

STROK'UN ERKEN DÖNEMİNDE SERUM TİROİD HORMONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE FONKSİYONEL DURUM İLE İLİŞKİLERİ

Oğuz ERDİNÇ, Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Ceyhan KUTLU, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Eskişehir

ÖZET

Tiroid hormonlarının ve tiroid stimule edici hormonun serebrovasküler hastalıklarda değişiklikler gösterdiği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, strok'un erken döneminde bu hormonlardaki değişiklikleri, fonksiyonel ve klinik durum ile ilişkilerini araştırmaktır. Serum tiroksin, triiyodotironin, tiroid stimule edici hormon ve serbest tiroid indeksi, akut strok nedeniyle yatırılan 59 hasta ile 30 kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Glasgow koma skalası ve Hemisferik strok skalası fonksiyonel ve klinik durumu değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Artmış serbest tiroid indeks değerleri (7.52 ± 1.45), azalmış serum tiroksin değerleri (50.37 ± 7.13 ng/dl) ile birlikte idi. Glasgow koma skalası değerleri ile serum tiroksin değerleri arasında belirgin pozitif korelasyon bulundu ($p < 0.001$). Yüksek serbest tiroid indeks değerleri olan hastalarda belirgin olarak düşük Hemisferik Strok Skalası değerleri saptandı ($p < 0.05$). Bu hormonların periferik değerleri santral nörokimyasal bozuklukların, strok'a eşlik eden motor ve kognitif bozuklukların bir göstergesi olabilir sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Strok, Tiroksin, Triiodotironin, Tiroid Stimule edici hormon, Serbest Tiroid indeksi.

EVALUATION OF SERUM THYROID HORMONES IN EARLY STAGE OF STROKE AND THEIRS RELATIONSHIP TO FUNCTIONAL OUTCOME

Thyroid hormones and Thyroid stimulating hormone changes in cerebrovascular disease have been known. The aim of this study is to determine if circulating levels of these hormones are altered in acute stroke and correlate with functional and clinical status. Serum Thyroxin, Triiodothyronine, Thyroid Stimulating hormone levels, and Free Thyroid Index in 59 patients hospitalized for acute stroke compared with 30 control subjects. Glasgow Coma Scale and Hemispheric Stroke Scale were used for evaluating functional and clinical status. The more increased Free Thyroid Index values (7.52 ± 1.45) were associated with more reduced levels of serum Thyroxin (50.37 ± 7.13 ng/dl). A significant correlation was found between low values of Glasgow Coma Scale and low level of serum Thyroxin ($p < 0.05$). The patients having high levels of Free Thyroid Index had significantly low Hemispheric Stroke Scale values ($p < 0.001$). We concluded that peripheral levels of these hormones may serve as a marker of central neurochemical disturbances, as well as motor and cognitive disturbances associated with acute stroke.

Keywords: Stroke, Thyroxin, Triiodothyronine, Thyroid Stimulating hormone, Free Thyroid Index.

GİRİŞ

Akut iskemik veya hemorajik serebrovasküler hastalıklarda, tiroid hormonları ile ilgili değişiklikler gözlenmektedir (1-6). Bu hastalıklarda ortaya çıkan nörotransmitter değişikliklerinin gerek santral gerekse periferik tiroid hormonları üzerine etkileri bildirilmiştir (1, 3, 5). Çalışmamızın amacı akut strok'lu hastalarda bu değişiklikleri ortaya koymak, nörolojik defisit derecesi, bilinç durumu ve klinik gidiş üzerinde belirleyici rollerinin olup olmadığını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akut strok atağı nedeniyle ilk 72 saat içinde hastaneye başvuran (ort±SS yaş, 61.7 ± 1.9 ; aralık, 20-94 yıl; 32 kadın, 27 erkek) hastalar sırasıyla çalışmaya alındılar. Dışlanma kriterleri; hipo veya hipertiroidizm, kontrolsüz diabetes mellitus, akromegali, epilepsi hastalığı, aşırı kilo kaybı, beslenme bozukluğu, oral kontraseptif, anti-psikotik veya immün sistemi baskılayıcı ilaç kullanma olarak belirlendi. Kontrol grubu, yaşları uygun sağlıklı kişilerden (ort±SS yaş, 57.6 ± 2.3 yıl; aralık, 30-77 yıl; 17 kadın, 13 erkek) seçildi.

Kan-ıdrar laboratuvar incelemeleri,

GKS : Glaskow koma skalası
HSS : Hemisferik strok skalası
SSS : Skandinavian strok skalası
BI : Barthel indeksi
TSH : Tiroid stimulan hormon
ST4 : Serbest T4
TT4 : Total T4
ST3 : Serbest T3
TT3 : Total T3
STI : Serbest tiroid indeksi
ASA : Arka serebral arter
VBA : Vertebro-baziller arterler
ÖSA : Ön serebral arter
OSA : Orta serebral arter

elektrokardiografi, elektroensefalografi, bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) ve/veya magnetik rezonans görüntüleme (MR) çekimleri tüm hastalarda ve kontrol grubunda yapıldı. Strok tipi, lezyonun yerleşimi ve yaygınlığı BT ve/veya MR ile saptandı. Tüm kan örnekleri, hastalar hastaneye başvurduktan sonra her hangi bir tedavi verilmeden önce alındı. Tiroid hormonu serum düzeyleri chemiluminescence metodu ile (CIBA-Corning ACS 180) ölçüldü.

Hastaların değerlendirilmesinde şu skorlar

kullanıldı; Glasgow koma skalası (GKS) ile bilinç düzeyi, Hemisferik strok skalası (HSS) ile nörolojik defisitler, Skandinavîyan strok skalası (SSS) ile prognoz ve Barthel indeksi (BI) ile günlük yaşam aktivitesi değerlendirildi (7,8)

Gruplar arasındaki hormonların serum seviyeleri student t ile, hastaların değerlendirilmesi için kullanılan skalalar ile hormon seviyeleri ise spearman korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 (ST4) ve total T4 (TT4)'ün serum düzeyleri iskemik ve hemorajik hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermedi. Serbest T3 (ST3) hemorajik hastalarda, total T3 (TT3) hem iskemik hem de hemorajik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, serbest tiroid indeksi (STI) iskemik hastalarda, hemorajik hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, hemorajik hastalarda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (tablo I).

Tablo I: Hasta ve kontrol grubunda tiroid hormon değerleri

	İskemik strok (n=48)	Hemorajik Strok (n=11)	Kontrol (n=30)
TSH (MIU/ml)	1.29±0.17	1.29±0.34	1.67±0.16
STS3 (ng/dl)	3.66±0.28	3.38±0.37*	4.04±0.14
TT3 (ng/dl)	61.80±8.11§	35.10±13.72§	107.75±8.56
ST4 (ng/dl)	1.54±0.24	1.07±0.10	1.07±0.06
TT4 (ng/dl)	7.76±0.53	6.73±0.80	7.77±0.25
FTI	9.18±1.74++	1.23±18§	1.98±0.09

Student t testi,* p<0.05 + p<0.01, § p<0.001 (hastalar ile kontrol grubu arasında)

‡ p<0.01 (iskemik hastalar ile hemorajik hastalar arasında)

İskemik strok'da serum TT3 değerleri, arka serebral arter (ASA) lezyonlarında vertebro-baziller arter (VBA) lezyonlarına göre anlamlı derecede düşük, ST4 değerleri ASA lezyonlarında VBA lezyonlarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak bu değerler kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi. Serum TSH, ST3 ve TT3 düzeyleri ön serebral arter (ÖSA) lezyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, STI değeri yükselmiş olarak bulundu. Orta serebral arter (OSA) lezyonlarında TT3 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, STI değeri anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. STI, VBA sistem lezyonlarında da kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (tablo II). Tutulan

hemisfer ve nukleus kaudatus tutulumu açısından hormon düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmadı.

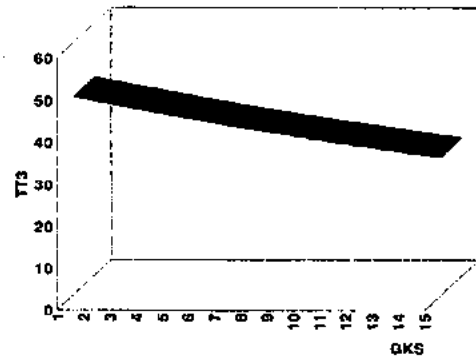
Hastaların nörolojik durumları ile hormon düzeyleri arasındaki korelasyon araştırıldığında GKS ile serum TT3 değerleri arasında pozitif (p<0.001) (Şekil 1), HSS değerleri ile STI değeri arasında negatif bir korelasyon vardı. HSS değerleri düşerken STI değerleri artıyordu (p<0.05) (Şekil 2).

Tablo II: Tiroid hormon değerlerinin iskemik strok'ta damar tutulumuna göre dağılımı

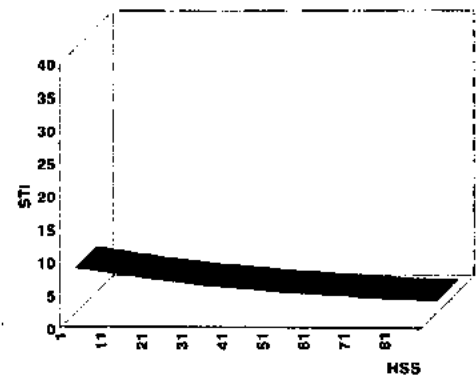
	ÖSA (n=48)	OSA (n=26)	ASA (n=7)	VBA (n=10)	Kontrol (n=30)
TSH (MIU/ml)	0.87±0.19*	1.33±0.25	1.17±0.46	1.50±0.37	1.67±0.16
STS3 (ng/dl)	2.93±0.49+	3.84±0.36	3.55±1.06	3.64±0.71	4.04±0.14
TT3 (ng/dl)	55.20±20.25*	69.35±18.05*	22.35±10.01+	74.33±17.24	107.75±8.56
ST4 (ng/dl)	1.22±0.13	1.60±0.36	2.35±89§	0.92±0.16	1.07±0.06
TT4 (ng/dl)	8.40±0.74	8.18±0.78	8.73±1.33	5.62±1.81	7.77±0.25
FTI	6.77±4.99*	9.79±2.36+	5.19±3.98	11.66±4.71	1.98±0.09

Student t testi,* p<0.05 + p<0.01, § p<0.001 (hastalar ile kontrol grubu arasında)

‡ p<0.05 §p<0.01 (ASA ve VBA tutulumu arasında)



Şekil 1: TT3 değerleri ve GKS değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik. Spearman korelasyon testi p<0.001.



Şekil 2: STI değerleri ve HSS değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafik. Spearman korelasyon testi p<0.05.

TARTIŞMA

Çok çeşitli ciddi hastalığı olan farklı gruplarla yapılan çalışmalarda, hastalara glukokortikoid ve/veya dopamin verilmesinin TSH sekresyonunu inhibe ettiği gösterildi (9). Buna karşın özellikle hastalıkların son aşamasında serum TT4 düzeyinin değişmediği gözlenmiştir (2). Diğer benzer bir çalışmada da serum ST3 düzeyi kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük olarak bulunmuş ve bu sonuç strok'lu hastalarda daha anlamlı olmuştur. Aynı grup içinde serum TT3 değerleri normal veya hafif yüksek, STI değeri ve serum tiroid bağlayan protein (TBP) değeri düşük izlenmiş ve bu düşüklüğün (3) dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin kompetitif inhibitör etkisi sonucu olduğu ileri sürülmüştür (3, 10). Benzer durumun dializ sonrası oluşan dengesizlik sendromunda da görüldüğü açıklanmıştır (11). Bu hastaların tedavi sonrası TSH ve TT4 değerlerinin normale döndüğü gözlenmiştir. Serum tiroid hormon değişikliklerinin dopamin alma süresi ile de ilgili olduğu ve sürenin uzunluğu ile TSH düzeyleri artışı olurken ST4 düzeyinin düştüğü belirlenmiştir. Buna göre dopamin hipofizden TSH, tiroidden ST4 salınımını azaltıcı etki yapmaktadır (4). Yapılan çalışmalar serum ST3 düzeyi hastalığın ciddiyetine duyarlıdır. Pepper ve arkadaşlarının menapoz dönemindeki stroklu kadınlarda yaptıkları çalışmada, hastalığın ciddiyetinin kantitatif bir ölçümü olan serum ST3 konsantrasyonu kaudat dışındaki bütün bazal ganglion lezyonlarında düşük olarak bulunmuştur (12). Ayrıca strok sonunda kognitif ve motor bozukluğun derecesi ile hipofizal-tiroid hormon aksındaki değişmelerin birbirine paralellik gösterdiği serum ST3, ST4, tiroid bağlayan globulin (TGB), tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) değerlerinin klinik tablonun ağırlığına uygun olarak, ölen olgularda en düşük değerde olduğu ve (6) bu hastalara dışarıdan verilen dopaminin sekonder hipotiroidizme yol açtığı vurgulanmıştır (1).

Çalışmamızda TSH düzeyleri hasta ve kontrol grubunda genel değerlendirmede anlamlı bir farklılık göstermedi. Ancak iskemik strok'larda yalnızca ÖSA lezyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi. ST3 hemorajik strok'larda, TT3 ise hem iskemik hemde hemorajik strok'larda anlamlı derecede düşük bulundu. İskemik strok'larda ST3 yalnızca ÖSA lezyonlarında, TT3 ise ÖSA ve OSA lezyonlarında kontrol grubuna göre, ASA lezyonlarında VBA lezyonlarına göre anlamlı derecede düşüktü. ST4 ve TT4 değerleri hasta ve kontrol grupları arasında genel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmezken, ST4 değerleri ASA lezyonlarında VBA lezyonlarına göre yüksek

olarak bulundu. STI değerleri hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, ayrıca iskemik ve hemorajik strok'lu hastalar arasında da iskemik grupta belirgin yükseklik gözlemlendi. STI değerleri tüm damar lezyonlarında kontrol grubuna göre yükselmiş olarak bulunurken, sadece ASA lezyonlarındaki yükseklik anlamlı değildi.

Bulgularımız genel olarak değerlendirildiğinde ST3 ve STI dışında strok'un yerleşimi ile anlamlı korelasyon gösterilemedi. Bu hormonlardaki değişimler ise en fazla ÖSA lezyonlarında belirgindi. ÖSA lezyonlarında hipotalamik etkilene hale tartışma konusu olmakla beraber, literatürde ÖSA lezyonlarında hipotalamik etkilenmeler bildirilmiştir (13).

TT3 değerlerindeki düşme hastalığın ciddiyetini ve bilinç düzeyindeki bozukluğu yansıtabilecek şekilde anlamlıyken, STI'nin artışı ise prognoz kötülüğü ile korelasyon gösterdi. Dolayısıyla stroklularda klinik tablonun şiddeti, prognozu ve erken dönem hastanın bilinç durumunu takip etmek amacı ile TT3 ve STI değerleri belirleyici olarak kullanılabilir kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Heinen E, Hermann J, Koninghausen T, Kruskemper HL: Secondary hypothyroidism in non thyroidal illness? *Horm Metab Res*, 1981, 13: 284
2. Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA, Nicoloff JT: Peripheral the serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in low thyroxine state of acute nonthyroidal illnesses. *J Clin Invest*, 1982, 69: 526
3. Faber J, Kirkegaard C, Rasmussen B, Westh H: Pituitary thyroid axis in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 65 (2): 315-320,
4. Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, Le Grand BA, Lim CF, Tuxen DV, Topliss DJ, Stockigt JR: Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 62: 717.
5. El Sobky A, El Sharly M, Darwish AK, Davies T, Griffin K, Keshaven MS: Anterior pituitary response to thyrotropin releasing hormone in senile dementia and elderly normals. *Acta Psychiatr Scand*, 1986, 74 :13-17
6. Tokayaku J: Long term intravenous administration of TRH. *J Exp Med*, 1990, 160 (2): 141-3
7. Adams RJ, Meador KJ, Sethi KD, Croita JC, Thomson DS: Graded neurological scale for use in acute hemispheric stroke treatment protocols. *Stroke*, 1987, 18: 665-669
8. Classification of cerebrovascular disease III. Nationale institute of neurological disorder and stroke. *Ad Hoc Committee. Stroke*, 1990, 4: 637-676
9. Delitala G: Dopamine and TSH secretion in man. *Lancet*, 1977, 2: 760
10. Ekins RP, Jackson T, Edwards P, Salter C, Ogier I: Euthyroid sick syndrome and free thyroxine assay. *Lancet*, 1984, 2: 402
11. Faber J, Rogowski P, Kirkegaard C, Sierbaek NK, Frits T: Serum free T4, T3, rT3, 3,3-diiodothyronine and 3,5-diiodothyronine measured by ultrafiltration. *Acta Endocrinol*, 1984, 107: 357
12. Pepper G, Koenigsberg R, Zito J: Alteration of serum pituitary hormone levels in postmenopausal women with stroke. *Stroke*, 1993, 24: 805-807
13. Brust JCM. Anterior cerebral artery disease. in: Barnett HJM, *Bein Damar Hastalıkları Dergisi* 1996, 2-2:101-104

Erdinç ve ark.

Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM (eds). Stroke, Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2nd ed. Churchill Livingstone Inc. 1992 New York, pp:337-360.