularda yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, hastalık süresi, boy, kilo parametreleri kaydedildi. Total protein, albümin, fT3, fT4, TSH, arter kan gazı (AKG) bakıldı.

Hasta seçimi: Çalışmaya KOAİ tanısı ile kliniğimiz tarafından takip edilmekte olan 45 olgu alındı. KOAİ tanımı ve evrelendirme ATS kriterlerine göre belirlendi [2]. Olgular poliklinik takibine gelen stabil KOAİ'li 25 (Grup I), akut atak nedeni ile interne edilen 20 (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Akut atak nedeni olarak

tüm olgularda solunum yolu enfeksiyonu sorumlu idi. ATS kriterlerine göre hafif: FEV₁=%79-50 orta: FEV₁=%49-35 ağır: FEV₁ <35 KOAH olarak evrelendirildiğinde; Grup I'de 13 hafif, 7 orta, 5 ağır Grup II'de 6 orta, 14 ağır olgu bulunmakta idi. Bilinen tiroid hastalığı ve KOAH dışı kronik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Olgular teofilin, inhale steroid, uzun ve kısa etkili inhale beta agonist kullanmakta idi.

Spirometri: Olgulara Spirometric V plus spirometri cihazı ile teknik açıdan kabul edilebilir üç manevra ile yapıldı. Stabil olgularda spirometri uygulandı.

AKG: KOAH akut atakla başvuran hastalarda oda havasında radyal arterden alınan 2 ml kan örneği Medica Easystat cihazında çalışıldı. Solunum yetersizliği için PaO₂ ≤ 60 mmHg PaCO₂ ≥45 mmHg değerleri alındı.

Tiroid fonksiyon testleri: Tiroid hormonları sabah hastalardan alınan 5 ml venöz kan örneklerin hastanemiz biyokimya laboratuvarında Coulter-Access cihazında electrochemilüminescence immunoassay metodu ile çalışıldı. KOAH akut atakla interne edilen hastalarda kan örnekleri ilk 24 saatte alındı. Normal değerler TSH:0.34-5.6 mIU/ml, ft3:2.5-3.9 pg/ml, ft4:0.58-1.64 ng/dl kabul edildi. HÖS tanısı TSH normal sınırlarda iken ft3 veya ft3 ve ft4'ün belirtilen normal değerinin altında olması ile konuldu.

İstatistik: İstatistiksel analiz SPSS 11.0 programında; her iki grup arasındaki fark Student-t testi, korelasyonlar ise Spearman testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 60.7±9.3 (43-80) yıl olan Grup I (25) ile yaş ortalaması 62.8±10.7 (36-77) yıl olan Grup II (20) toplam 45 olgunun (E/K: 43/2) hastalık süreleri arasında istatistiksel bir fark görülmedi. Grup I'de 19, Grup II'de 15 hastada sigara öyküsü mevcuttu. Grup II'de kilo (66±8) ve BKİ (22,4±3,6) ortalaması diğer gruptan anlamlı olarak düşük bulundu. (p=0.01) (p=0.001). Grup I'de 3.7±0.6 g/dl, diğer grupta 3.7±0.6 g/dl olan ortalama albümin değerleri akut atak grubunda anlamlı olarak

düşük bulundu (p=0.01). Olguların özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Stabil grupta tiroid hormonları ortalama değerleri ft3: 2.99±0.43 pg/ml, ft4: 0.79±0.14 ng/dl, TSH: 1.22±0.77 akut atak grubunda ft3: 2.32±0.53 pg/ml, ft4:1.17±1,11 ng/dl, TSH:0.69±0.59 olarak bulundu (Tablo 2).

Akut atak grubunda ft3 değeri anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.001). Grup I'de HÖS 2 (%8), Grup II'de 14 (%70) olguda saptandı. KOAH akut ataktaki olgularda HÖS stabil gruba göre oldukça anlamlı yüksek bulundu (p<0.001) (Şekil 1, 2).

HÖS tanısı alanlar ile diğer KOAH'lılar arasında yaş ortalaması açısından fark bulunmadı. Ayrıca iki gruptan bağımsız olarak yaş ile ft3 ve ft4 düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadı. AKG'de pH 7.39±0.05 (7.29-7.47), PaO₂ 46.7±9.8 (33-66), PaCO₂ 51.5±14.2 (20-73), O₂ sat. %76.5±11.9 (55-93) bulundu. ft3 ve ft4 ile AKG arasında istatistiksel ilişki bulunmadı. HÖS tanımlanan olgularda diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi. HÖS olgularının 9'unda sadece düşük ft3 değeri, 7 olguda ise düşük ft3 ile beraber hafif azalmış TSH değeri ölçüldü.

TARTIŞMA

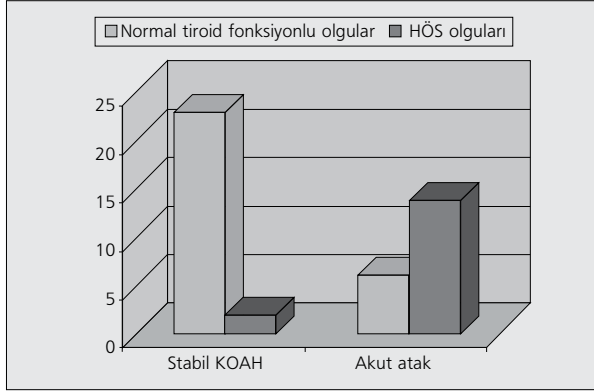
Tiroid hormonları periferik dokularda deiyodinasyon, konjugasyon, deaminasyon ve dekarboksilasyon enzim reaksiyonları ile metabolize edilir. Dolaşımdaki T3'ün %20'si tiroid bezinden, %80'i ise T4'ün periferik dokularda T3'e dönüşmesinden sağlanır. Kronik ve ciddi hastalıklar seyrinde ortaya çıkabilen tiroid hastalığı olmaksızın tiroid hormon düzeyindeki değişiklikler olarak tanımlanan HÖS bulguları; düşük ft3 düzeyi ile, normal veya hafif yüksek ft4 düzeyi ve normal yada hafif düşük TSH düzeyi ile karakterizedir [1,3]. Bu durum ekstra tiroidal periferik metabolizmanın yetersizliği sonucunda olmaktadır. Kronik hastalıklar, ağır travma gibi katabolik durumların yol açtığı, hepatik ve renal patolojilerin periferik enzim yolunu etkilemesine sekonder tiroid hormon profilinde değişikliğe neden olmaktadır [4]. Stres, kalori azalması ve

Tablo 1. Stabil ve KOAH akut ataktaki olguların demografik ve laboratuvar özellikleri

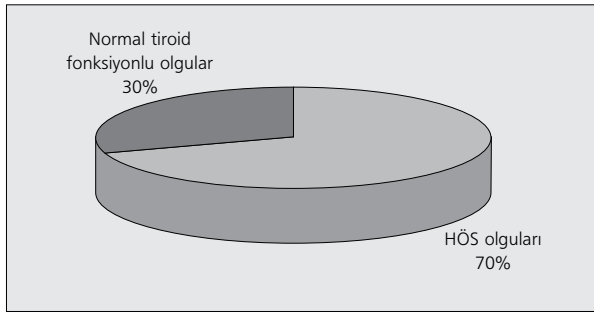
Parametreler	Grup I (Stabil KOAH) n=25	Grup II (Akut atak) n=20	p
Yaş	60.7±9.3	62.8±10.7	>0.05
Cinsiyet (K/E)	2/23	-/20	-
Sigara öyküsü	19	15	-
Hastalık süresi (yıl)	10.6±5	10.5±7	<0.05
Kilo (kg)	74±10	66±8	0.01
BKİ (kg/m ²)	26.6±3.7	22.4±3.6	0.001
Albümin (gr/dl)	3.7±0.6	3.1±0.7	0.01
ft3 (pg/ml)	2.99±0.43	2,32±0,53	0.001
ft4 (ng/dl)	0,79±0,14	1.17±1.11	>0.05
TSH	1.22±0.77	0.69±0.59	0.01
HÖS	14	2	0.001

Tablo 2. Hasta ötiroid sendrom tanılı olgularda tiroid hormonları

	HÖS'lu olgular n=16	HÖS olmayan n=29	p
ft3 (pg/ml)	2.11±0.45	3.02±0.32	0.01
ft4 (ng/dl)	1.21±1.24	8.82±0.19	>0.05
TSH	0.75±0.72	1.11±0.73	>0.05



Şekil 1. Stabil ve KOAH akut atak olgularında hasta ötiroid sendromu sayısı



Şekil 2. KOAH akut ataklı olgularda hasta ötiroid sendromu (n=14) oranı

egzersiz de tiroid hormonlarının periferik metabolizmasını etkilemektedir [1].

Kronik hastalıkların seyirinde olduğu gibi KOAH'lı hastalarda da HÖS görülmektedir. KOAH ta oluşan hipoksemi hipotalamik-hipofizer disfonksiyona sebep olduğu gibi tiroid hormonlarının periferik metabolizmasını da etkilemektedir. Ayrıca nütrisyon, ilaçlar ve bazı mediyatörlerde bu sendromdan sorumlu tutulmaktadır [1]. Özellikle interlekin (IL)-1, IL-6, tümör nekrozis faktör (TNF- α) ve interferon- β 'nin HÖS'te rol oynadığı düşünülmektedir [5].

Literatürde seçilmiş hasta gruplarında, az sayıda ve akut atakla başvuran KOAH'lılarda tiroid fonksiyonlarını araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Soyçiğit ve ark. akut ataktaki 20 KOAH'lı olguda %60, Seyhan ve ark. 40 hastayı içeren çalışmasında %47 oranında HÖS saptamışlardır [6,7]. Şahin ve ark. farklı evrelerdeki stabil KOAH olguları ile sağlıklı bireyleri karşılaştırdığı çalışmasında; spirometri değerleri ile tiroid hormonlarının ilişkisi bakılarak ağır olgularda tiroid fonksiyonlarının periferik metabolizmasının etkilendiği sonucuna varılmıştır [8]. Karadağ ve ark. çalışmasında, KOAH akut atak ve stabil olgularda

ft3, TT3/TT4 değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu, akut atak grubunda aynı zamanda TSH azalmasının da olduğu görülmektedir. Aynı zamanda bu parametrelerin ağır hipoksemi ile ilişkili olduğu ve akut atak grubunda tiroid fonksiyon değişikliklerinin hastanın taburculuğundan 1 ay sonra devam ettiği belirtilmektedir [9]. Akut atak ve stabil KOAH grubunun karşılaştırıldığı bizim çalışmamızda HÖS %70 oranında, stabil olanlarda ise %8 oranında bulundu. Her iki grup arasındaki fark oldukça anlamlı idi. HÖS saptanan olgularımızın [16] tamamında ft3 düşük, ft4 normal değerlerde idi. Bu durum Tip I HÖS olarak tanımlanmakta ve literatürde daha sık rastlandığı belirtilmektedir [3]. 7 olguda ise düşük ft3 ile beraber hafif azalmış TSH değeri ölçüldü. Özellikle akut ataklı olgularda TSH değerinde hafif azalma bildirilmektedir [9].

KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalarda hastalığın şiddeti ile meydana gelen hipoksemisinin tiroid hormonlarının periferik metabolizmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Düşük ft3 düzeyi kronik hastalıklarda kötü prognoz belirteci olmakla birlikte KOAH olgularında yeterli çalışma bulunmamaktadır [10]. Dimopoulou ve ark. çalışmasında stabil KOAH lılarda tiroid fonksiyonları normal olduğu halde ağır olgularda ft3 düzeyi ve PaO₂ arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Başka bir çalışmada uzun süreli oksijen tedavisi alan stabil KOAH olgularında 8 ay sonra tiroid hormonları bakıldığında normal sınırlarda, ancak gece desaturasyonu görülen alt grupta tiroid fonksiyonları periferik metabolizmasının yetersiz olduğu bulunmuştur [11]. Çoğu literatürde belirtildiği gibi AKG, özellikle PaO₂ ile ft3 arasında pozitif ilişki bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda Soyçiğit ve ark. çalışmasında olduğu gibi AKG ile tiroid hormonları arasında istatistiksel bir ilişki görülmedi. Çalışmamızda AKG ölçümlerinin sadece akut atak grubunda [20] yapılması ve olgu sayısının azlığı bu sonuca neden olabilir. Ancak literatürde belirtildiği gibi tiroid hormon değişikliklerine sadece hipoksemisinin değil, stres, nütrisyon, ilaçlar ve bazı mediyatörlerinde etkisi bulunmaktadır [5,12].

KOAH'lı hastalarda genellikle hipermetabolizmaya bağlı negatif enerji balansı ve bunun sonucunda kilo kaybı görülmektedir. Bu hastalarda yapılan geniş çaplı olmayan bazı çalışmalarda, BKİ ile tiroid fonksiyonları arasında pozitif korelasyon gösterilmektedir [12]. Dimopoulou ve ark. çalışmasında normal kilosu olan stabil KOAH'lılarda tiroid hormonları normal sınırlarda olduğu belirtilmektedir [10]. Bizim çalışmamızda da akut atak grubunda BKİ stabil gruptan düşük bulundu (p<0.05). Fakat akut ataktaki HÖS grubunda, HÖS olayanlara göre

BKİ ve albümin değeri düşük olmakla birlikte, istatistiksel anlamı bulunmadı.

Oral steroidlerin TSH'yı baskılayarak santral hipotiroidizme neden olduğu bildirilmektedir. Yüksek doz inhale steroidlerin hipotalamik-hipofiz-adrenal aksı etkilediğini bildiren çok az çalışma bulunmaktadır [10]. Bizim çalışmamızda her iki grupta inhale steroid kullanmakta iken hiçbir olgu oral steroid kullanmıyor idi.

Yapılan bazı çalışmalarda kronik hastalıklardan bağımsız olarak sadece yaş faktörünün tiroid hormonlarının disfonksiyonuna neden olabileceği gösterilmektedir [10,13]. Ancak bizim çalışmamızda da HÖS grubu ve diğer grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark görülmedi.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda akut ataktaki KOAH olgularında stabil durumda olanlara göre oldukça yüksek oranda (%70) HÖS saptandı. HÖS olan ve olmayanlar arasında yaş, hastalık süresi, BKİ, albümin değerleri ve AKG parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Stabil KOAH'lı olgularda %8 HÖS görülmesi, KOAH akut atak seyrinde gelişen diğer faktörlerin tiroid hormonlarının periferik metabolizmasını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Literatürde ise KOAH'lı olgulardaki HÖS mekanizmasını açıklayan -bir hastada ciddi hipoksemi dışında- kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kelly GS. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern Med Rev* 2000; 5: 306-33.
2. American Thoracic Society. Definitions; epidemiology, pathophysiology, diagnosis and staging. *Am J Respir Care Med* 1995; 152: 78-121.
3. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: Is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-34. [CrossRef]
4. Goichot B, Sapin R, Schlinger JL. Euthyroid sick syndrome: recent physiopathologic findings. *Rev Med Interne* 1998; 19: 640-8.
5. Bolen A, Platvoet-ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum T3 in nonthyroidal illness. *J Clin Endoc* 1993; 77: 1695-9.
6. Wu W, Schwindinger WF, Aparicio LF, Levine MA. KOAH akut atakta hasta ötiroid sendromu sıklığı. *Solunum* 2004; 6: 14-7.
7. Seyhan EC, Çetinkaya E, Altın S. ve ark. KOAH atağına bağlı solunum yetmezliği saptanan olgularda hasta ötiroid sendrom sıklığı. *Akciğer* 2006; 12: 73-8.
8. Şahin İA, Erginel S, Metintaş M. ve ark. Koah şiddetinin tiroid fonksiyon testleri üzerine etkisi. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2005; 27: 69-73.
9. Karadağ, Özcan H, Karul AB, et al. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007; 101: 1439-46. [CrossRef]
10. Dimopoulou I, Ilias I, Mastorakos G, et al. Effects of severity of chronic obstructive pulmonary disease on thyroid function. *Metabolism* 2001; 50: 1397-401. [CrossRef]
11. Bratel T, Wennlund A, Carlstrom K. Impact of hypoxemia on neuroendocrine function and catecholamine secretion in chronic obstructive lung disease. Effects of long-term oxygen treatment. *Respir Med* 2000; 94: 1221-8. [CrossRef]
12. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 76-80. [CrossRef]
13. Gow SM, Seth J, Beckett GJ, et al. Thyroid function and endocrine abnormalities in elderly patient with severe chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42: 520-5. [CrossRef]