

# 5. BÖLÜM

## TİROİD FONKSİYONLARINA ETKİ EDEN İLAÇ VE KİMYASALLAR

Özlem ÇELİK AYDIN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Tiroid bezi ve hormonları tüm sistemler üzerine etki eder ve büyüme gelişmeyi, vücut ısısını, enerji metabolizmasını düzenlerler. Tirotropin (TSH), tiroid hormonu sentezinin ve saliverilmesinin tüm aşamalarını kontrol eder. Tirotropin saliverilmesi, tirotropin saliverici hormon (TRH) tarafından uyarılır ve tiroid hormonu yoluyla negatif geri besleme ile engellenir. Diyetten elde edilen iyodür tiroide taşınır. İyodür, tiroid bezi tarafından alındığında, onu aktif tiroid hormonuna dahil eden bir dizi enzimatik reaksiyona girer. İlk adım iyodürün, sodyum/iyot taşıyıcısı ile tiroid bezine taşınmasıdır. İyodür foliküler lümen içinde oksitlenir ve tiroid peroksidaz aktivitesi yoluyla tiroglobulin moleküllerinde spesifik tirozin kalıntılarına bağlanır. Tiroglobulin içindeki iyotlu tirozin grupları, tiroksin/tetraiyodotironin (T4) veya triiyodotironin (T3) oluşturmak için birbirine bağlanır. Foliküler hücreler artan tirotropin düzeyine yanıt verirler ve lizozomlarla birleşerek T4 ve T3'ün tiroglobulinden proteolitik saliverilmesine yol açarlar. Serbest bırakılan tiroid hormonu sistemik dolaşıma akta-

rılır. T4'ün tamamı tiroid dokusunda üretilirken, tiroid hormonunun aktif formu olan T3'ün %80'i periferel dokularda tip 1 ve tip 2 deiyodinaz ile elde edilir (1). Dolaşımdaki T4 ve T3'ün %99'undan fazlası, tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), transtiretin ve albümin dahil olmak üzere serum proteinlerine geri dönüşümlü olarak bağlanır (1). Toplam T4'ün yaklaşık %0,04'ü ve T3'ün %0,4'ü serbest biçimde bulunmaktadır (1). Tiroid hormonunun metabolizması, başlıca karaciğer, böbrek, tiroid, deri ve plasenta dahil olmak üzere çok sayıda dokuda sıralı monodeiyodinasyon yoluyla oluşur (1).

İlaçlar, kimyasallar, çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlar, tiroid fonksiyonunun regülasyonuna farklı düzeylerde müdahale edebilirler. Bazı ilaçlar ayrıca tiroid otoimmünesine neden olabilir. Farmakolojik tedavinin tiroid üzerindeki istenmeyen sonuçları, yalancı laboratuvar etkilerinden şiddetli tiroid fonksiyon bozukluğuna kadar farklılık gösterebilir (1, 2). Bu bölümde gerek tiroide ilgili hastalıklarda kullanılan gerekse tiroid dışı hastalıklarda kullanılan ilaçlar ve kimyasalların tiroid fonksiyonlarına nasıl etki ettikleri özetlenecektir.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Tıbbi Farmakoloji, Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ozlemclk\_89@hotmail.com

(hidrojen peroksit) aracılı oksidatif stresi tek kullanıldıklarına göre daha etkili bir şekilde düzeltmiştir (36).

### **L-Karnitin**

L-karnitin endojen olarak lizin ve metiyonin aminoasitlerinden sentezlenen, suda çözünen, küçük molekül ağırlıklı bir madde olup, tiroid hormonu etkisinin periferik antagonisti olarak kabul edilmektedir (37). Tiroid fırtınası dahil olmak üzere spontan ve iyatrojenik tirotoksikozlu hastalarda yapılan çalışmalar, karnitin ile tedavinin tirotoksikoz semptomlarını iyileştirdiğini göstermektedir (38).

### **Tiroid Hormonları ve İyot**

Tamamlayıcı ilaç ve bitkisel ilaçlar, özellikle kilo verme amacıyla yaygın olarak pek çok hasta tarafından hekimlere bildirilmeden kullanılmaktadır. Tiroid hormonu veya iyot içeren reçetesiz satılan ürünlerden kaynaklı tirotoksikoz olgusu yaygındır (39).

### **Biyotin**

Suda çözünür bir vitamin olan biotin (B7 vitamini), karboksilaz reaksiyonlarında karbondioksit transferinde yer alan esansiyel bir koenzimdir. Biotin birçok gıdada bulunmaktadır ve alınması önerilen dozu günlük 30 µg'dır. Düşük ila orta doz biyotin, multivitamin preparatlarında yaygın olarak bulunmaktadır. Günlük 5 ila 20 mg'lık dozlarda biyotin takviyeleri, holokarboksilaz sentetaz eksikliği ve biyotin taşıyıcı eksikliği gibi nadir kalıtsal durumlar için bir tedavi olarak kullanılır. Biotin megadozlarını (100-300 mg / gün) destekleyen tek tıbbi kanıt, tamamlayıcı bir ilaç olarak biyotin kullanılarak klinik sonuçların iyileştirildiği primer veya sekonder progresif multipl sklerozlu hastalar için geçerlidir. 300 mg'a kadar farmakolojik dozlarda alınan biyotin kullanımının güvenli olduğuna inanılmaktadır. Potansiyel tıbbi sorun, suprafizyolojik

biyotin alımının tiroid ve diğer endokrin değişkenlerin belirlenmesi için rutin klinik laboratuvar testlerinde kullanılan streptavidin / biyotin bazlı immünolojik testlerde sahte sonuçlara neden olabilmesidir (40). Yüksek dozlarda biyotin alınması halinde serbest T4 yüksek ölçülürken, TSH düşük ölçülmekte ve hastalara hipertiroidi tanısı konulabilmektedir. Alınan biyotin iki gün kesildikten sonra testlerin tekrarlanması önerilmektedir (40).

## **SONUÇ**

Tiroid hastalıklarında ve tiroid dışı hastalıklarda kullanılan ilaçlar ve bazı kimyasallar çeşitli mekanizmalar ile tiroid fonksiyonlarını değiştirmektedir. İlaçlar TSH sekresyonunun santal regülasyonunun baskılanması, immün veya immün olmayan tiroid yıkımının tetiklenmesi, tiroid otoimmünesinin indüklenmesi gibi mekanizmalarla tiroidle etkileşerek hipotiroidizm veya tirotoksikozu neden olabilirler. Ayrıca bazı ilaçlar tiroid hormonunun sentez ve metabolizmasını, protein taşıyıcılarına bağlanmasını etkilerken, bazıları da ekzojen tiroid hormon tedavisinin etkinliğini değiştirebilmektedir. İlaçlara ve kimyasallara bağlı olarak görülen tiroid fonksiyon bozukluklarına karşı, çoklu ilaç kullanımlarında dikkatli olunmalıdır.

## **KAYNAKLAR**

1. Burch HB. Drug effects on the thyroid. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(8):749-61.
2. Montanelli L, Benvenega S, Hegedüs L, Vitti P, Latrofa F, Duntas LH. Drugs and other substances interfering with thyroid function. *Thyroid Diseases: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*: Springer; 2018. p. 733-61.
3. Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB, Kruidering-Hall M. *Pharmacology examination & board review*: McGraw-Hill Medical New York; 2010.
4. PAC A. *Basic and clinical pharmacology*. 2015.
5. Mitchell AL, Hickey B, Hickey JL, Pearce SH. Trends in thyroid hormone prescribing and

- consumption in the UK. *BMC public health*. 2009;9(1):1-9.
6. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek AM, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther*. 2017;39(2):378-403.
  7. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(6):793-800.
  8. Bhattacharya S, Goyal A, Kaur P, Singh R, Kalra S. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. *European Endocrinology*. 2020;16(1):32.
  9. Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(6):248-55.
  10. Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid research*. 2013;6(1):1-5.
  11. Kim HI, Kim TH, Kim H, Kim YN, Jang HW, Chung JH, et al. Effect of rifampin on thyroid function test in patients on levothyroxine medication. *PloS one*. 2017;12(1):e0169775.
  12. Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for goitre in euthyroid patients with type 2 diabetes. *Clinical endocrinology*. 2014;80(3):356-61.
  13. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, Braverman LE, Brent GA, Pearce EN. A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):376-83.
  14. Abelleira E, De Cross GA, Pitoia F. Thyroid dysfunction in adults infected by human immunodeficiency virus. *Medicina*. 2014;74(4):315-20.
  15. Daffara F, De Francia S, Reimondo G, Zaggia B, Aroasio E, Porpiglia F, et al. Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly. *Endocrine-related cancer*. 2008;15(4):1043-53.
  16. dé ric Illouz F, Braun D, Briet C, Schweizer U, Rodien P. Thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. *Endocrinology*. 2014;171:R91-R9.
  17. Hamnvik O-PR, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(21):1572-87.
  18. Torino F, Barnabei A, Paragliola R, Baldelli R, Appetecchia M, Corsello SM. Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs. *Thyroid*. 2013;23(11):1345-66.
  19. Badros AZ, Siegel E, Bodenner D, Zangari M, Zeldis J. Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. *The American journal of medicine*. 2002;112(5):412-3.
  20. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1456-65.
  21. Daniels GH, Vladoic A, Brinar V, Zavalishin I, Valente W, Oyuela P, et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(1):80-9.
  22. Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *The oncologist*. 2016;21(7):804.
  23. Di Giacomo AM, Biagioli M, Maio M, editors. The emerging toxicity profiles of anti-CTLA-4 antibodies across clinical indications. *Seminars in oncology*; 2010: Elsevier.
  24. Costa R, Carneiro BA, Agulnik M, Rademaker AW, Pai SG, Villaflor VM, et al. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*. 2017;8(5):8910.
  25. Küblbeck J, Vuorio T, Niskanen J, Fortino V, Braeuning A, Abass K, et al. The EDCMET project: Metabolic effects of endocrine disruptors. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(8):3021.
  26. Köhrle J, editor *Environment and endocrinology: the case of thyroidology*. *Annales d'endocrinologie*; 2008: Elsevier.
  27. Zoeller RT. Environmental chemicals as thyroid hormone analogues: new studies indicate that thyroid hormone receptors are targets of industrial chemicals? *Molecular and cellular endocrinology*. 2005;242(1-2):10-5.
  28. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2014;21(5):372.
  29. Benvenga S, Antonelli A, Vita R. Thyroid nodules and thyroid autoimmunity in the context of environmental pollution. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2015;16(4):319-40.
  30. Duntas LH. Chemical contamination and the thyroid. *Endocrine*. 2015;48(1):53-64.

31. Benvenega S, Vigo MT, Metro D, Granese R, Vita R, Le Donne M. Type of fish consumed and thyroid autoimmunity in pregnancy and postpartum. *Endocrine*. 2016;52(1):120-9.
32. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders—essential knowledge for clinicians. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(3):165-76.
33. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(4):1263-8.
34. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European thyroid association/European group on Graves' Orbitopathy guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *European thyroid journal*. 2016;5(1):9-26.
35. Nordio M, Pajalich R. Combined treatment with Myo-inositol and selenium ensures euthyroidism in subclinical hypothyroidism patients with autoimmune thyroiditis. *Journal of Thyroid Research*. 2013;2013.
36. Benvenega S, Vicchio T, Di Bari F, Vita R, Fallahi P, Ferrari S, et al. Favorable effects of myo-inositol, selenomethionine or their combination on the hydrogen peroxide-induced oxidative stress of peripheral mononuclear cells from patients with Hashimoto's thyroiditis: preliminary in vitro studies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(Suppl 2):89-101.
37. Benvenega S, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Patrizio A, Paparo SR, et al. Nutraceuticals in Thyroidology: A Review of in Vitro, and in Vivo Animal Studies. *Nutrients*. 2020;12(5).
38. Benvenega S, Amato A, Calvani M, Trimarchi F. Effects of carnitine on thyroid hormone action. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1033(1):158-67.
39. Hoang TD, Mai VQ, Clyed PW, Shakir MK. Over-the-counter-drug-induced thyroid disorders. *Endocrine Practice*. 2013;19(2):268-74.
40. Zhang Y, Wang R, Dong Y, Huang G, Ji B, Wang Q. Assessment of biotin interference in thyroid function tests. *Medicine*. 2020;99(9).