

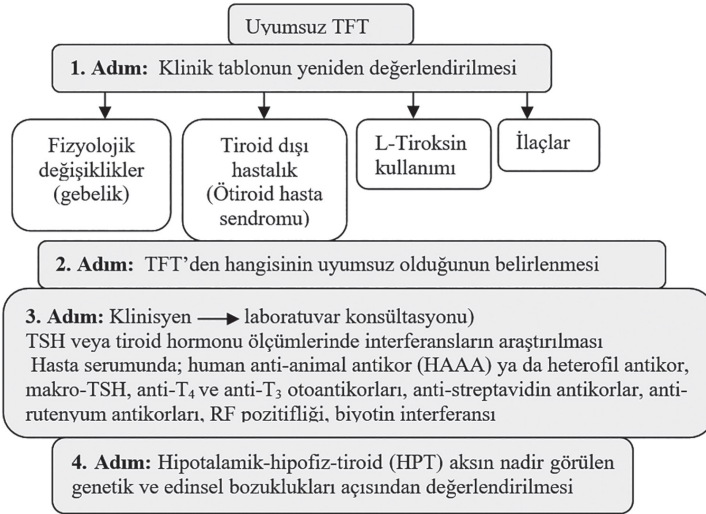
Bölüm 1

ANORMAL TİROİD FONKSİYONU TEST PATERNLERİ

Didem BARLAK KETİ¹

GİRİŞ

Tiroid bezinin fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla sıklıkla başvuru alan laboratuvar testleri arasında yer alan serbest T_3 (sT_3), serbest T_4 (sT_4) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH, tiotropin) tiroid fonksiyon testleri (TFT) olarak adlandırılmaktadır. TFT çoğunlukla; ötiroidizm, hipotiroidizm veya hipertiroidizmin tanı ve takibinde hastanın kliniğiyle uyum göstermektedir. Ancak küçük de olsa önemli bir hasta grubunda, test sonuçlarının birbirleriyle ya da klinikle uyumsuz olduğu (örneğin tiroid hormonları yüksek olan hastada TSH'nin süprese olmaması) durumlarla karşılaşılabilir. Bu hastaların tanı ve takip sürecinin yönetimine ilişkin önerilen algoritma Şekil 1'de gösterilmiştir (1).



Şekil 1. Uyumsuz TFT'nin yönetiminde algoritma (1)

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, dbarlakketi@erciyes.edu.tr

sT ₃ /sT ₄ yüksek TSH düşük	<ul style="list-style-type: none">• Graves hastalığı• Toksik multinodüler guatr• Toksik adenom• Tiroidit (viral, post-partum)• İlaçlar (amiodaron), aşırı iyot alımı• Tiroksin alımı• Hiperemezis gravidarum• Konjenital hipertiroidizm• Ölçüm interferansı (yüksek doz biyotin)
sT ₃ /sT ₄ normal TSH düşük	<ul style="list-style-type: none">• Subklinik hipertiroidi• L-T₄ süpresyon tedavisi• İlaçlar: Steroid, dopamin• Ötiroid hasta sendromu
sT ₃ /sT ₄ düşük TSH normal ya da düşük	<ul style="list-style-type: none">• Ötiroid hasta sendromu• Sekonder hipotiroidizm• Analitik interferans
sT ₃ /sT ₄ yüksek TSH normal ya da yüksek	<ul style="list-style-type: none">• Analitik interferans• FDH (ailel disalbüminemik hipertiroksinemi, T₃ normal)• Tiroksin replasman tedavisi• Yüksek doz L-T₄ alımı sonrası ölçüm (T₃ normal),• İlaçlar (amiodaron, heparin)• ÖHS (akut psikiyatrik hastalıklar dahil)• TSH sekrete eden hipofiz adenomu• Tiroid hormon direnci• Tiroid hormon transport, metabolizma hastalıkları
sT ₃ /sT ₄ düşük TSH yüksek	<ul style="list-style-type: none">• Otoimmün tiroidit• Post-radyoaktif iyot tedavisi• Tiroidektomi• İlaçlar (amiodaron, lityum, Tirozin kinaz inhibitörleri, antitiroid ilaçlar)• İyot eksikliği/fazlalığı• Boyuna radyasyon• Riedel's tiroidit• Tiroidin infiltrasyonu (tümör, amiloid)• Konjenital hipotiroidi
sT ₃ /sT ₄ normal TSH yüksek	<ul style="list-style-type: none">• Subklinik hipotiroidi• Replasman tedavisi sırasında hasta uyum eksikliği• Tiroksin malabsorpsiyonu• Analitik interferans• Ötiroid hasta sendromu iyileşme fazı• TSH direnci

Şekil 2. Farklı TFT paternleri ve nedenleri (1,3)

Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid (HHT) aksı: Hipotalamik Tirotropin Releasing Hormon (TRH), hipofizden TSH sentezini; TSH da, tiroid bezinden tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) sentez ve salgılanmasını uyarır. T_4 ve T_3 'ün TRH ve TSH salgılanmasında negatif feed-back etkisi başlıca düzenleyici faktörlerden biridir (2). Tiroid hormonları ile TSH arasında ters ve logaritmik bir ilişki vardır; yani tiroid hormon düzeylerindeki küçük değişiklikler, TSH'de büyük yanıtlara neden olmaktadır (3).

Farklı TFT paternlerinin olası nedenleri Şekil 2'de özetlenmiştir (1,3). Bu bölümde özellikle uyumsuz/anormal TFT sonuçlarını değerlendirmeye yardımcı olabilecek, analitik interferansların dışında bazı özel durumlara dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Klinikle veya birbirleriyle uyumsuz anormal tiroid fonksiyonu test sonuçlarıyla karşılaşıldığında akla gelmesi gereken durumlar

GEBELİK

Gebelik sırasında, tiroid fizyolojisinde ortaya çıkan değişiklikler TFT'nin yorumlanmasını güçleştirebilir. Gebeliğin ilk trimesterinde sT_4 konsantrasyonlarında geçici bir artış gözlenir. Tiroid hormonları (TH)'nın plasental tip 3 deiyodinaz tarafından parçalanması, yüksek maternal östrojenlerin etkisiyle artan tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) seviyeleri, artmış iyot klirensi ve maternal tiroid hormonlarının fetüse geçişi tiroid hormonlarına olan talebin artmasıyla sonuçlanır (4). Anne ve fetus için yeterli TH gereksinimini sağlamak için, TSH reseptörünün zayıf bir agonisti olan insan koryonik gonadotropin (hCG), HHT aksını uyararak TH üretimini artırır (5). Böylece, sT_4 seviyelerinde geçici bir artışa ve ardından serum TSH konsantrasyonlarında azalmaya yol açar. Özellikle hiperemesis gravidarumda bu değişiklikler dikkat çekicidir (1,3) İkinci ve üçüncü trimesterde hCG seviyesi düştükçe, sT_4 azalır, TSH süpresyonu ortadan kalkar. Gebelikte nispeten sık karşılaşılan gebelik izole hipotiroksinemiinde sT_4 değeri düşük, TSH değerleri normaldir. Yine ciddi iyot yetersizliği söz konusuysa TSH normal, sT_4 düşük, sT_3 yüksek olabilir (3)

Tiroid fizyolojisinde gebelik dönemine özgü değişiklikler nedeniyle TSH ve sT_4 için trimester spesifik referans aralıklarının kullanılması önerilmektedir (6). Serum TSH için referans aralığı belirlenmesinde annenin iyot alımı, anti-TPO pozitifliği ve bazı çalışmalara göre vücut kütle indeksi (VKİ)'nin dikkate alınması gerektiği belirtilmekle beraber; TSH referans aralığında düşüş, esas ola-

rak tüm popülasyonda görülmekte, bu azalmanın boyutu, ırk ve etnik gruplar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Çoğul gebeliklerde, hCG konsantrasyonları tekil gebeliklere göre daha yüksek olduğundan, TSH'daki azalma daha fazladır (7).

Dolaşıma verilen TH'larının %85-90'ını T_4 oluşturur, T_4 'ün %99.5'den fazlası proteinlere bağlıdır. Serbest T_4 , serum total T_4 içeriğinin yalnızca yaklaşık %0.03'ünü temsil eder ve dolaşımda başta TBG olmak üzere albümin ve prealbumine (transtiretin) bağlanır.

Özellikle gebelik gibi bağlayıcı protein seviyelerinin değiştiği (daha yüksek TBG ve daha düşük albümin konsantrasyonlarıyla artmış esterleşmemiş yağ asitleri konsantrasyonları) durumlar serum sT_4 'ün otomatik immunokimyasal teknikler ile ölçümünü zor ve yanıltıcı hale getirmektedir. Sıvı kromatografi-si/tandem kütle spektrometrisi (LC/MS/MS) serum proteinlerindeki gebelikle ilişkili değişikliklerden daha az etkilenir, ancak daha pahalıdır (7). Bu nedenle otomatik immunokimyasal ölçümlerde popülasyona dayalı, trimestere özgü referans aralıklarının dikkate alınması önerilmektedir. LC/MS/MS ölçümlerinde, %95 oranında artan gebelik yaşıyla birlikte kademeli olarak sT_4 referans aralıklarının azaldığı; 14. haftada 1.08–1.82 ng/dL'den 20. haftada 0.86–1.53 ng/dL'ye düştüğü gösterilmiştir (8).

ÖTİROİD HASTA SENDROMU (TİROİD DIŞI HASTALIK)

Tiroid fonksiyon testlerinin yorumlanmasında dikkate alınması gereken başka bir durum, "tiroid dışı hastalığın" (ötiroid hasta sendromu, ÖHS) varlığıdır. Herhangi bir akut veya kronik hastalığı takiben TFT'de görülen değişiklikleri ifade eder. Gerçek bir sendrom değildir, ancak hastanede yatan hastaların yaklaşık %75'inde HHT aksında değişiklikler görülmektedir (9-11).

Ötiroid hasta sendromunun nedenleri arasında anoreksiya nervoza, açlık, sepsis, stres, kalça kırığı gibi travma öyküsü, kardiyopulmoner baypas, miyokart enfarktüsü, maligniteler, yanıklar, organ nakilleri, konjestif kalp yetmezliği, siroz, majör cerrahi ve böbrek yetmezliği sayılabilir. Ötiroid hasta sendromu, alta yatan bozukluğun ilerlemesi veya tedavisiyle değişebilen anormal TFT patternleri ile karakterize edilir (1,12-14).

Ötiroid hasta sendromunda hormonal profil; düşük T_3 , yüksek reverse T_3 (rT_3), normal TSH, normal/yüksek T_4 , uzun dönemde T_4 ve TSH düzeylerinde düşüklük şeklindedir (3).

Normal şartlarda periferik dokuda T_4 , Tip 1 deiyodinaz ile daha aktif formu olan T_3 'e dönüştürülür. Periferdeki T_3 'ün %80'i bu dönüşüm sonucu oluşur. T_4 'ün bir kısmı da Tip 3 deiyodinaz ile inaktif form olan rT3'e dönüşür. ÖHS'de, ilk izlenen ve en sık rastlanan değişiklik total ve serbest T_3 düşüklüğüdür (3).

Ötiroid hasta sendromunun patogenezi ile ilgili öne sürülen mekanizmalardan biri; tip 1 deiyodinaz aktivitesinin azalması, dolayısıyla T_4 'ün T_3 'e dönüşümünün engellenmesi ve böylece ilk etapta T_4 artışının görülmesidir. Akabinde tip 3 deiyodinaz aktivitesinin up-regülasyonu sonucu (değiştirilmiş deiyodinaz aktivitesi) T_4 , rT3'e dönüştüğünden konsantrasyonu azalır. rT3'ün serum seviyesinin, böbrek yetmezliği dışında yükseldiği durum ötiroid hasta sendromudur. Bu hastalarda tedavide ekzojen kortikosteroid yanı sıra amiodaron, propranolol gibi ilaçların kullanımı tip 1 deiyodinazın inhibisyonuna katkıda bulunur (1,3). Ötiroid hasta sendromunun patogenezi ile ilgili öne sürülen diğer mekanizmalar arasında azalmış hipotalamik TRH salgılanması; bozulmuş hipofiz TSH sekresyonu; azalmış serum TH bağlama kapasitesi veya tiroid hormonlarının bağlayıcı proteinlere bağlanmasının engellenmesi; T_4 ve T_3 'ün doku/hücre alımının azalması sayılabilir (1).

Ötiroid hasta sendromunda dolaşımdaki tiroid hormonlarına azalmış hipofizer yanıt izlenir. Düşük T_3 ve T_4 'e rağmen TSH düşük veya normaldir. Uzamış hastalık durumunda TSH ve T_4 üretiminde azalma olur ve sT4 düzeyi düşebilir. Bu durum hastalığın şiddetini gösterir ve kötü prognozla ilişkilidir (3).

Altta yatan hastalıktan iyileşme sürecinde, TH ve TSH konsantrasyonları normale döner, ancak bazı hastalarda TSH kısa bir süre 20 mU/L'ye kadar için yükselebilir. Uygun olmayan tanı ve tedaviden kaçınmak için bu geçici durumun farkında olmak önemlidir. Altta yatan hastalığın düzelmesinden sonra (altı hafta kadar sonra) TFT yenilenmelidir (1,3). Daha erken dönemde tekrarlanırsa TSH yüksek çıkabileceğinden değerlendirmeyi zorlaştırabilir (3).

LEVOTİROKSİN TEDAVİSİ

Levotiroksin (L- T_4) ile tedavi edilen hastaların çoğunda klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidizm sağlanabilmesine rağmen, önemli bir grupta, hem hasta hem de klinisyen için kafa karışıklığı oluşturabilecek TFT sonuçlarıyla karşılaşılabilir. L- T_4 tedavisi alan hastalarda anormal TFT sonuçlarının yaygın nedenleri ve önerilen yaklaşımların özeti Tablo 1'de gösterilmiştir (15,16).

L- T_4 tedavisi alan hastalarda önemli bir problem hasta uyumsuzluğudur. İla-

cın düzensiz veya yanlış kullanımı (örneğin tok karna alınması, L-T₄ emilimini engelleyen ilaçlarla birlikte alınması) serum T₄ konsantrasyonlarının normale gelmesini sağlamasına rağmen, TSH'nin baskılanmasında yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca çok yüksek L-T₄ dozlarına karşın TSH düzeyinin baskılanmadığı durumlarda primer hipotiroidi ile birlikte tiroid hormon direnci olabileceği unutulmamalıdır (Tablo 1).

İLAÇLAR

Yaygın olarak reçete edilen bazı ilaçlar TFT'de değişikliklere neden olabilir. Farmakolojik ajanlar tiroid hormon homeostazisini beş farklı basamakta etkileyebilirler:

Hipotalamik ve Hipofizer Seviyede Etki Göstererek TSH Sekresyonunu İnhibe Ederler (1,3, 17,18).

Dopamin agonistleri: kardiyoloji ve yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan vazopresör etkili ilaçlardır. Hipofizde D₂ reseptörlerinin aktivasyonu TSH sekresyonunu baskılayabilirler. Genellikle geçici TSH düşüklüğü, normal ya da hafif düşük sT₄ gözlenir.

Glukokortikoidler: hipotalamik TRH sentezinin/salınımının (paraventriküler çekirdekdeki glukokortikoid reseptörleri yoluyla) glukokortikoid aracılı inhibisyonu, TSH sekresyonunun azalmasına neden olur; bununla birlikte, kronik hiperkortizolizm (endojen veya eksojen) genellikle klinik olarak anlamlı santral (sekonder) hipotiroidizm ile ilişkili değildir. Genellikle geçici TSH düşüklüğü, normal ya da hafif düşük sT₄ gözlenir.

Somatostatin analogları: Akromegali ve gastrointestinal sistem kanamalarının tedavisinde kullanılırlar. Hem oktreotid hem de lanreotid, hipofiz üzerinde doğrudan inhibitör etki göstererek TSH sekresyonunu baskılar; ancak bu etki genellikle geçicidir ve klinik olarak anlamlı santral hipotiroidizm ile ilişkili değildir.

Tablo 1. Levotiroksin tedavisi alan hastalarda anormal TFT'nin nedenleri

TFT paterni (L-T ₄ doz gereksinimi)	Neden	Açıklamalar
*Normal TSH, hafif ↑ sT ₄ (L-T ₄ gereksinimi beklenilenden yüksek)	Normal fizyolojik varyant	Bazı kişilerde hafif ↑ sT ₄ gözlenir (muhtemelen T ₄ 'ün T ₃ 'e daha az etkin deiyodinasyonunu yansıtır); sT ₃ normaldir
*TSH yüksek, ↓-normal veya ↓sT ₄ (TSH'ı normalize etmek için ↑ doz L-T ₄ gereksinimi)	Hatalı kullanım	Hastalar L-T ₄ 'ü aç karnına almalıdır; bazı gıdalar ve ilaçlar (demir, kalsiyum, proton pompa inhibitörleri, sukralfat, alüminyum hidroksit, kolestiramin) L-T ₄ emilimini ↓
	Malabsorpsiyon	Çölyak hastalığı, aklorhidri, laktoz intoleransı (laktoz, bazı L-T ₄ preparatlarının bileşenidir)
	Artmış TH metabolizması	Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, rifampisin ve bazı tirozin kinaz inhibitörleri (örn. İmatinib), TH'nin hepatic metabolizmasını artırarak L-T ₄ gereksinimlerini artırır
	Artmış TH bağlama kapasitesi	Oral östrojen tedavisi veya östrojen konsantrasyonlarında gonadotropin kaynaklı artış (örn. IVF tedavisi), TBG'de ve dolayısıyla TH bağlama kapasitesinde belirgin bir artışa neden olarak L-T ₄ tedavisine gereksinimi artırır.
*TSH yüksek, normal sT ₄	TSH ölçüm interferansı	Heterofilik antikor etkileşimi, sT ₃ normaldir
*Israrlı ↑ TSH; ↓, ↑ veya normal sT ₄ (↑ L-T ₄ dozuyla tedaviye rağmen)	Zayıf uyum	Normal veya yüksek TH konsantrasyonlarına rağmen TSH'yi normalleştirmede başarısız olur
*TSH'yi normalize etmek için suprafizyolojik L-T ₄ gereklidir (sT ₄ ve sT ₃ yüksekliğiyle birlikte)	Tiroid hormon direnci	Tipik olarak, insan tiroid hormon reseptörü β (THRB) geninde mutasyon olan bir hastada eşlik eden primer hipotiroidizm veya uygunsuz tiroid ablasyonunu takiben görülür

sT₄ serbest tiroksin; sT₃ serbest triiodotironin; TFT tiroid fonksiyon testleri; TSH tiroid stimulan hormon (tirotropin).

Tiroid Bezinde Tiroid Hormonu Sentez ve Salgılanmasını Etkileyen İlaçlar

İyodür

-TFT paterni: Yüksek TSH, düşük sT_4 : İnorganik iyodür (diyet/takviyeler) ve iyot içeren organik bileşikler (örn. iyotlu kontrast maddeler) tiroid fonksiyonunda geçici değişikliğe neden olabilir.

Azalmış tiroid rezervi olan hastalar (örn. kronik otoimmün tiroidit) kalıcı hipotiroidizm gelişme riskiyle karşı karşıya kalabilirler (1,17,19).

-TFT paterni: Düşük TSH, yüksek sT_4 : Gizli/düşük dereceli tiroid otonomisine sahip bireylerde (örn. önceden bir multi nodüler guatr), iyot içeren bileşiklere (Jod Basedow etkisi) maruz kalmanın ardından aylarca sürebilen aşikar hipertiroidizm gelişebilir (1).

Amiodaron

Amiodaron, tip III anti aritmik ajan olarak yaygın kullanılan iyot içeriği yüksek bir ilaçtır. Sıklıkla TFT'de Tip 1 deiyodinaz aktivitesinin inhibisyonu sonucu T_4 'ten T_3 oluşumunda azalmaya ve sonuç olarak serum revers T_3 üretiminde artışa neden olur.

Amiodaronun tiroid bezi üzerindeki etkileri bileşiğin doğal özelliklerinden kaynaklanan intrinsik etkiler (Tiroid hormonunun hücre içine girişinin engellenmesi, deiyodinazın inhibisyonu, T_3 'ün reseptörüne bağlanmasında azalma, tiroid sitotoksitesi) ve iyot yükünün farmakolojik etkilerinden kaynaklanmaları olmak üzere iki gruba ayrılabilir (2,19). Yağ dokusunda depolanabildiğinden yarı ömrü uzundur. Amiodaronun tiroid fonksiyonlarına etkisi Tablo 2'de görülmektedir (2,18,19). Amiodaronun neden olduğu tiroid disfonksiyonu önemli bir klinik problem oluştursa da, amiodaron alan hastaların çoğu ötiroid kalır (2).

Ötiroid bireylerde 3 ay ve daha kısa süreli kullanımda geçici TSH yüksekliği, yüksek sT_4 (tip 1 deiyodinaz inhibisyonu), normal sT_3 şeklinde TFT paterni gözlenebilir (2,19,20). Ötiroid bireylerde 3 aydan daha uzun süreli kronik kullanımda TSH normalize olur, yüksek sT_4 , düşük-normal sT_3 şeklinde TFT paterni izlenir (2).

Amiodarona bağlı iki tip tirotoksikoz tablosuyla karşılaşılabilir. Tip 1: Gizli tiroid otonomisini indükleyen yüksek iyot yüküne bağlı; Tip 2: Altta yatan tiroid hastalığı olmayanlarda ortaya çıkar ve amiodaronun tiroid folikül hücrelerine doğrudan toksik etkisinden kaynaklanır. Amiodaron, $T_4 \rightarrow T_3$ dönüşümü-

nü inhibe ettiğinden, T_4 'ün tipik olarak T_3 'ten daha belirgin şekilde yükseldiği destrüktif tiroidite yol açar (2, 20).

Hipotiroidizm, amiodaron kullanan hastalarda (özellikle kadınlar ve pozitif antitiroid antikorları olanlarda) %15'e varan oranlarda ortaya çıkar (1).

Tablo 2. Amiodaronun tiroid fonksiyonlarına etkisi (2,18,19)

TFT	Ötiroid		Hipertiroidi	Hipotiroidi
	Akut Etki	Kronik Etki		
Total ve sT_4	↑%50	↑%20-40	Tip 1:Gizli tiroid otonomisini hızlandıran büyük iyot yükü Tip 2: Direkt toksik etki nedeniyle destrüktif tiroidit	Tiroid otoantikor testi pozitif olan Hashimoto tiroiditli hastalarda gelişebilir
Total ve sT_3	↓%15-20	↓%20		
Revers T_3	↑ >%200	↑ >%150		
TSH	↑%20 -50 (<20 mU/L)	Normal		

Yükselmiş T_4 seviyeleri nedeniyle primer tirotoksikoz ile karıştırılabilir, ancak baskılanmamış bir tirotropin seviyesi bu olasılığı dışlar. Benzer şekilde, tirotropin ve serbest T_4 düzeylerinin eşzamanlı yükselmeleri, tirotropin salgılayan bir hipofiz adenomu veya tiroid hormonu direncine işaret edebilir, ancak amiodaron tedavisine başlamadan önce kayıt altına alınan normal TFT sonuçları, bu bozuklukları dışlamada yardımcı olur (21).

Lityum

Bipolar affektif bozukluk tedavisinde kullanılan terapötik bir ajandır. Tiroid bezinden hormon salınımını inhibe ederek, altta yatan otoimmün tiroid hastalığı olanlarda T_4 düşüklüğü ve TSH konsantrasyonlarında yükselmeye karakterize aşık hipotiroidizme neden olabilir. Az sayıda hastada tiroidit (↓TSH, ↑FT4) görülür ve tipik olarak kendi kendini sınırlar (1,17,19).

Lityumun tiroid fonksiyonuna etkisi, esas olarak hormon salgılanması düzeyinde meydana gelir ve guatr, hipotiroidizm veya nadiren tirotoksikoz (hipertiroidizm) yol açabilir. Uzun süreli lityum tedavisi hastaların %50 kadarında guatr, %34'ünde subklinik hipotiroidizm ve %15'inde aşık hipotiroidizm ile sonuçlanır. Bu hastalarda tiroid fonksiyonunun yılda bir veya iki kez test edilmesi gereklidir. Tiroid otoantikorunun varlığı, hipotiroidizm gelişme riskini artırır (2).

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)

Tiroid bezi üzerindeki doğrudan toksik etkilerine bağlı olarak bazı TKİ'lerle tedavide (Sunitinib, Sorafenib gibi) primer hipotiroidizm (yüksek TSH, düşük FT₄) gözlenmiştir.

Ayrıca sunitinib alan hastalarda ara sıra prodromal tirotoksik faz (düşük TSH, yüksek sT₄) görülebilmektedir (1).

Tiroid Hormonu Bağlayıcı Protein Afinitesini veya Düzeyini Değiştirerek

Bağlayıcı proteinlerin seviyelerini değiştiren ilaçlar total tiroid hormon seviyelerini değiştirmelerine rağmen, serbest hormon düzeylerini etkilemezler, dolayısıyla hastalar sıklıkla ötiroiddir. Serum TBG konsantrasyonlarını oral östrojen (transdermal değil) artırır. Androjenler ve kronik glukokortikoid tedavisi TBG sentezini inhibe eder (1,3,19).

Furosemid (özellikle >80 mg/gün dozlarda ve intravenöz verildiğinde), yüksek doz aspirin (>2g/gün), nonsteroidal antienflamatuvar ajanlar, fenitoin ve heparin dahil olmak üzere yaygın olarak reçete edilen bir dizi ilacın TBG, albümin ve transtiretin üzerindeki TH bağlama bölgeleri için yarıştıkları belirtilmektedir (1,18,19).

Heparin, vasküler endotelde lipoprotein lipazı aktive ederek serum esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) konsantrasyonlarını artırır. NEFA, TBG'deki bağlanma bölgeleri için T₄ ve T₃ ile yarışır. TBG'ye NEFA'nın bağlanması sonucu serbest T₄ ve sT₃ düzeylerinde yükselmeler görülebilir. Heparin kullanan hastadan alınan kanda artmış lipoprotein lipaz aktivitesi in vitro olarak devam eder. Bu artefakt, serum trigliserit konsantrasyonları yükseldiğinde, hipoalbuminemi varlığında ve uzun inkübasyon süreleri söz konusu olduğunda daha belirgindir. Yeterli trigliserit varlığında, çok düşük doz intravenöz heparin (kalıcı bir kanülün açıklığını korumak için kullanılabilecek eşdeğer) ve subkutan düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) profilaksisi bile sT₄ (ve sT₃) yükselmesine neden olabilir (1,21). Ancak bu değişiklikler genellikle klinik tirotoksikoz ile ilişkili değildir ve TSH genellikle normaldir. Heparin tedavisi alan hastalarda sT₄ ve sT₃ ölçümünden kaçınılmalıdır. Ancak, son heparin enjeksiyonundan 10 saat sonra alınan kan örneği, gecikmeden analiz edilirse bu değişiklikler azaltılabilir (1).

Periferik Tiroid Hormonu Metabolizmasını ya da Hücresel Düzeyde Tiroid Hormon Girişini Etkileyerek

T₄'ün T₃'e dönüşümünü (deiyodinasyonunu) inhibe eden ilaçlar: Propranolol, glukokortikoidler, iyodat, iyopanoik asit, amiodaron ve propiltiourasil bu grupta yer alır. Serum total T₄ ve sT₄ düzeylerinde hafif artışlara (sT₃ düzeylerinde düşme) yol açabilir. Bu durumlar tedavi gerektirmez. Propranololün olağan dozlarda etkisi klinik olarak anlamlı değildir (3,21).

Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ve rifampin dahil olmak üzere glukuronidasyon enzimlerini (karaciğerde sitokrom P450) indükleyen ilaçlarla tedavi T₄ metabolizmasını hızlandırmaktadır. Ayrıca T₄'ün dokularda hücre içine alımını arttırdığı ifade edilmektedir (3,22,23). Fenitoin ve karbamazepin, tiroid hastalığı olmayanlarda serum total ve serbest T₄ konsantrasyonlarında yüzde 20-40'lık bir azalmaya ve serum total ve serbest T₃ konsantrasyonlarında daha az bir düşüşe neden olur (19).

Tirozin kinaz inhibitörlerinin de tiroid hormonu metabolizmasını artırdığı belirtilmektedir (24).

Tiroid Hormonu Replasman veya Supresyon Tedavisi Alan Hastalarda, Gastrointestinal Sistemden Tiroid Hormonu Absorbsiyonunu Etkileyerek

Hipolipidemik ajanlar olan kolestiramin ve kolestipol bağırsaktan T₄ ve T₃ emilimini engeller. Sukralfat, kalsiyum karbonat ve ferröz sülfat L-T₄ ile birlikte alındığında benzer etki gösterebilirler. Dolayısıyla L-T₄ kullanan hastalar, ilaçlarını tiroid hormonu emilimi ile etkileşim gösteren ilaçlardan en az 4 saat önce almaları konusunda bilgilendirilmelidir (3,17,19,25).

Tiroid hormonu direnci veya TSH salgılayan adenomlar; hastada tiroid hormonlarının yüksek olmasına rağmen TSH baskılanmamıştır (normal veya yüksek). İki durum arasında ayırıcı tanının yapılması gerekir. Alfa alt birimi düzeylerinin ölçümü, görüntüleme yöntemleri, TRH uyarı testine TSH cevabı ve genetik inceleme ayırıcı tanıda değerlidir (26,27).

Diurnal TSH Salınımı ve Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yarı Ömrü

TSH gece yarısından sonra pik yapar ve öğleden sonra en düşük seviyeye ulaşır. TSH'nın yarı ömrü yaklaşık 1 saat iken, sT₄'ün yarı ömrü yaklaşık 1 haftadır. L-ti-roksin replasman tedavisine başlanan hastalarda tedavinin erken dönemlerinde uyumsuz TSH/sT₄ değerleri ile karşılaşılabilir (28).

SONUÇ

Tiroid fonksiyon testleri her zaman hastanın klinik durumuyla birlikte değerlendirilmelidir. Anormal veya uyumsuz TFT sonuçları, araya giren tiroid dışı hastalık veya ilaç öyküsüyle açıklanamadığında, laboratuvarla analitik interferans açısından iletişime geçilmelidir (1,3).

KAYNAKLAR

1. Koulouri O, Moran C, Halsall D, et al. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6): 745-762. doi: 10.1016/j.beem.2013.10.003.
2. Baruah MP, Singh RJ. Effects of drugs on thyroid function. *Thyroid Res Pract.* 2012;9(1): 1-6. doi: 10.4103/0973-0354.92387.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020.
4. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31(5): 702-755. doi: 10.1210/er.2009-0041.
5. Hershman JM. The role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9): 3305-3306. doi:10.1210/jc.2008-1461.
6. Visser WE, Peeters RP. Interpretation of thyroid function tests during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4): 101431. doi: 10.1016/j.beem.2020.101431.
7. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27, (3): 315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
8. Yue B, Rockwood AL, Sandrock T, et al. Free thyroid hormones in serum by direct equilibrium dialysis and online solid-phase extraction-liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2008;54(4): 642-651. doi: 10.1373/clinchem.2007.098293.
9. Lee YJ, Lee HY, Ahn MB, et al. Thyroid dysfunction in children with leukemia over the first year after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(11): 1241-1247. doi: 10.1515/jpem-2018-0162.
10. Akbaş T, Sahin İE, Ozturk A. Alterations in thyroid hormones in brain-dead patients are related to non-thyroidal illness syndrome. *Endokrynol Pol.* 2018;69(5): 545-549. doi: 10.5603/EPa2018.0056.
11. Gutch M, Kumar S, Gupta KK. Prognostic value of thyroid profile in critical care condition. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(3):387-391. doi: 10.4103/ijem.IJEM_20_18.
12. Vitiello R, Perisano C, Covino M, et al. Euthyroid sick syndrome in hip fractures: Valuation of vitamin D and parathyroid hormone axis. *Injury.* 2020;51(3): 13-16. doi: 10.1016/j.injury.2020.01.013.
13. Okayama D, Minami Y, Kataoka S, et al. Thyroid function on admission and outcome in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Cardiol.* 2015;66(3): 205-211. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.04.006.

14. El-Ella SSA, El-Mekkawy MS, El-Dihemey MA. Prevalence and prognostic value of non-thyroidal illness syndrome among critically ill children. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;90(4): 237-243. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.01.021.
15. Morris JC. How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high-dose thyroid hormone replacement? *Clin Endocrinol*. 2009;70(5): 671-673 doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03536.x.
16. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinolog Metab*. 2009;23(6): 781-792.doi: 10.1016/j.beem.2009.06.006.
17. Fedler C. Laboratory tests of thyroid function: pitfalls in interpretation. *CME*. 2006;24(7): 386-390.
18. Dong BJ. How medications affect thyroid function. *West J Med*. 2000;172(2): 102-106. doi: 10.1136/ewjm.172.2.102.
19. George J, Joshi SR. Drugs and Thyroid. *J Assoc Physicians India*. 2007;55: 215-223.
20. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*. 2010;20(7): 763-770. doi: 10.1089/thy.2010.1635.
21. Burch HB. Drug effects on the thyroid. *N Engl J Med*. 2019;381: 749-761. doi: 10.1056/NEJMra1901214.
22. Curran PG, DeGroot LJ. The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. *Endocr Rev*. 1991;12(2): 135-50. doi: 10.1210/edrv-12-2-135.
23. Kim HI, Kim TH, Kim H, et al. Effect of rifampin on thyroid function test in patients on levothyroxine medication. *PLoS One*. 2017;12(1): e0169775. doi: 10.1371/journal.pone.0169775.
24. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8): 3758-3762. doi: 10.1210/jc.2009-2507.
25. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;24(12): 1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
26. Gurnell M, Visser T, Beck-Peccoz P, et al. *Resistance to thyroid hormone*. In: Jameson JL, De Groot LJ, (Ed), *Endocrinology*, 6th edn. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2010;1745-59.
27. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, et al. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5): 597-606.
28. Haarburger D. Thyroid disease: thyroid function tests and interpretation *CMEJ*. 2012;30(7): 241-243.

