

Hipotiroidi ve hipertiroidi ile pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişkinin incelenmesi

The relation between pulmonary hypertension, hypothyroidism and hyperthyroidism

Halime Küçükylmaz¹, Yasemin Ateş Tütüncü¹, Mehmet Yıldız¹, Erdem Akbal², Utku Serkant³, Nevzat İlman

¹ SSK Ankara Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği

² SSK Ankara Eğitim Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği

³ SSK Ankara Eğitim Hastanesi Biyokimya Bölümü

Amaç: Tiroid hormonları vücutta hemen hemen tüm sistemleri etkileyen hormonlardır. Tiroid hormonlarının kardiyovasküler etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Ancak tiroid hormonlarının solunum sistemi ve pulmoner dolaşım üzerine etkileri ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Bu çalışmada, hem hipotiroidinin, hem de hipertiroidinin pulmoner hipertansiyon üzerine etkisi olup olmadığı ayrıca tiroid hastalıkları ile birlikte görülen pulmoner hipertansiyonda otoimmüitenin rolü olup olmadığı araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya hipotiroidi tanısı alan 25 hasta, hipertiroidi tanısı alan 27 hasta ve tamamen sağlıklı 25 kişiden oluşan kontrol grubu alındı.

Hasta grubuna tedaviye başlanmadan önce ve başlandıktan sonra ekokardiografi (EKO) yapılarak pulmoner arter basıncı ölçüldü.

Bulgular: Hipotiroidi tanısı alan 25 hastada tedaviden önce pulmoner arter basıncı ortalama 44.86 ± 11.8 mmHg olup, tedaviden sonra ise pulmoner arter basıncı 27.54 ± 9.5 mmHg olarak ölçüldü. Hipertiroidili hastalarda tedaviden önce pulmoner arter basıncı 40.30 ± 8.7 mmHg idi. Tedaviden sonra ise pulmoner arter basıncı 25.54 ± 5.3 mmHg olarak ölçüldü. Buna karşılık kontrol grubunda pulmoner arter basıncı 21.74 ± 6.8 mmHg idi.

Sonuç: Patogenezi açık olmamakla birlikte hem hipotiroidili hem de hipertiroidili hastalarda pulmoner arter basıncının artmış olduğu saptanmıştır. Tedavi ile tiroid disfonksiyonu düzeltildiğinde pulmoner arter basıncının düştüğü gözlenmiştir.

Anahtar sözcükler: *hipotiroidi, hipertiroidi ve pulmoner hipertansiyon*

Aim: Thyroid hormones affect all the systems in the organism. Cardiovascular effects of the thyroid hormones are known for a long time. But their effects on the pulmonary circulation and respiratory system have not been investigated. In this paper the effect of thyroid hormones on the pulmonary artery pressure has been investigated.

Materials and methods: In this paper, we have investigated pulmonary hypertension in 25 patients with hypothyroidism and 27 patients with hyperthyroidism and 25 healthy men. Pulmonary artery pressure has been measured in the patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after treatment.

Results: Pulmonary artery pressure was 44.86 ± 11.8 in the patients with hyperthyroidism before the treatment. It has been measured the pulmonary artery pressure after the treatment. It was 27.54 ± 9.5 mmHg. Before the treatment pulmonary artery pressure was 40.30 ± 8.7 mmHg in patients with hyperthyroidism. After the treatment it was 25.54 ± 5.3 . In control group pulmonary artery pressure was 21.74 ± 6.9 .

Conclusion: It has been found that pulmonary artery pressure is augmented despite the pathogenesis of the pulmonary hypertension at the thyroid disease isn't clear. In both hypothyroidism and hyperthyroidism when the dysfunctions of thyroid disorders are treated, pulmonary artery pressure return to normal.

Key words: *hypothyroidism, hyperthyroidism, hypertension pulmonary*

Geliş tarihi: 11 Ocak 2005 • Kabul tarihi: 18 Ocak 2005

Yazışma adresi:

Halime Küçükylmaz
SSK Ankara Hastanesi,
2. Dahiliye Kliniği, Ankara

Tel. : 0 312 317 05 05/1737

Faks : 0 312 347 99 97

E-posta : yildizmehmet@superonline.com

Bu çalışmada, hem hipotiroidinin hemde hipertiroidinin pulmoner hipertansiyon üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Pulmoner hipertansiyon patogenezi açık olmamakla birlikte; hem hipotiroidili, hem de hipertiroidili hastalarda pulmoner arter basıncının artmış olduğu saptanmıştır (1,2). Tedavi ile tiroid disfonksiyonu düzeltildiğinde pulmoner arter basıncının düştüğü gözlenmiştir (1,2).

Tablo 1. Hipotiroidili ve hipertiroidili hastalar ile kontrol grubunda tiroid testleri

	sT3(pg/ml)	sT4(pg/ml)	TSH(μ U/ml)	Anti-M	Anti-T
Hipotiroidi	2.16 \pm 0.5	0.86 \pm 0.9	39.18 \pm 4.8	50.18 \pm 5.8	41.69 \pm 9.2
Hipertiroidi	6.86 \pm 0.3	3.14 \pm 1.1	0.02 \pm 0.01	42.54 \pm 3.7	49.10 \pm 5.8
Kontrol	2.83 \pm 0.1	1.16 \pm 0.05	1.38 \pm 0.03	24.00 \pm 8.2	26.00 \pm 7.2

Gereç ve yöntem

Çalışmaya, hipotiroidi tanısı verilen 25 hasta, hipertiroidi tanısı verilen 27 hasta ve tamamen sağlıklı kişilerden oluşan 25 kişilik kontrol grubu alındı.

Daha önce hipertiroidi yada hipotiroidi tanısı alarak tedavisi başlanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Gerek hipotiroidi, gerekse hipertiroidi tanısının yeni konulmuş olmasına özen gösterildi. Başka bir endokrin, metabolik ve kardiovasküler hastalığı olan kişiler çalışmaya alınmadı.

Hastalarda serum tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest triiyodo-tironin (sT3), serbest tiroksin (sT4) düzeyleri, anti mikrozomal antikor (anti M) ve antitiroglobulin antikor (anti T) değerleri ölçüldü. Hastaların hepsine tiroid ultrasonografi (USG) yapılarak tiroid glandı değerlendirildi. sT3, sT4 ve TSH değerleri SSK Ankara Eğitim Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Kemilüminesan metot ile ACS-180 hormon analizör cihazında ölçüldü. Anti M ve anti T değerleri Eliza yöntemi ile manuel olarak çalışıldı.

Hastalara tedavi başlamadan önce EKO yapılarak pulmoner arter basıncı ölçüldü. Hipotiroidili hastalara tiroid hormon replasmanı, hipertiroidili hastalara ise antitiroid tedavi verilerek hastalar ötiroid hale getirildikten sonra EKO yapılarak tekrar pulmoner arter basıncı ölçüldü. İki boyutlu EKO ile pulmonerarter basınçları SSK Ankara Eğitim Hastanesi 1. Dahiliye Kliniğinde transtorasik olarak ölçüldü.

İstatistiksel değerlendirme için Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 25'i hipotiroidili, 27'si hipertiroidili hasta ile tamamen sağlıklı 25 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 72 kişi alındı.

Hipotiroidili hastaların 18'i kadın, 7'si erkek, yaşları 28 – 64 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 50.22 \pm 9.75 idi. Hipertiroidili hastaların 13'ü erkek, 14'ü kadın, yaş aralığı 33-75 arasındaydı. Ortalama 53.80 \pm 11.42 idi. Kontrol grubuna ise 13'ü kadın, 12'si erkek olmak üzere toplam 25 hasta alındı, yaşları 29-69 arasında, yaş ortalaması da 51.96 \pm 12.10 idi.

Tablo 1'de hipotiroidili, hipertiroidili hastalarda ve kontrol grubundaki kişilerde sT3, sT4, TSH değerleri, anti M ve anti T değerleri gösterilmiştir.

Hipotiroidili hastaların antiM değerlerinin ortalaması 50.18 \pm 8.13 idi. Hastaların 17 tanesinde yüksek değerler de idi. Hipertiroidili hastaların anti M değerlerinin ortalaması 42.54 \pm 4.61 olmakla birlikte 14 hastada yüksek değerde idi. Anti T ise hipotiroidili hastaların 11'inde yüksek değerlerde bulundu.

Ekokardiografik olarak ölçülen pulmoner arter basınçları tablo 2'de verilmiştir. Pulmoner arter basıncı hipotiroidili hastalarda ortalama 44.86 \pm 11.8 mmHg idi. Hipertiroidili hastalarda ise 40.30 \pm 8.7 mmHg idi. Kontrol grubunda kontrol arter basıncı 21.74 \pm 6.8 mmHg olup hem hipotiroidili hasta grubunda hem de hipertiroidili hasta grubunda pulmoner arter basıncı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi (p<0.03 ve p<0.17).

Tedavi ile hastalar ötiroid hale getirildikten sonra ölçülen pulmoner arter basınçları hipotiroidili grupta 27.54 \pm 9.5 mmHg, hipertiroidili grupta ise 25.54 \pm 5.3 mmHg olarak ölçüldü. Tedavi sonrası pulmoner arter basınçları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.02).

Tablo 3'te anti M ve anti T değerleri pozitif ve negatif olan gruplarda pulmoner arter basınçları gösterilmiştir. Anti M değerleri pozitif olan grupta pulmoner arter basıncı 42.37 \pm 7.6 mmHg, negatif olan grupta ise pulmoner arter basıncı 36.85 \pm 9.3 mmHg idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.18).

Aynı şekilde anti T değerleri pozitif olan grupla, negatif olan grup arasında pulmoner arter basıncında (41.21 \pm 7.1 mmHg ile 37.87 \pm 10.5 mmHg) anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.43).

Tartışma

Tiroid hormonları, çeşitli metabolik olayları etkiler. Bu nedenle tiroid hastalıklarında organizmadaki çeşitli organların fonksiyonlarında değişiklik olmaktadır.

Tiroid hormonlarının kardiovasküler etkileri ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Tiroid hormon fazlalığında taşikardi, nabız basıncında artma, kalp debisinde artma, sol ventrikül

Tablo 2. Hipotiroidili ve hipertiroidili hastalar ile kontrol grubunda pulmoner arter basıncı

Pulmoner arter basıncı (mmHg)	Hipotiroidi	Hipertiroidi	Kontrol
tedaviden önce	44.86 ± 11.8	40.30 ± 8.7	21.74 ± 9.11
tedaviden sonra	27.54 ± 9.8	25.54 ± 5.3	—

kontraktilitesinde artma görülür. Hipertiroidinin ileri devrelerinde yüksek debili kalp yetmezliği oluşabilir.

Tiroid hormon eksikliğinin bulguları ise bradikardi, nabız basıncında küçülme, kalp debisinde azalma, sol ventrikül kontraktilitesinde azalmadır. Hipotiroidinin ileri devrelerinde perikardial effüzyon, gode bırakmayan ödem oluşabilir.

Bütün bu bulgular hipotiroidide tiroid hormonlarının replasmanı, hipertiroidide de antitiroid ilaçlarla normale döndürülür.

Tiroid hormonlarının sistemik dolaşıma etkilerinin çok iyi bilinmesine karşın, pulmoner dolaşıma etkisi hakkında bilinenler sınırlıdır.

Bu çalışmada hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda pulmoner hipertansiyon ile bir ilişkinin olup olmadığını araştırmayı ve tiroid hastalıklarındaki otoimmün bozuklukların pulmoner hipertansiyondaki otoimmünite ile bağlantılı olup olmadığı araştırılmıştır.

Gerek hipotiroidili, gerekse hipertiroidili hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pulmoner arter basıncının yüksek olduğu saptandı ($p < 0.03$). Pulmoner hipertansiyon yönünden hipotiroidili hastalar ile hipertiroidili hastalar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.17$). Bu sonuç pulmoner hipertansiyonun patogenezinde tiroid hormonlarının kan düzeyindeki bozukluktan çok, otoimmünitenin önemli olduğunu düşündürmektedir.

Primer pulmoner hipertansiyon ile hipotiroidi arasındaki ilişkiyi açıklamak üzere yapılan çalışmalar küçük serilerden oluşmaktadır (3). Bu çalışmada 25 hipotiroidili hastanın 4'ünde (%16) orta ve ileri derecede pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. Primer pulmoner hipertansiyonun normal popülasyondaki sıklığını % 0,13 olduğu düşünüldüğünde bu çalışmada bulunan oran oldukça yüksektir.

Tablo 3. Anti-M ve Anti-T ile pulmoner arter basıncı

		Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)
Anti-M	Pozitif	42.37 ± 7.6
	Negatif	36.85 ± 9.3
Anti-T	Pozitif	41.21 ± 7.1
	Negatif	37.87 ± 10.5

Primer pulmoner hipertansiyon ile hipotiroidi arasındaki ilişkinin patogenezi açık değildir. Hem hipotiroidinin hem de primer pulmoner hipertansiyonun otoimmünite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Her iki hastalık da benzer otoimmün etyolojiye sahip olduğu için sık görülüyor olması olasıdır. Tiroid disfonksiyonu sıklıkla otoimmün nedene bağlıdır. Diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkilidir. Sistemik lupus eritematosus ve Sjögren sendromlu hastalarda otoimmün tiroid hastalığı olasılığı yüksektir. Aynı şekilde bu hastalıklarda primer pulmoner hipertansiyonda sık görülmektedir (3). Primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda antitiroglobulin antikör prevalansı yüksek (%30 oranında) bulunmuştur. Bu çalışmada otoimmün etyolojiyi açıklamak için hipertansiyon, anti-M ve anti-Tg antikoru ile primer pulmoner hipertansiyon arasında bağlantı olup olmadığı araştırılmıştır. Pulmoner hipertansiyon ile anti-M karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.18$). Aynı şekilde pulmoner hipertansiyon ile anti-T karşılaştırıldığında yine anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.43$). Bu nedenle otoimmünite dışında başka faktörlerin pulmoner hipertansiyonun gelişmesinde rol oynaması olasıdır. Tiroid disfonksiyonu, vasküler reaktivitesi ile bağlantılıdır (4). Vasküler reaktivitesinin bozulması, primer pulmoner hipertansiyonun öncüsü olabilir (Tablo 2). Hem primer pulmoner hipertansiyonda hem de hipotiroidide Reynaud fenomeni görülebilir. Hipotiroidideki Reynaud fenomeninde tiroid hormon replasmanı ile düzelleme görülebilir (5). Tiroid hormonunun eksikliğinde vazospazm, Reynaud fenomeni ve pulmoner hipertansiyona katkıda bulunabilir (6). Hayvan deneylerinde hipotiroidinin potent bir vazokonstriktör peptid olan endotelin 1'in doku düzeyinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (1-7). Bu peptid, primer pulmoner hipertansiyon patogenezinde rol oynayabilir.

Hipertiroidi ile kontrol grubu pulmoner hipertansiyon yönünden karşılaştırıldığında, hipertiroidi grubunda pulmoner arter basıncı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.02$).

Çalışmaya alınan 27 hipertiroidili hastanın 8'inde (%29.6) pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. Bu oran normal popülasyondaki primer pulmoner hipertansiyon sıklığı ile karşılaştırıldığında çok yüksektir (8,9). Hipertiroidi ile primer pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişkiye

dair bilgiler, hipotiroidiye oranla daha azdır. Hipertiroidide oluşan pulmoner arter basıncındaki artıştan yüksek kardiyak debi, endotel hasarı ve intrinsek pulmoner vazodilatör maddelerin yıkımındaki artış sorumlu tutulmuştur (7). Hipertiroidide yüksek debili sol kalp yüklenmesinin ve pulmoner vasküler obstrüksiyonun pulmoner hipertansiyona neden olabileceği öne sürülmüştür (2). Bu şekilde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna bağlı olarak sol ventrikül diyastolik basıncın artması ve pulmoner kan akımındaki artışa bağlı olarak pulmoner hipertansiyon olabileceği iddia edilmiştir (10). Hipotiroidi ve hipertiroidide tedavi ile tiroid fonksiyonları normale döndüğü zaman pulmoner arter basıncının normale döndüğü saptanmıştır (2).

Bizim çalışmamızda hipertiroidili hastalarda pulmoner arter basıncı kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır

($p<0.05$). Tedavi ile hastalar ötiroid hale geldiğinde pulmoner arter basıncının tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır ($p<0.05$).

Tiroid disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyona neden olup olmadığını araştırmak üzere planlanan bu çalışmada hem hipotiroidide hem de hipertiroidide pulmoner arter basıncının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Tiroid disfonksiyonu düzeltildiğinde pulmoner hipertansiyonun gerilediği gözlemlenmiştir. Pulmoner hipertansiyonun nedeni tiroid hormonunun kardiyak ve vasküler etkileri ile açıklanabilir.

Ayrıca hipotiroidi ve pulmoner hipertansiyon otoimmün bozukluğa bağlı olarak oluşabildiğinden, hipotiroidiyi oluşturan bir otoimmün mekanizmanın aynı zamanda pulmoner hipertansiyona neden olması olasıdır.

Kaynaklar

1. Chin RG, Fisher I. Hypothyroidism and pulmonary hypertension: observation and speculation. *Cardiovasc Rev Reep* 1986;9:789-796.
2. Nakchbandi IA, Wirth IA, Inzucchi SE. Pulmonary hypertension caused by Grave's thyrotoxicosis: normal pulmonary hemodynamics restored by I-131 treatment *Chest* 1999; 116:1483-1485.
3. Gurubhagavatula I, Palevsky HI. Pulmonary hypertension in systemic autoimmun diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:137-141.
4. James W, Peter N, John L, et al. High prevalence of autoimmun thyroid disease in pulmonary arteriel hypertension. *Chest* 2002; 122:1668-1673.
5. Latewish AM, Feher J, Baraczka K, et al. Remission of Reynaud's phenomenon after L-thyrokkine therapy in a patient with hypothyroidism *J Endocrinol Invest* 1992;15:49-51.
6. Ohar JM, Robichaud AM, Fowler AA ve ark. Increased pulmonary artee pressure in association with Reynaud phenomenon *Am J Med* 1986;81:361-362.
7. Ojamaa K, Balkman C, Klein I. Acute effects of triiodothyronine on arteriel smooth muscle cells. *Ann Thorasic Surg* 1993;56:561-566.
8. Amanda L, Curnock K, Raed A et al. High prevalence of hipothroidism in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 1999; 318(5):289-292.
9. Badesh DB, Wynne KM, Bonvallet S, et al. Hipothyroidism and primary pulmonary hypertension: an autoimmun pathogenic link? *Ann Intern Med* 1993;119:44-46.
10. Wieshammer S, Keck FS, Weitzinger J, et al. Acute hypothyroidism slows rate of left ventricular diastolic relaxation. *Can J Physial Pharmacol.* 1989;67:1007-1010.