

ARAŞTIRMA YAZILARI**ORIGINAL ARTICLE****DÜŞÜK T3 SENDROMU AKUT İSKEMİK İNME ETYOLOJİ VE PROGNOZUNDA BELİRLEYİCİ OLABİLİR Mİ?****Aslı Ece ÇİLLİLER, Hayat GÜVEN, Şennur DELİBAŞ KATI, Selim Selçuk ÇOMOĞLU****Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Nöroloji Kliniği, ANKARA****ÖZET**

Düşük T3 sendromu hastanede yatan ve sistemik hastalığı bulunan hastalarda sık olarak saptanır. Birçok hastalıkta düşük tiroid hormon düzeyleri kötü prognozün göstergesidir. Çalışmamızda; akut iskemik inme ile başvuran hastalarda düşük T3 değerleri ile klinik bulguların şiddeti, kısa dönem prognoz ve iskemik inme etyolojisi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. İnme başlangıcından sonraki ilk 24 saatte hastaneye başvuran ve iskemik serebrovasküler hastalık tanısı konulan ardısıra 154 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ilk 24 saatte tiroid fonksiyon testi ölçümleri yapıldı. TSH düzeyi normal olan hastalar $sT3 \leq 1,8$ pq/ml ve $sT3 > 1,8$ pq/ml olmak üzere iki gruba ayrıldı. 25 hastada (%16,23) sT3 değerleri, referans aralığının altında bulunurken, 129 hastada (%83,77) normal değerler arasındaydı. sT3 düzeyleri düşük olan grupta, koroner kalp hastalığı ve atrial fibrilasyon istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha sık bulundu ($p < 0,05$). Etiyoloji açısından değerlendirildiğinde; küçük damar hastalığına bağlı inmelerin, sT3 değerleri normal olan grupta toplandığı saptandı ($p < 0,05$). Kardiyembolizm ve büyük damar hastalığı sT3 düşük olan grupta diğer gruba göre daha sık olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. sT3 değerleri düşük olan gruptaki hastaların başvuru sırasındaki National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ve mRS skorlarının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Kısa dönem prognoz açısından da sonuçlar benzerdi ve sT3 değerleri düşük olan grupta taburculuk mRS değerleri daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Çalışmamızda elde edilen bulgular akut iskemik inmeli hastalarda başvuru sırasında saptanan düşük sT3 değerlerinin daha ağır klinik bulgulara ve daha kötü kısa dönem prognoza işaret edebileceğini; diğer inme subtiplerine göre küçük damar hastalığı ile daha az ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Nontiroidal hastalık sendromu, düşük T3 sendromu, iskemik inme, prognoz

WHAT IS THE PREDICTIVE VALUE OF THE LOW T3 SYNDROME IN THE PROGNOSIS AND ETIOLOGY OF ACUTE ISCHEMIC STROKE?**SUMMARY**

The low T3 syndrome is frequently found in hospitalized patients with systemic disease. In several systemic diseases low thyroid hormone levels are predictors of poor prognosis. The objective of this study was to investigate the association between low T3 levels and severity of clinical findings, short term prognosis and etiology in patients with acute ischemic stroke. 154 consecutive patients with acute ischemic stroke who presented within the first 24 hours after the onset of symptoms were included in the study. In the first 24 hour, free T3 (fT3), free T4 (fT4), thyroid stimulating hormone (TSH) levels of patients were measured. The patients with normal TSH levels were divided into two groups as $fT3 \leq 1,8$ pq/ml and $fT3 > 1,8$ pq/ml. 25 (%16,23) patients had fT3 values $\leq 1,8$ pq/ml and 129 (%83,77) patients had fT3 values $> 1,8$ pq/ml. Coronary heart disease and atrial fibrillation were found more frequently in patients who have fT3 values $\leq 1,8$ pq/ml ($p < 0,05$). Patients with small vessel disease were accumulated in normal fT3 values ($p < 0,05$). In patients with low T3 values; cardioembolism and large vessel disease were found more frequently than the other group but it wasn't statistically significant. On admission the NIHSS and mRS scores of patients with fT3 values $\leq 1,8$ pq/ml were detected higher than normal T3 group ($p < 0,001$). Results for short term prognosis were similar and discharge mRS scores of low T3 group were higher ($p < 0,05$). Findings of our study suggest that; in patients with acute ischemic stroke, low T3 values on admission could be a predictor of more severe clinical state and worse short term prognosis and also low T3 syndrome in acute ischemic stroke is poorly associated with small vessel disease.

Key words: Nonthyroidal illness syndrome, low T3 syndrome, ischemic stroke, prognosis

GİRİŞ

Hastanede, özellikle de yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda düşük T3 sendromuna (nontiroidal hastalık sendromu, ötiroid hasta sendromu) sıklıkla rastlanır ve aşikar bir tiroid hastalığı olmaksızın tiroid fonksiyon

testlerinde anormallikler (1-3). Nontiroidal hastalık sendromunda görülen anormallikler; 1) Düşük T3 sendromu, 2) Düşük T3 - düşük T4 sendromu, 3) Yüksek T4 sendromu ve 4) Diğer anormallikler, olarak sınıflandırılmıştır (1).

En sık görülen anormallik, triiyodotironin (T3) düzeyindeki düşüklüktür. Bu sendrom, hastanede

yatan hastaların yaklaşık %70'inde saptanır ve ortalama sT3 değeri normalin yaklaşık %40'ı kadardır (1). Tiroid fonksiyon bozukluğunun derecesi eşlik ettiği hastalığın şiddeti ile paraleldir (3) ve birçok hastalıkta düşük tiroid hormon düzeyleri kötü prognoz göstergesidir (3-7).

Kalp hastalığı, solunum yetmezliği ve akut inmeli hastalarla yapılan çalışmalarda; düşük T3 sendromunun kısa ve uzun dönem yüksek mortalite ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (5-7).

Bu çalışmada; akut iskemik inme ile başvuran hastalarda düşük T3 değerleri ile klinik bulguların şiddeti, kısa dönem prognoz ve iskemik inme etiyolojisi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Haziran 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında inme başlangıcından sonraki ilk 24 saatte başvuran ardısıra 154 hasta çalışmaya alındı. İlk 24 saat içerisinde hastalara bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve/veya diffüzyon manyetik rezonans görüntüleme çekildi. İskemik serebrovasküler hastalık tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların ilk 24 saatte tiroid fonksiyon testi ölçümleri yapıldı. Serbest triiyodotiroksin (sT3) için normal değerler aralığı 1,8-4,2 pq/ml, serbest tiroksin (sT4) için normal değerler aralığı 0,93-1,7pq/ml, tiroid stimule edici hormon (TSH) için normal değerler aralığı 0,27-4,2 pq/ml olarak kabul edilmiştir.

Hastaların serebrovasküler hastalık için hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon, kalp kapak hastalığı, geçirilmiş geçici iskemik atak ve/veya inme gibi risk faktörleri kaydedildi. Hipertansiyon öyküsü sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzerinde veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ya da her ikisinin birlikte olması ile kondu. 200 mg/dl'nin üzerindeki değerler hiperkolesterolemi olarak kabul edildi. Diabetes mellitus tanısı inme öncesinde kan şekeri düşürücü ilaç kullanımının varlığı veya açlık kan şekerinin 120 mg/dl'nin üstünde ölçülmüş olması ile konuldu. Hastaların hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve karotis-vertebral arter renkli Doppler USG'leri yapıldı.

Hastalar TOAST kriterlerine göre etyolojik açıdan değerlendirildi, başvuru ve taburculuk sonrasındaki Modifiye Rankin ölçeği (MRS) ve

Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2009 15:3; 71-74

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skorları kaydedildi. TSH düzeyi normal olan hastalar sT3≤ 1,8 pq/ml ve sT3 >1,8 pq/ml olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup; risk faktörleri, etyoloji, başvuru klinik bulgularının şiddeti ve kısa dönem prognoz açısından karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.5 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) ile yapıldı. Yaş, ortalama ± standart sapma ile; NIHSS, başvuru mRS ve taburculuk mRS, median değerleri (minimum-maksimum) kullanılarak gösterildi. Nominal veri olguların sayısı ve yüzdeleri olarak sunuldu. Ortalama yaşlar Student's t test kullanılarak karşılaştırıldı. NIHSS, başvuru mRS, taburculuk mRS medyanları karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulandı. Nominal veri uygulanabildiği ölçüde Pearson Ki-Kare veya Fisher'in Tam Olasılık Testi ile değerlendirildi. p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR:

25 hastada (%16.23) sT3 değerleri, referans aralığının altında bulunurken, 129 hastada (%83.77) normal değerler arasındaydı. sT3 değerleri düşük ve normal bulunan hastaların demografik ve inme risk faktörleri açısından özellikleri tablo-I de belirtilmiştir.

Tablo-I: Demografik Özelliklerin ve İnme Risk Faktörlerinin sT3 Düzeylerine Göre Dağılımı

	sT ₃ >1.8 pq/ml (n=129)	sT ₃ ≤1.8 pq/ml(n=25)	p
Yaş	66.8±11.3	68.9±9.4	0.376*
Kadın Cinsiyet	69(%53.5)	16(%64.0)	0.333+
Hipertansiyon	91(%70.5)	15(%60.0)	0.298+
Diabetes mellitus	39(%30.2)	6(%24.0)	0.531+
Hiperkolesterolemi	54(%41.9)	15(%60.0)	0.095+
Geçirilmiş inme/GİAŞ	43(%33.3)	5(%20.0)	0.188+
Koroner arter hastalığı	36(%27.9)	12(%48.0)	0.047+
Kalp kapak hastalığı	13(%10.1)	3(%12.0)	0.726‡
Atriyal fibrilasyon	20(%15.5)	9(%36.0)	0.025§

* Student's t testi.

† Pearson Ki-Kare testi.

‡ Fisher'in Tam Olasılık testi.

§ Geçici iskemik atak

sT3 değerleri düşük ve normal bulunan hastaların TOAST sınıflandırmasına göre saptanan

etyolojileri ve başvuru NIHSS ve mRS ile taburculuk mRS skorları tablo-II' de gösterilmiştir.

Tablo-II: sT3 Düzeyine Göre Etiyoloji, NIHSS ve başvuru mRS, taburculuk mRS Düzeyleri

	sT ₃ >1.8 pq/ml (n=129)	sT ₃ ≤1.8 pq/ml(n=25)	p
Etiyoloji			
Büyük damar hastalığı	34 (%26.4)	10 (%40.0)	0.167*
Küçük damar hastalığı	35 (%27.1)	-	0.003*
Kardiyoembolik	44 (%34.1)	12 (%48.0)	0.186*
Diğer	1 (%0.8)	-	-
Nedeni belirlenemeyen	15 (%11.6)	3 (%12.0)	1.000†
NIHSS	4 (1-15)	10 (3-17)	<0.001‡
Başvuru mRS	3 (1-6)	6 (3-6)	<0.001‡
Taburculuk mRS	3 (0-7)	4 (2-7)	0.004‡

* Pearson Ki-Kare testi.

† Fisher'in Tam Olasılık testi.

‡ Mann Whitney U testi.

TARTIŞMA:

Birçok kritik hastalık durumuna düşük sT3 sendromunun eşlik ettiği bilinmektedir (1-4). Düşük sT3 sendromu, düşük sT4 ve yüksek TSH düzeyleri ile karakterize olan gerçek hipotiroidizmden farklıdır ve TSH değerleri beklenen pituitier tiroid aksı reaktivitesini göstermez. Düşük sT3 sendromunun patofizyolojisinde hem santral hem de periferik değişikliklerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (1-3). Başlıca patofizyolojik mekanizma, periferik dokularda sT4'ün sT3'e çevrilmesinden sorumlu 5' monodeiyonidaz I ve II (D1 ve D2) enzimlerinin aktivitesindeki azalmadır (8). Sitokinlerin düşük T3 sendromunun gelişmesinde etkili oldukları gösterilmiştir. İnterlökin 6 (IL6), tümör nekrozis factor-α ve nükleer factor (NF) kappa β aktivasyonunun düşük sT3 sendromundaki potansiyel rollerine dikkat çekilmiştir (9-10). Önerilen diğer mekanizmalar; bozulmuş nükleer bağlanma, tiroid hormonlarının dağılımında kayma ve proteinlere bağlanmada değişiklikler (1-3). Ayrıca düşük sT3 sendromunun, santral hipotiroidizmin bir formu olarak ortaya çıkabileceği de ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda, akut iskemik inme ile başvuran 154 hastanın 25'inde (%16.23) sT3 değerleri düşük olarak bulundu. Akut inmeli hastalarla yapılan yeni bir çalışmada hastaların büyük bölümünde (%56) düşük sT3 değerleri saptanmıştır (5). Ancak bu çalışmada median sT3 değerinin altındaki değerler düşük kabul edilmiştir. Daha küçük bir çalışmada ise, akut iskemik inmeli hastaların %52'sinde sT3

değerlerinin düşük bulunduğu bildirilmiştir (11). Çalışmamızdaki sT3 düşüklüğü olan hastaların oranı, gerçek değeri yansıtmıyor olabilir. Çünkü çalışma grubundaki hastalar arasında başvuru klinik bulguları ağır olanlar az sayıdaydı.

Çalışmamızda inme risk faktörleri açısından sT3 düşük ve normal olan gruplar karşılaştırıldı. sT3 düzeyleri düşük olan grupta diğer gruba göre koroner kalp hastalığı ve atrial fibrilasyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunurken (p<0.05), diğer risk faktörlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Akut inmeli hastalarla yapılmış olan önceki iki çalışmada düşük sT3 değerli hastalarda inme risk faktörleri açısından normal sT3' lülere göre fark bulunmadığı bildirilmiştir (5,11).

Çalışmamızda iskemik inme etiyojisi açısından bakıldığında; sT3 değerleri düşük olan grupta, kardiyoembolizm (%48) ve büyük damar hastalığı (%40) sT3 değerleri(nin) çıkacak normal olan gruba göre etyolojiden daha fazla oranda sorumluydu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu gruptaki hastaların hiçbirinin etyolojisinde küçük damar hastalığı belirlenmedi. Öte yandan sT3 değerleri normal olan grupta küçük damar hastalığı etyolojiden %27.1 oranında sorumlu bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0.05)

Kalp hastalığı ve solunum yetmezliği olan hastalarla yapılan iki çalışmada, düşük sT3 sendromunun kötü prognoz ve mortalite için bağımsız güçlü bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (6,7). Başka bir çalışmada, akut inmeli hastaların başvuru sırasındaki sT3 düzeyleri ile kısa ve uzun süreli prognozları arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur ve düşük sT3 sendromunun akut inmeli hastaların erken ve geç dönem yaşam sürelerinin ve birinci yıldaki özürlülüklerinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu ileri sürülmüştür (5). Bizim çalışmamızda da sT3 değerleri düşük olan gruptaki hastaların başvuru sırasındaki NIHSS ve mRS skorları istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. (p<0.001) Kısa dönem prognoz açısından da sonuçlar benzerdi ve sT3 değerleri düşük olan grupta taburculuk mRS değerleri daha yüksek saptanmıştır (p<0.05).

Dikkat edilmesi gereken bir nokta, akut inmeli hastalarda düşük T3 sendromunun, önceden var olan hipotiroidizmden ayırt edilmesidir. Yeni bir çalışmada, laboratuvar bulguları önceden var olan hipotiroidi ile uyumlu bulunan akut inmeli hastaların daha iyi klinik tablo ve prognoza sahip

oldukları ileri sürülmüştür (12). Adrenerjik tonus azalmasının, düşük metabolik hızın ve başka bilinmeyen faktörlerin koruyucu bir rol oynaması olasıdır.

Kritik hastalık durumlarına eşlik eden düşük T3 sendromunun, doku enerji gereksinimi düşürmeye yönelik strese karşı adaptif bir yanıt olduğu kabul edilir (1-3). Ancak bu yanıt, doku hipotiroidizmine bağlı hasara yol açtığı için maladaptif olarak da değerlendirilebilir (3). Bu durumda düşük T3 sendromunun tedavi edilip edilmemesi konusunda görüş birliği sağlanamamıştır (3,13-15) .

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen bulgular akut iskemik inme hastalarında başvuru sırasında saptanan düşük sT3 değerlerinin daha ağır klinik bulgulara ve daha kötü kısa dönem prognoza işaret edebileceğini göstermiştir. Ayrıca düşük sT3 sendromunun, küçük damar hastalığına bağlı inmelerle birlikte olmadığı saptanmıştır. Düşük sT3 grubundaki inmelerin büyük damar hastalığı ve kardiyembolizmden kaynaklandığı düşünüldüğünde, bu grupta klinik bulguların ve prognozun daha kötü olması şaşırtıcı değildir.

KAYNAKLAR

1. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? J Clin Endocrinol Metab 1997;82:329-34
2. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:151-64
3. Mciver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. Thyroid 1997;7:125-32
4. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the 'euthyroid sick syndrome'. Endocr Rev 1982;3:164-217.
5. Alevizaki M, Synetou M, Xynos K et al. Low triiodothyronin: a strong predictor of outcome in acute stroke patients. European Journal of Clinical Investigation 2007; 37:61-7
6. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. Circulation 2003;107:708-13
7. Scoscia E, Baglioni S, Eslami A, Iervasi G, Monti S, Todisco T. Low triiodothyronine (T3) state: a predictor of outcome in respiratory failure? Results of a clinical pilot study. Eur J Endocrinol 2004;151:557-60
8. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr Rev 2002;23:38-89
9. Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:1695-9
10. Nagaya T, Fujieda M, Otsuka G, Yang JP, Okamoto T, Seo H. A potential role of activated NF-κB in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome. J Clin Invest 2000;106:393-402.
11. Liang DS. Stroke and thyroid hormones. Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi 1991;24: 352-4 (article in Chinese)
12. Alevizaki M, Synetou M, Xynos K, Alevizaki CC, Vemmos KN. Hypothyroidism as a protective factor in acute stroke patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2006 ;65:369-72
13. Stathatos N, Levetan C, Burman KD, Wartofsky L. The controversy of the of the treatment of critically ill patients with thyroid hormone. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2001;15:465-78
14. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. Crit Care Clin 2006;22:57-86
15. Peeters RP . Non thyroidal illness: to treat or not to treat? Ann Endocrinol 2007;68(4):224-8