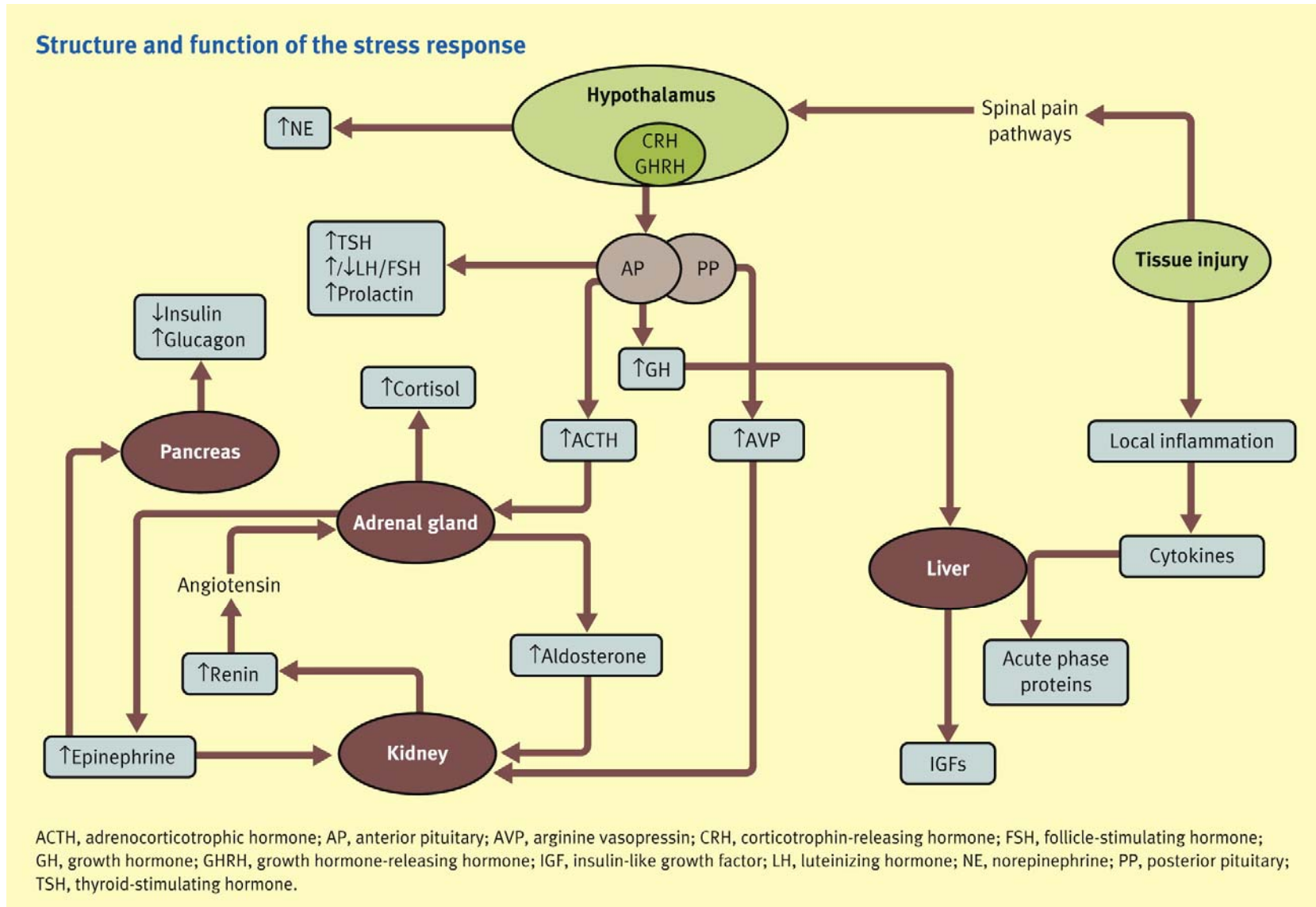


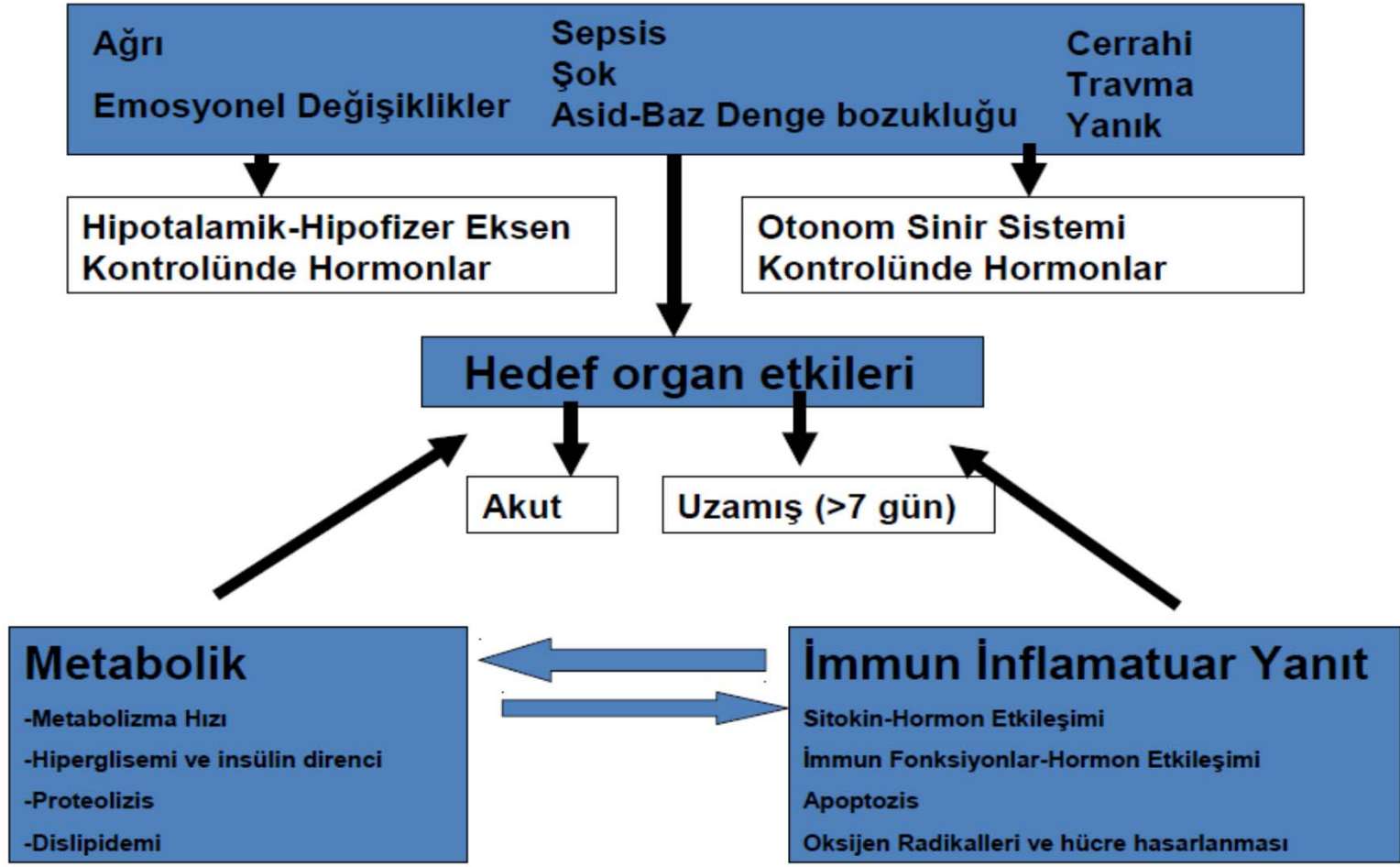
# Kritik Hastada Tiroid Disfonksiyonu Yönetimi

Doç. Dr. Hasan Aydın  
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D.

# Strese endokrin cevap



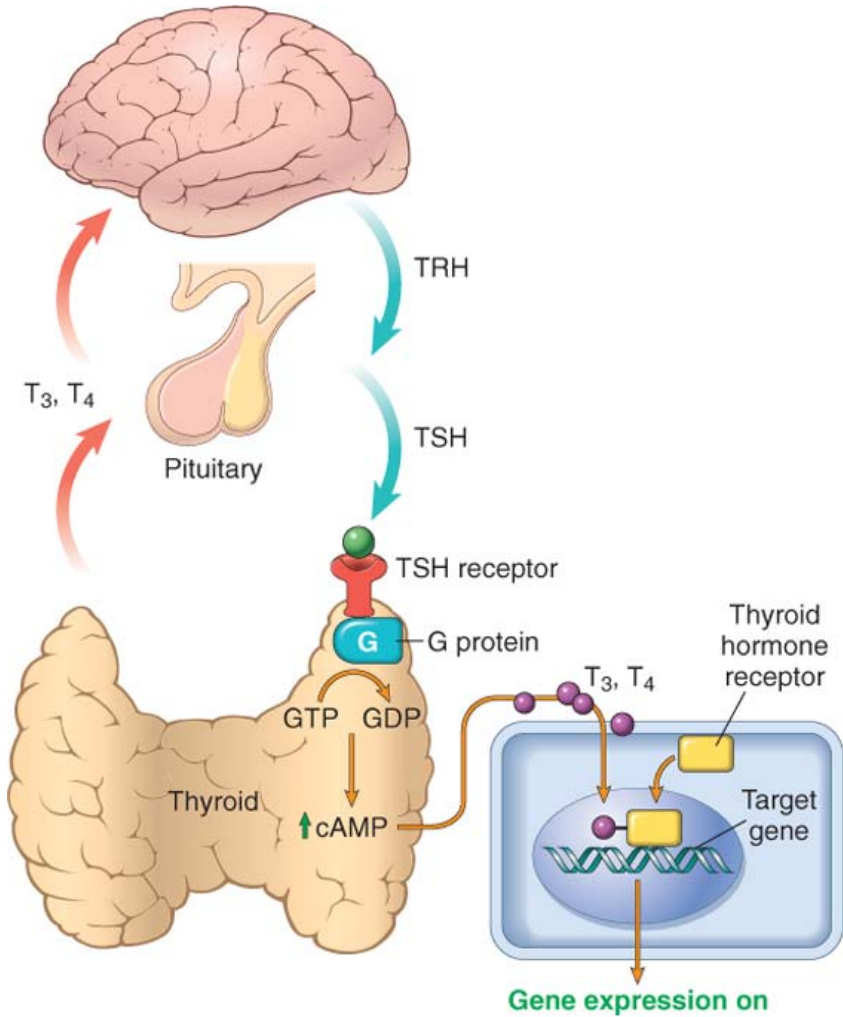
# YBÜ Hastasında Endokrin Değişiklikler



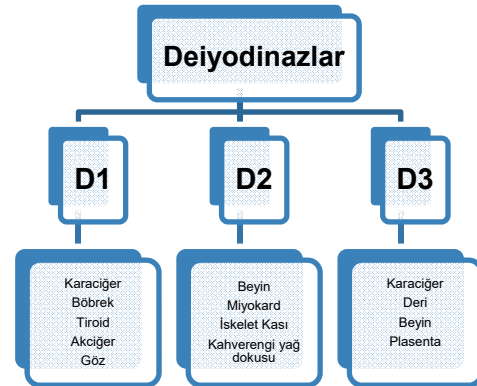
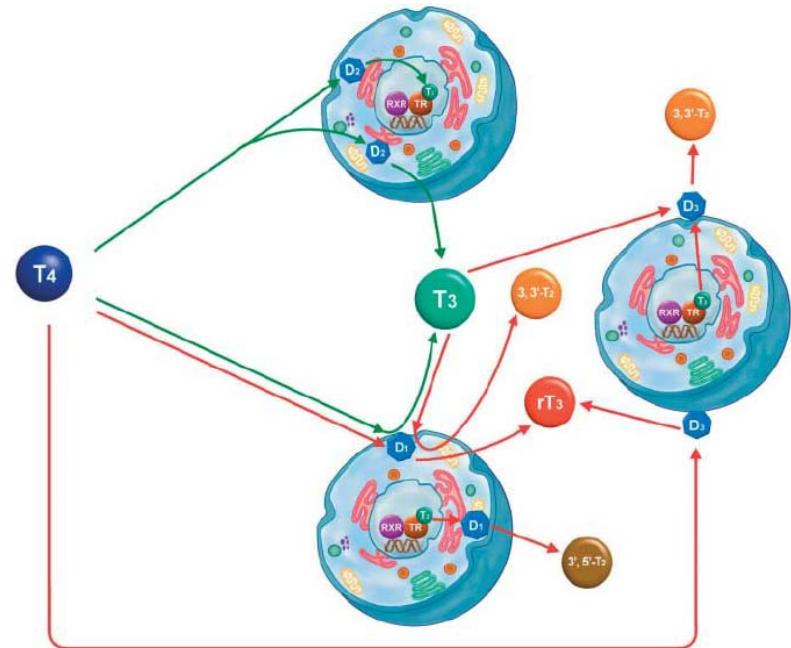
# Kritik Hastada Tiroid



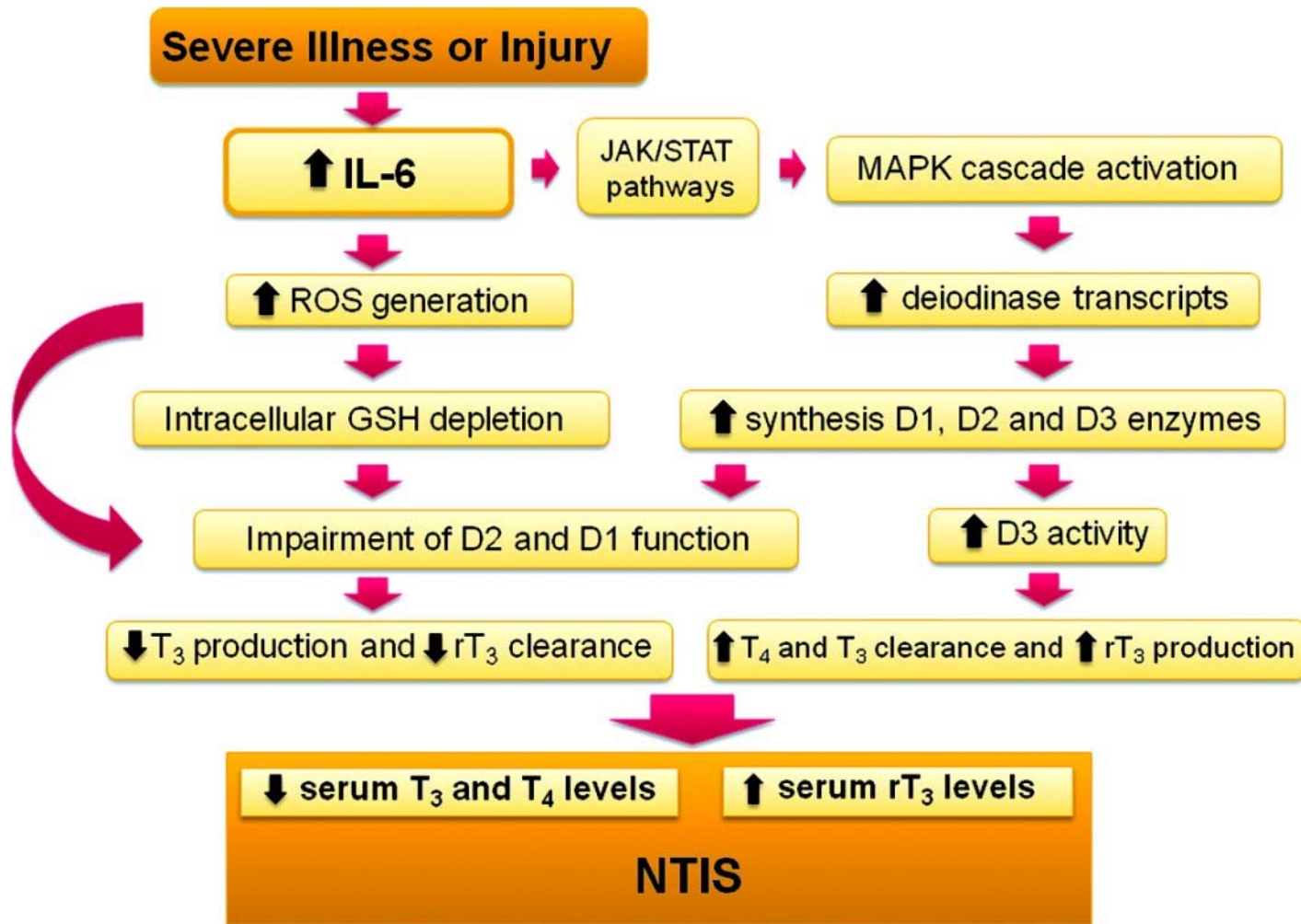
# Tiroid hormon sentezi



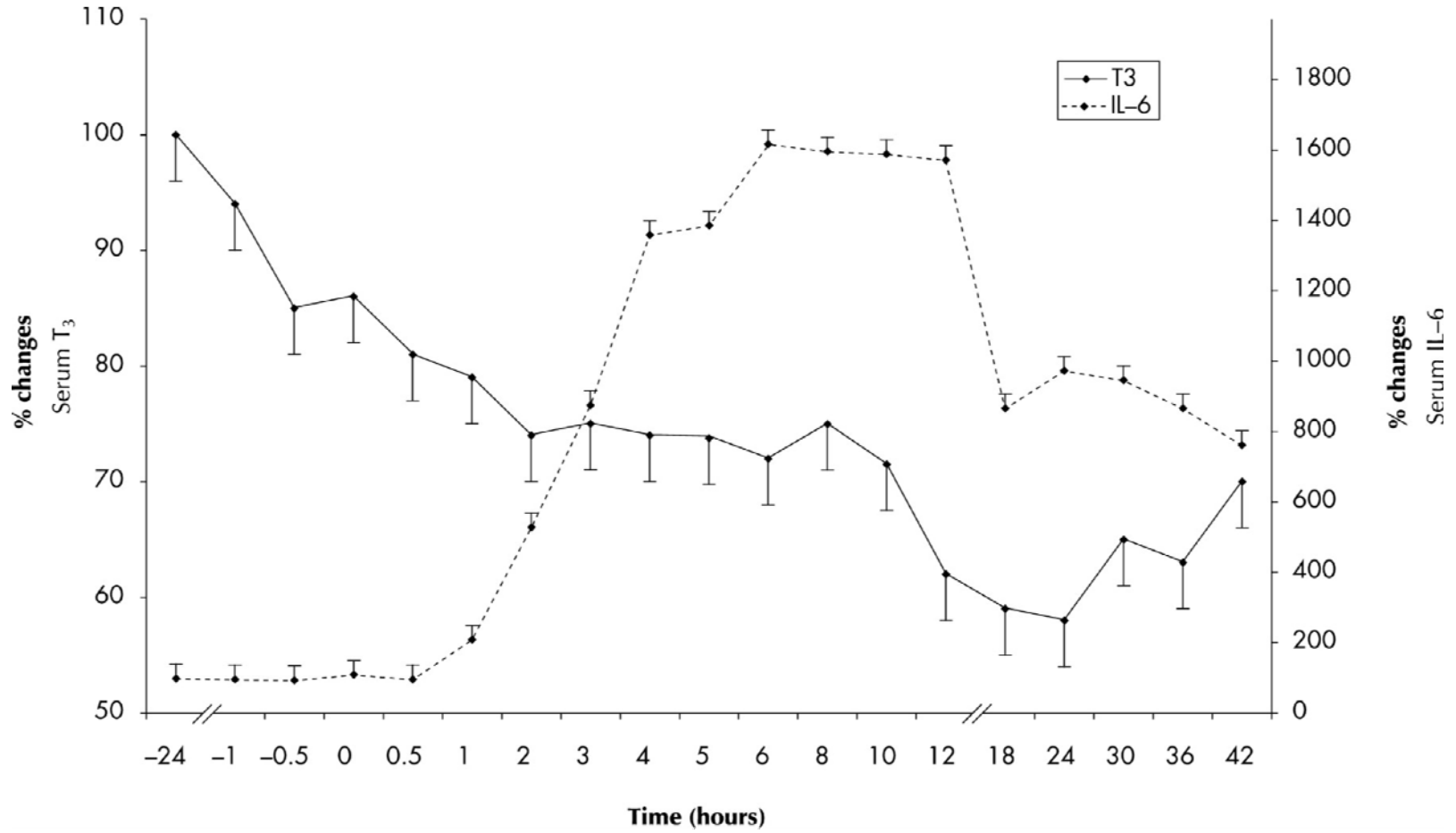
© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com



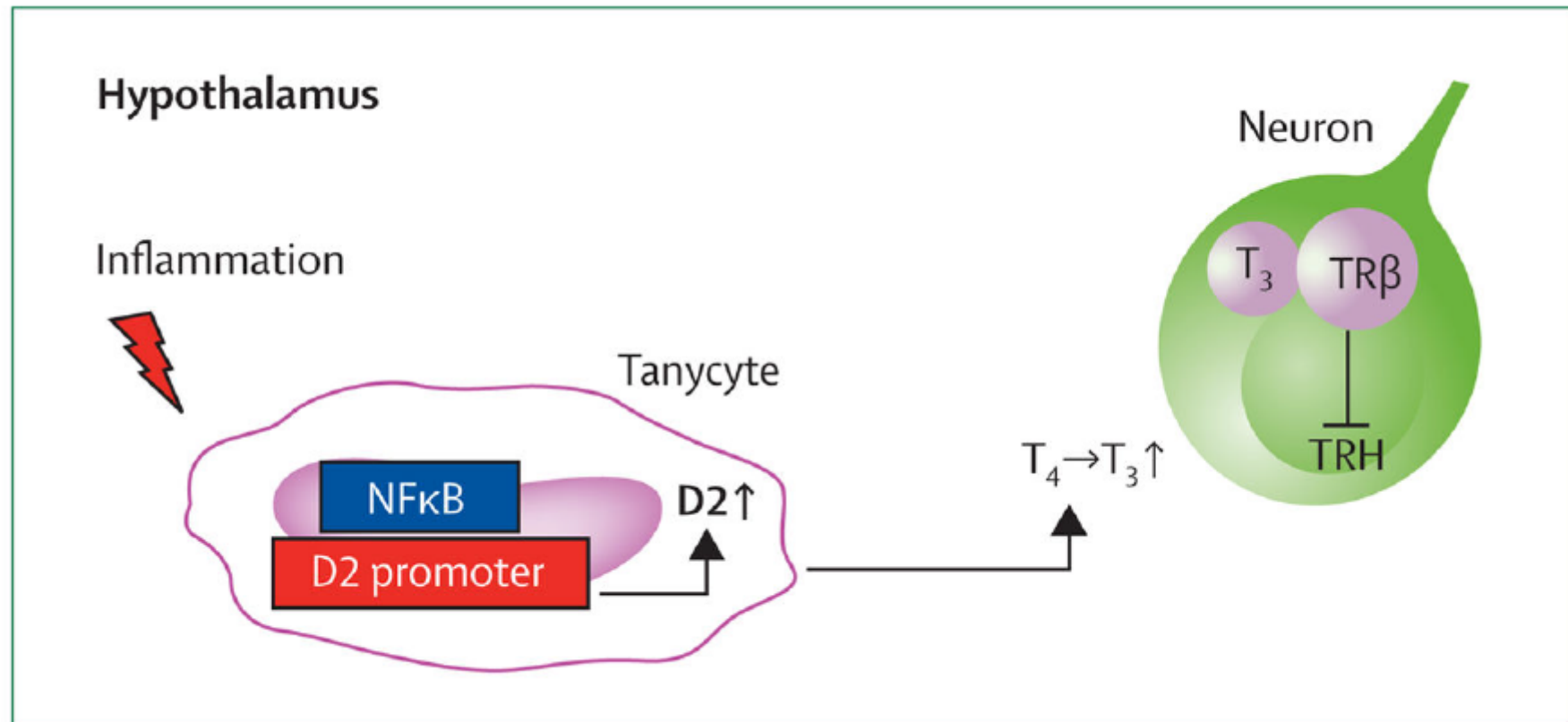
# IL-6 tiroksin aktivasyonunu bozar.



# Sitokinler (IL-6) ile serum T<sub>3</sub> düzeyi arasında doğrudan ilişki ??

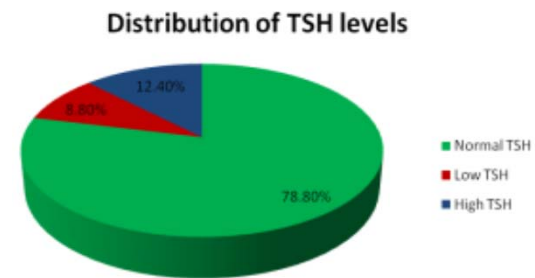
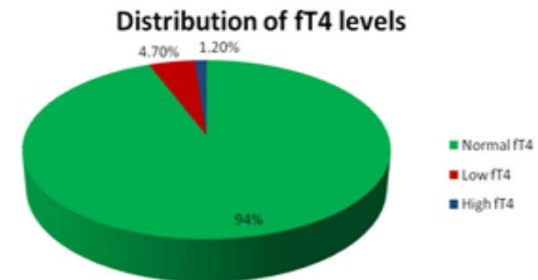
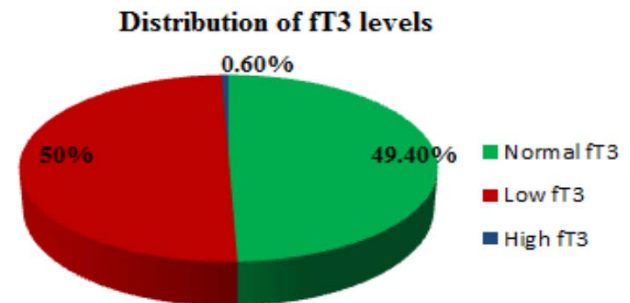
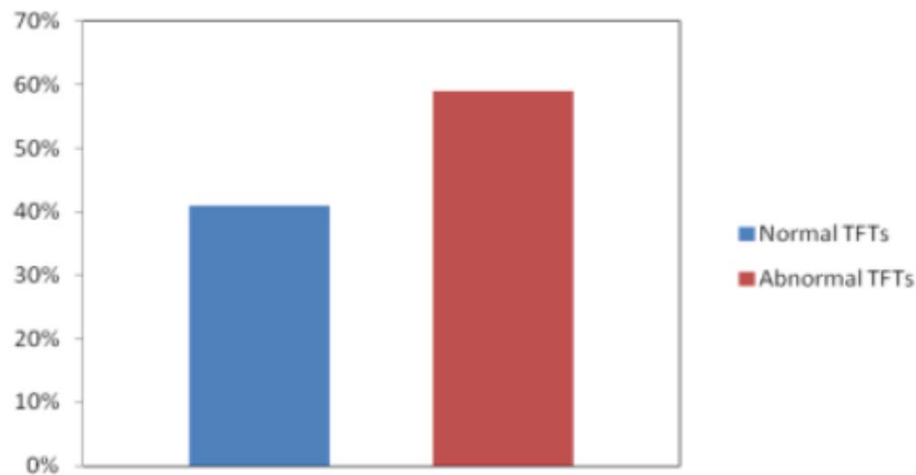


# İnflamasyonda hipotalamik tiroid hormon sinyal iletimi

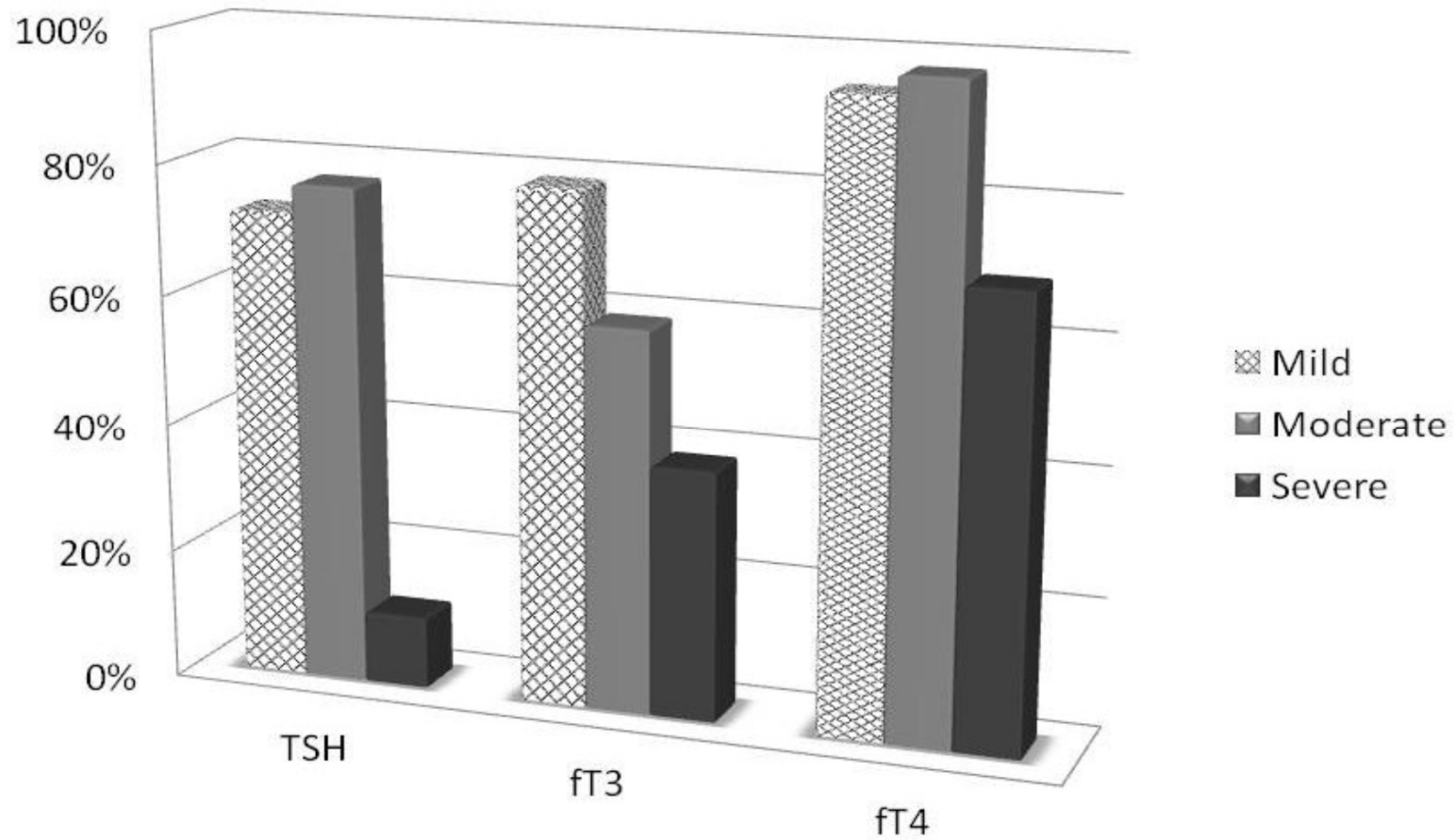




# YBÜ yatırılan hastalarda tiroid hormonları



# Hastalık şiddeti ile tiroid hormon değişimi



# *YBÜ Tiroid Bozuklukları*



*Ötiroid Hasta Sendomu*

*Miksödem Koması*

*Tiroid Fırtınası*

*Tirotoksik Periyodik Paralizi*

*Amiodaronun İndüklediği Tirotoksikoz*

# Ötiroid Hasta Sendromu



# Tanım

- ▷ Tiroid hastalığı olmaksızın oluşan tiroid hormon değişikliklerine verilen addır.
- ▷ T3 düşüklüğü ile beraber tiroid dışı hastalık bulgularının eşlik ettiği, hipotalamo-hipofizer-tiroid (HPT) aksında fonksiyonel bir bozulma ile karakterize bir tablodur.



3 tip tanımlanmıştır

▷ **Tip 1: Düşük T3 sendromu**

- Orta şiddetli hastalıkta görülür

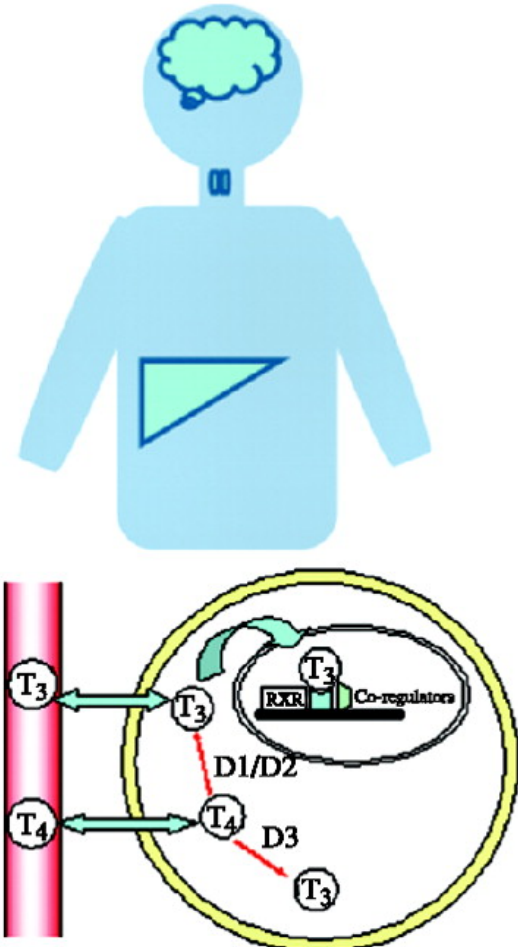
▷ **Tip 2: Düşük T4 sendromu:**

- T4 ve T3 birlikte düşüktür
- Ağır hastalık durumunda görülür
- Kötü prognoza işaret eder

▷ **Tip 3: Düşük TSH sendromu**



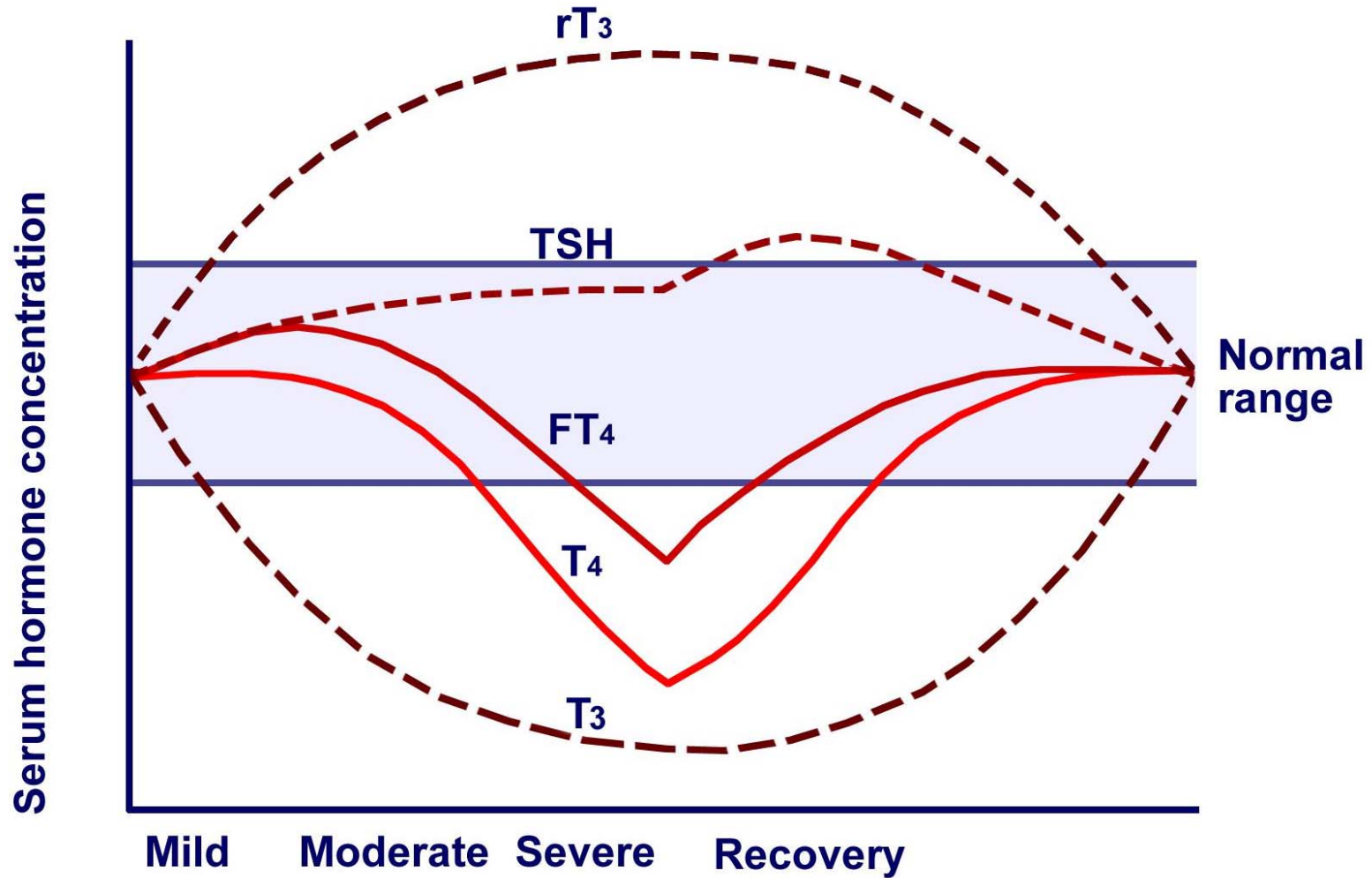
# Ötiroid hasta sendromu neden gelişir?



The diagram on the left shows a human silhouette with a brain and a thyroid gland. Below it, a cell diagram illustrates the deiodination of T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>. T<sub>4</sub> is converted to T<sub>3</sub> by deiodinase D3, and T<sub>3</sub> is further converted to T<sub>3</sub> by D1/D2. The cell diagram also shows T<sub>3</sub> binding to RXR and Co-regulators.

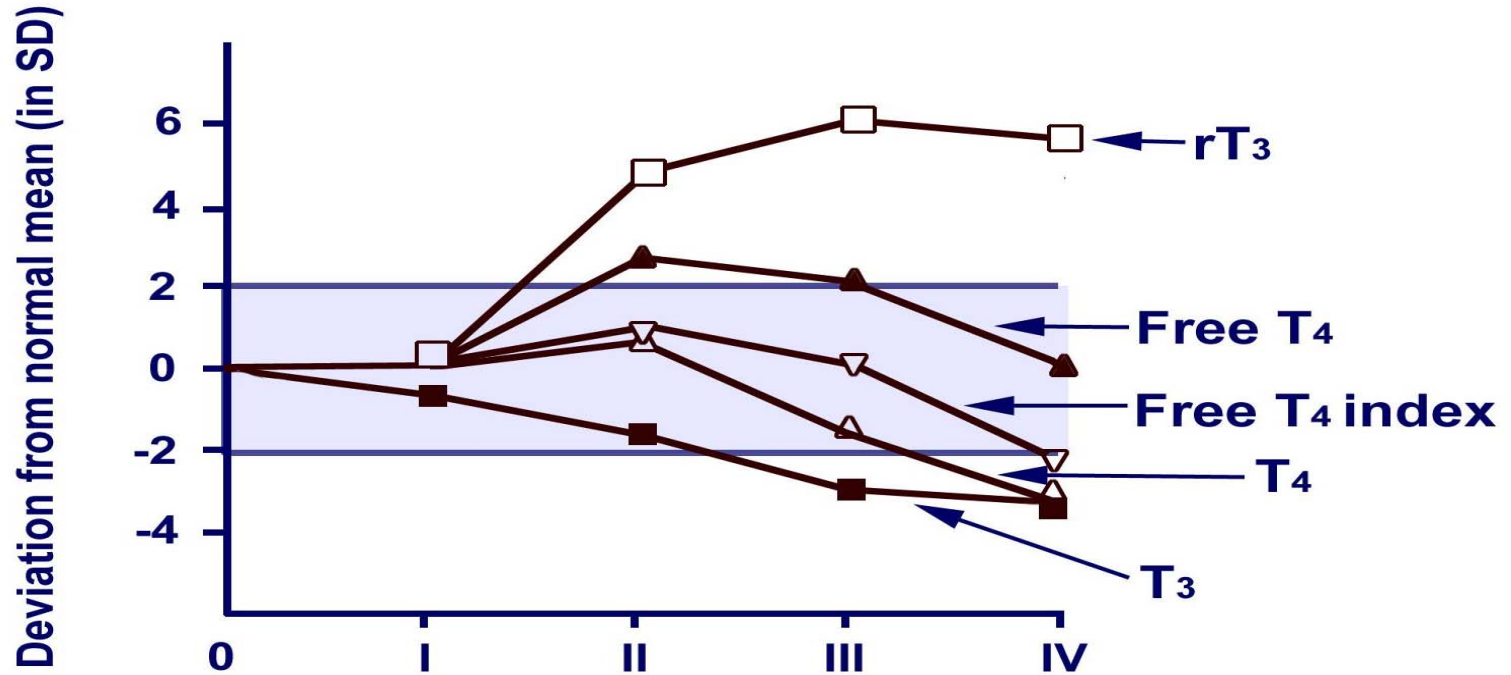
<b>Hypothalamus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Malnutrition → ↓ Leptin → ↓ TRH</li> <li>* Sepsis/Inflammation → ↑ D2 (tanycyte) → ↑ T<sub>3</sub> → ↓ TRH</li> </ul>
<b>Pituitary</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Cytokines → ↓ TSH</li> </ul>
<b>Plasma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Acute phase response → ↓ TBG → ↓ TT<sub>4</sub> ↓ TT<sub>3</sub></li> <li>* ↑ Competitors for TH binding proteins → ↓ TT<sub>4</sub> ↓ TT<sub>3</sub></li> <li>* Free T<sub>3</sub> and free T<sub>4</sub> may also fall due to a central hypothyroidism</li> </ul>
<b>Tissue uptake</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* ↓ T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub> uptake</li> <li>* ↑ or unchanged thyroid hormone transporter expression</li> </ul>
<b>Intracellular deiodination</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* ↓ D1 Liver/kidney</li> <li>* ↑ D2 Muscle, prolonged illness, LPS, turpentine</li> <li>↓ D2 Muscle/pneumonia</li> <li>* ↑ D3 Muscle/liver</li> </ul>
<b>Nuclear TH receptors and coactivators</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* ↑ Chronic illness</li> <li>* ↓ Acute illness</li> </ul>

# Tiroid hormon konsantrasyonu ile nontiroid hastalık şiddeti arasındaki ilişki





Nontiroid hastalık şiddeti arttıkça mortalite artar



<b>Number of patients</b>	<b>249</b>	<b>120</b>	<b>95</b>	<b>40</b>
<b>Mortality</b>	<b>0.8%</b>	<b>8%</b>	<b>22%</b>	<b>30%</b>
<b>Hospital days</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>29</b>

**Severity of illness**

**mild** → **moderate** → **severe**

# Etiyoloji

- ▷Ateşli hastalıklar
- ▷Travma
- ▷Beslenme bozuklukları (açlık, KH fakir beslenme, anoreksiya)
- ▷Anestezi uygulanması
- ▷Yüksek doz glukokortikoid uygulanması
- ▷Yoğun bakım
- ▷Ağız stres, psikiyatrik hastalıklar
- ▷Kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları
- ▷Kontrolsüz ve komplike diyabet
- ▷Akut miyokard enfarktüsü
- ▷Akut solunum yetmezliği



# YBÜ sık kullanılan ilaçların tiroid hormonlarına etkisi

ICU Drugs	Mechanism of interference
Glucocorticoides	TSH suppression, inhibition of peripheral conversion
Iodinated contrast agents, iodine wound dressings	Inhibition of hormone synthesis and secretion in thyroid gland
Propranolol	Inhibition of peripheral conversion
Amiodarone	Inhibition of peripheral conversion
Barbiturates	Increased T4 clearance
Dopamine	TSH suppression
Opiates	TSH suppression
Benzodiazepines	Inhibition of peripheral conversion
Sulfonamides	Inhibition of hormone synthesis
Somatostatine	TSH suppression
Furosemide	Interaction with serum binding proteins

# Tanı ve Bulgular

- ▷ Tanı daha çok laboratuvara dayanır.
- ▷ Klinik olarak tiroid hastalığı bulgusu taşımayan ve hikâyesi olmayan, özellikle YB hastalarında tiroid fonksiyonlarının bakılması rutin olarak önerilmemektedir.
- ▷ ÖHS'deki en sık izlenen hormonal profil; normal TSH, normal/yüksek T4, düşük T3, yüksek reverse T3 (rT3) tür. Uzun süreli ÖHS durumunda ise T4 ve TSH düzeyleri de düşebilir.

**Tablo 1. ÖHS ve Ayırıcı Tanısında Tiroid Fonksiyon Parametreleri**

	Primer hipotiroidi	Santral hipotiroidi	Ötiroid hasta sendromu	
sT4	↓	↓	normal / ↓	
sT3	↓ / normal	↓ / normal	↓	
rT3	↓ / normal	↓ / normal	↑ / normal	
TSH	Tek ölçüm	↑	↓ / normal/hafif yüksek	normal
	Pulsatil salınım	↑	↓	↓

# Tedavi gerekli midir?

▷1980lerde küçük çalışmalarda fayda yok



# Tedavi

- ▷ Hastalık kronik fazında T4 düşüşü mortaliteyi artırır
- ▷ Kardiyak dekompanseasyonu ve aritmisi olmayanlarda tedavi kontrendike değil
- ▷ Kardiyak outputu düşük hastalarda T3 replasmanının olumlu etkileri olabilir



# Tedavi

- ▷Tedavi verilecekse T4 ve T3 birlikte verilmelidir
- ▷T4 verilmesi yeterli T3 artışı sağlamaz
- ▷T3 50-75 mcg/gün dozunda başlanmalı
- ▷T4 ise standart dozda (1,6 mcg/kg/gün)
- ▷48 saatte bir T4 ve T3 düzeyi monitorize edilmeli
- ▷T3 alt sınırdaki tutulmalıdır. (70-100 ng/ml)
- ▷Cevap alındığında T3 azaltılarak kesilmelidir
- ▷T4 klinik düzeleneye kadar devam etmelidir.



Miksödém

Komasi





# Miksödem Koması: Klinik

- ▷ Tedavisiz veya yetersiz tedavili hipotiroidinin son dönemi
- ▷ Genellikle durgun, letarjik, uykulu, konfüze, yaşlı, obez kadınlardır.
- ▷ Hastanın kendisi yeterli hikaye veremez!
- ▷ Genellikle tiroid hormon replasmanını kesmeye bağlı gelişse de nadiren hipotiroidinin ilk prezentasyonu olabilir
- ▷ Kolaylaştırıcı faktörler: serebrovasküler olay, Mi, infeksiyonlar, gastrointestinal kanama, akut travma, aşırı hidrasyon, sedatif, narkotik veya potent diüretik kullanımı.



# Miksödem Koması: Tanı

- ▷ Fizik muayene bulguları nonspesifiktir.
- ▷ Kuru, kaba cilt, kalın ses, saç ve kaşlarda incelme, boyunda skar, reflekslerin gevşeme zamanında yavaşlama, hipotermi, perikardiyal, plevral, peritoneal effüzyon görülür.
- ▷ Serbest T4 düşük, TSH yüksek bulunur (santral hipotiroidide TSH normal olabilir, düşünülüyorsa diğer ön hipofiz hormonları, kortizol de bakılmalıdır).
- ▷ Kan gazı, elektrolitler, kreatinin, EKG, santral sinir sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, üriner sistem değerlendirilmelidir.



*Miksödem komasını, başka nedenli bir koma ile beraber olan  
“Hasta Ötiroid Sendromu” ndan ayırt etmek gerekir.*



*Hasta ötiroid sendromunda T3 düşük, TSH düşük ya da normal,  
ama T4 genelde normaldir.*

Tablo 1. ÖHS ve Ayırıcı Tanısında Tiroid Fonksiyon Parametreleri				
		Primer hipotiroidi	Santral hipotiroidi	Ötiroid hasta sendromu
sT4		↓	↓	normal / ↓
sT3		↓ / normal	↓ / normal	↓
rT3		↓ / normal	↓ / normal	↑ / normal
TSH	Tek ölçüm	↑	↓ / normal/hafif yüksek	normal
	Pulsatil salınım	↑	↓	↓

# Miksödem Koması: Tedavi

- ▷ ilaç verilme yolu olarak iV yol seçilir. Oral absorpsiyon ileus sebebiyle kötüdür.
- ▷ Genellikle yoğun bakım ve entübasyon gerekir.
- ▷ Yükleme dozu: 300-400 µg T4 iV
- ▷ idame dozu: 50 µg/gün T4 iV, ilave olarak ilk 48 saatte 10 µg/6-8 saat arayla iV T3 verilebilir, ama genelde gerekli değildir.
- ▷ Su kısıtlaması hiponatremiyi, iV glukoz hipoglisemiyi önler.
- ▷ Kolaylaştırıcı nedenler (pnömoni, idr yolu enf vs) tedavi edilmeli.



# Miksödem Koması: Tedavi

- ▷ ilk 48 saat 6 saatte bir 50-100 mg hidrokortizon verilmelidir. Takip eden 5-7 günde azaltılarak kesilir. Kortizol > 30 µg/dL ise steroid gereksizdir.
- ▷ Hasta hipotermik ise eksternal ısıtmadan kaçınılmalıdır. (Subkutan dokuda göllenme ve kardiyovasküler kollaps)
- ▷ Tedaviye rağmen devam eden hipotermi ve bradikardi kötü prognoz göstergesidir.



# Tiroid Fırtınası



# Tiroid Fırtınası = Tirotoksik Kriz

- ▷Tirotoksikozla hastaneye başvuruların %1-2 si
- ▷Tedaviyi kesen Gravesli hastalarda ya da daha önce tanı almamış hipertiroidide görülebilir.
- ▷Klinikte akut başlayan hiperpireksi (ateş > 40°C), terleme, atriyal fibrilasyon, bulantı, kusma, diyare, ajitasyon, titreme, deliryum görülür.
- ▷Tablo ilerledikçe apati, stupor, koma gelişir. Tedavisiz bırakılırsa ölüm kaçınılmazdır.
- ▷İkter kötü prognoz işaretidir.
- ▷Bazen prezentasyon huzursuzluk, ajitasyon olmadan, güçsüzlük, konfüzyon, kardiyovasküler ve gastrointestinal disfonksiyon, hiperpireksi ile hasta “apatetik” olabilir.
- ▷T4, T3, ST4, ST3 yüksek, TSH baskılanmıştır.



# Tiroid Fırtınası: Kolaylaştırıcı Faktörler

- ▷Antitiroid ilaçların kesilmesi
- ▷Ciddi enfeksiyon
- ▷Diyabetik ketoasidoz
- ▷Miyokard infarktüsü
- ▷Serebrovasküler olay
- ▷Kalp yetmezliği
- ▷Cerrahi
- ▷Doğum
- ▷Travma
- ▷Radyoaktif iyot (nadir)
- ▷ilaç reaksiyonu
- ▷iyotlu kontrast maddeler

%25-%45' inde presitipite edici faktör belirsiz.





# Klinik

▷Ateş

▷Mental durum deęişiklięi



# Burch ve Wartofsky skorlaması

Thermoregulatory Dysfunction: Temperature, F	Score	Cardiovascular Dysfunction: Heart Rate, bpm	Score
99-99.9	5	90-109	5
100-100.9	10	110-119	10
101-101.9	15	120-129	15
102-102.9	20	130-139	20
103-103.9	25	≥140	25
≥104	30		
Central Nervous System Dysfunction	Score	Cardiovascular Dysfunction: Heart Failure	Score
Absent	0	Absent	0
Mild (agitation)	10	Mild (pedal edema)	5
Moderate (delirium, psychosis, extreme lethargy)	20	Moderate (bibasilar rales)	10
Severe (seizure, coma)	30	Severe (pulmonary edema)	15
Gastrointestinal and Hepatic Dysfunction	Score	Cardiovascular Dysfunction: Atrial Fibrillation	Score
Absent	0	Absent	0
Moderate (diarrhea, nausea/vomiting, abdominal pain)	10	Present	10
Severe (unexplained jaundice)	20		
Precipitant History	Score		
Absent	0		
Present	10		

# Burch ve Wartofsky skorlaması\*

- ▷  $\geq 45$  puan yüksek ihtimal
- ▷ 25-44 puan orta ihtimal
- ▷  $< 25$  puan düşük ihtimal

\*Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 263-77.



# Laboratuvar

- ▷ Krize özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur
- ▷ TT3 ve TT4 ↑\*
- ▷ TSH baskılanması

\*Jiang YZ, Hutchinson KA, Bartelloni P, Manthous CA. Thyroid storm presenting as multiple organ dysfunction syndrome. Chest 2000; 118: 877-9.

# Destek tedavisi

## Yüksek ateş

- Asetaminofen
- Salisilatlar?
- Klorpromazin

## Taşikardi

- IV diltiazem +/- digoxin AF hız kontrolü için
- Amiodoron ?



# Destek tedavi

▷ Kolaylaştırıcı (altta yatan) hastalık tedavisi

▷ Sıvı ve elektrolit desteği

- Ateş düşürücü
- Sedatif
- Antibiyotik (gereęinde)

▷ Glukokortikoid tedavi

- Hidrokortizon, 50-100 mg iv 6-8 saatte bir veya eşdeęeri



# Hipertiroidi etkisini azaltan tedavi

▷Antitiroid tedavi  
(yeni hormon yapımını önlemek amacı ile)

▷Propiltiyourasil,  
○Yükleme dozu 500-1000 mgr idame dozu 250 mgr 4x1

▷Metimazol  
○20-25 mg, po 6 saatte bir



# Hipertiroidi etkisini azaltan tedavi

## ▷Tiroid hormon salınımının azaltılması

- Sature potasyum iyodur (SPi), 3-5 damla, po 6 saatte bir
- Lugol solusyonu, 4-8 damla, po 6-8 saatte bir
- Sodyum ipodat tablet 1-3 g/gun po
- iyopanoik asit, 1 g po 8x3/gün, sonra 500 mg po 12 sa. bir





# Hipertiroidi etkisini azaltan tedavi

## ▷Beta adrenerjik blokaj

- |               |                           |
|---------------|---------------------------|
| ▷Propranolol  | 60-80 mg 6x4- 1-2 mgr i.v |
| ▷Atenolol     | 50-200 mg po/günde        |
| ▷Metoprolol   | 100-200 mg po/günde       |
| ▷Nadolol      | 40-80 mg po/günde         |
| ▷Esmolol (iV) | 50-100 ug/kg/dak          |



## Ek tedaviler

- ▷ Lityum karbonat 300 mg po 8 saatte bir
- ▷ Kolestramin po 4 g/günde 4 kez
- ▷ Potasyum Perklorat



# Tedaviye Direnç Durumunda

- ▷Plazma değişimi ve plazmaferez
- ▷Periton diyaliz veya hemoperfüzyonu
- ▷Kısmi veya total tiroidektomi için acil cerrahi



# Tirotoksik Periyodik Paralizi



# Tirotoksik Periyodik Paralizi Klinik

- ▷Nadir ama korkutucu bir durum.
- ▷Klinik prezentasyon genellikle tedavisiz hipertiroidili beyaz erkeklerde, uykudan uyandıran flask asendan paralizi.
- ▷Tipik olarak aşırı egzersiz veya karbonhidrat içeriği yüksek öğün hikayesi vardır.
- ▷Periyodik paralizi aile hikayesi genelde yoktur.
- ▷Paralizi genelde alt ekstremitelerden başlayıp, sonunda kolları da kapsar.
- ▷Proksimal kas grupları distallere göre daha çok etkilenir.
- ▷Yüz ve solunum kasları genelde korunur.
- ▷Derin tendon refleksleri azalır ya da alınamaz.
- ▷Beraberinde hipokalemi varlığında akut epizot bazen yaygın paralizi ve aritmi ile komplike olabilir.



# Tirotoksik Periyodik Paralizi Tanı

- ▷ Ailesel periyodik paralizi, Guillain Barre sendromu, akut intermitan porfiriden ayırıcı tanısı yapılmalıdır.
- ▷ Aile hikayesi yokluğu, karakteristik klinik, hipertiroidi varlığı ve sıklıkla hipokalemi tanıda önemlidir.
- ▷ Tirotoksikoz, artmış beta adrenerjik aktivite, genetik yatkınlık Na-K-ATP az aktivitesini artırır. İlave olarak yüksek karbonhidrat içerikli öğün alımı ile artmış insülin sekresyonu, egzersiz, aşırı tuz alımı, nokturnal değişim sebebiyle azalan serum potasyumunun, paralizinin patogenezinde etkisi vardır.



# Tirotoksik Periyodik Paralizi Tedavi

- ▷ Propranolol 60 mg 6 saat arayla
- ▷ Antitiroid ilaç
- ▷ Gerekirse oral potasyum
- ▷ İV potasyumdan, glukoz infüzyonu, beta adrenerjik agonistlerden kaçınılması gerekir.
- ▷ Uygun tedavi ile iyileşme hızlıdır.



# Amiodaronun İndüklediği Tirotoksikoz





# Amiodaronun İndüklediği Tirotoksikoz

- ▷ Her bir amiodaron molekülü 2 iyot atomu içerir. Vücutta yağ dokusunda depolanır ve yarılanma ömrü 2-3 aydır, yavaş ama sürekli iyot salınımına neden olur. Günlük dozu 200-400 mg dır, bu da günde 6000-12000 µg iyot anlamına gelir. (Günlük ihtiyaç 150 µg)
- ▷ Yapı olarak T3 e benzer, kalp kasında T3 reseptörlerini bloke eder.
- ▷ Tiroid bezine iyodun direk etkisi ile hormon sentezi inhibe veya stimule eder.
- ▷ Amiodaronun folikül hücrelerine sitotoksik etkisi ile hücre yıkımı sonucu aşırı hormon salınımı olur.
- ▷ Hipotiroidi kolayca L-tiroksin ile tedavi edilebilir. Ancak hipertroidi altta yatan kalp hastalığı sebebiyle tedavisi zor gerçek bir tiroid acildir.



# Amiodaronun İndüklediği Tirotoksikoz

- ▷Yıllarca ilaç kullanımından sonra gelişebilir.
- ▷Normalde amiodaron total T4 ü artırır, ST4 ve TSH normal kalır, periferik dönüşümü bozar, hipertiroidide ise ST4 yükselir, TSH baskılanmıştır.
- ▷Radyoiyot uptake normal ya da yüksekse tirotoksikoz muhtemelen iyot hipertiroidisi sebebiyledir, ancak uptake düşükse destrüktif tiroidit mi yüksek dozda alınan iyot nedeniyle mi, ayırmak güçtür.
- ▷Doppler USG ile artmış dolaşım hiperfonksiyonu, azalmış kan akımı tiroiditi desteklese de kesin değil.
- ▷IL-6 hiperfonksiyonda serumda düşük, tiroiditte belirgin yüksektir, ama ayırım için yeterli değil.



# Tedavi

- ▷Amiodaron mümkünse kesilir.
- ▷Beta bloker tedavi
- ▷Antitiroid ilaç: metimazol 40-60 mg/gün
- ▷Potasyum perklorat 250 mg her 6 saatte bir. Aplastik anemiye yol açması nedeniyle uzun süre yüksek doz kullanılamaz, sınır 1 ay.
- ▷Iopanoik asit (0.5 mg 2x1), periferik dönüşümü azaltır.
- ▷Kolestiramin ve kolestipol (20-30 g/gün) barsakta T4 ve T3 ü bağlar.
- ▷Tiroidit düşünülüyorsa prednizon 40 mg/gün 1 ay kullanılıp, takip eden 2 ay içinde doz yavaş yavaş azaltılıp kesilir.
- ▷Miks etioloji düşünülüyorsa steroid, antitiroid ilaç, beta bloker beraber kullanılır.
- ▷Medikal tedavi ile kontrol edilemezse cerrahi gerekli.



