



Atypical Thyroid Function Tests, Thyroid Hormone Resistance

[Atipik Tiroid Fonksiyon Testleri: Tiroid Hormon Direnci]

Soner Cander¹, Ozen Oz Gul¹, Canan Ersoy²

¹ Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Bursa, Türkiye

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Abstract

The assessment of thyroid function tests for to the diagnose hyperthyroidism (thyrotoxicosis) or hypothyroidism does not constitute a nuisance when the clinical suspicion is strong. However, substantial proportion of discordant results with clinical findings or atypical results possible to come across in the thyroid function tests. In such cases, accurate diagnosis is very important for appropriate management to the patient, prevention of unnecessary tests and cost increases. For accurate diagnosis in these patients, a detailed clinical evaluation with specific laboratory studies are needed. Atypical hyperthyroxinemia (high thyroid hormone levels are incompatible with TSH) is an atypical thyroid function test pattern can be seen in the rare cases of thyrotropin releasing pituitary adenoma or thyroid hormone resistance syndrome. However, in this case, assay interferences and euthyroid situations such as thyroxin replacement therapy with poor-compliance, euthyroid sick syndrome including acute psychiatric disorders, hyperthyroxinemia due to drugs like heparin, disorders with protein binding abnormalities (familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia, transthyretin related hyperthyroxinemia) which are seen more common, should be excluded primarily. Then should be consulted further examinations for the differential diagnosis of thyrotropin-secreting pituitary adenomas and thyroid hormone resistance syndrome. The Refetoff Syndrome is developing due to a defect in the beta-receptor and is most common in thyroid hormone resistance syndromes. It includes a combination of findings of hyperthyroidism and hypothyroidism and suggests an autosomal dominant inheritance feature. Therefore, family screening should be done in patients diagnosed. Mostly, beta blockers is sufficient in the treatment. Other rare syndromes of thyroid hormone resistance that occurs due to alpha-receptor defects, thyroid hormones membrane transport defect and thyroid hormone metabolism defect related with deficiency of deiodinases. The clinical pictures of this rare syndromes are more severe compared to classic syndrome and often the choice of treatment is only supportive therapy.

Keywords: Thyroid function tests, atypical TFT, thyroid hormone resistance

(Rec. Date: Jan 28, 2014

Accept Date: Feb 17, 2014)

Corresponding Author: Soner Cander,, Clinic of Endocrinology and Metabolism, Sevkett Yılmaz Training and Research Hospital, 16230 Yildirim, Bursa, Turkey

E-Mail: drcander@gmail.com **Phone:** +90 224 2955000



Atypical Thyroid Function Tests, Thyroid Hormone Resistance

[Atipik Tiroid Fonksiyon Testleri: Tiroid Hormon Direnci]

Soner Cander¹, Ozen Oz Gul¹, Canan Ersoy²

¹ Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Bursa, Türkiye

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Klinik şüphenin kuvvetli olması durumunda tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ile hipertiroidi (tirotoksikoz) veya hipotiroidi tanısının konması hekimler açısından bir sıkıntı oluşturmamaktadır. Ancak tiroid fonksiyon testlerinde azımsanmayacak oranda atipik sonuçlara veya klinik bulgularla uyumsuz sonuçlara rastlamak mümkündür. Böyle durumlarda doğru tanıyı koyabilmek hasta için uygun yaklaşım ve gereksiz maliyet artışına yola açan tetkiklerin engellenmesi açısından oldukça önemlidir. Doğru tanı ve yaklaşım için bu hastalarda çok iyi bir klinik değerlendirme ile beraber, spesifik laboratuvar çalışması gerekmektedir. Atipik hipertiroksinemi (TSH ile uyumsuz yüksek tiroid hormon düzeyleri) nadir rastlanan durumlar olarak tirotropin salgılayan hipofiz adenomu veya tiroid hormon direnci sendromlarında görülebilen bir atipik tiroid fonksiyon testi paternidir. Ancak bu durumda öncelikle daha sık rastlanan ötiroid durumların (L-tiroksin kullanan hastalarda kompliyans sorunu, akut psikiyatrik tablolarla birlikte ötiroid hasta sendromu, heparin gibi ilaçlar nedeniyle oluşan hipertiroksinemi, familial disalbüminemik hipertiroksinemi ve transtiretin ile ilişkili hipertiroksinemi gibi proteine bağlanma ile ilgili hastalıklar) ve analitik hataların dışlanması gerekmektedir. Daha sonra tirotropin salgılayan adenomu ve tiroid hormon direnci sendromunun ayırıcı tanısı için gerekli ileri incelemelere gidilmelidir. Tiroid hormon direnci sendromları içinde en sık görüleni beta reseptör defektine bağlı olarak gelişen Refetoff Sendromudur. Hipertiroidi ve hipotiroidi bulgularını bir arada içeren sendrom otozomal dominant geçiş özelliği göstermektedir. Tanı konan hastalarda bu yüzden aile taraması yapılmalıdır. Tedavisinde ise çoğunlukla beta blokerler yeterli olmaktadır. Bunun dışında çok daha nadir görülen diğer tiroid hormon direnci sendromları; alfa reseptör defektine bağlı tiroid hormon direnci, tiroid hormon membran transport defekti ve deiyodinaz eksikliğine bağlı tiroid hormon metabolizması defekti sonucu oluşur. Bu nadir sendromlarda klinik tablolar, klasik beta reseptör defektine bağlı sendroma göre daha ağırdır ve tedavileri çoğunlukla destekleyici tedavi şeklindedir.

Anahtar kelimeler: Tiroid fonksiyon testleri, atipik TFT, tiroid hormon direnci

(Rec. Date: Jan 28, 2014)

Accept Date: Feb 17, 2014)

Corresponding Author: Soner Cander,, Clinic of Endocrinology and Metabolism, Şevket Yılmaz Training and Research Hospital, 16230 Yildirim, Bursa, Turkey

E-Mail: drcander@gmail.com **Phone:** +90 224 2955000

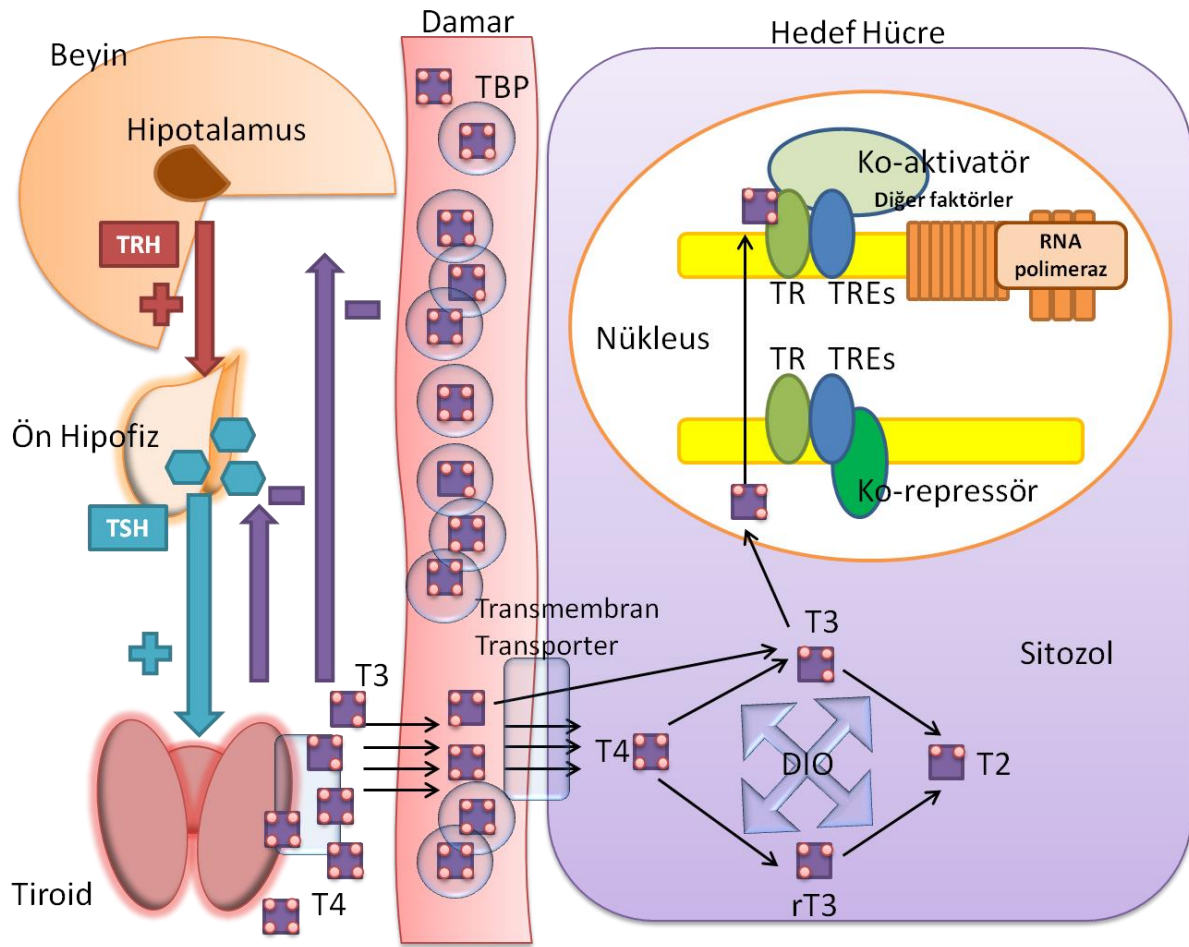
Giriş

Tiroid fonksiyon testleri laboratuvar incelemeleri içinde gerek birinci basamak ve gerekse ikinci basamak sağlık kuruluşlarında en sık başvuru tetkiklerdendir [1]. Bunda tiroid hastalıklarında ortaya çıkan klinik bulguların çoğunlukla genel semptomlar olması (halsizlik, çarpıntı, uykusuzluk gibi) ve bu nedenle genel semptomlarla gelen hastalarda klinik şüphe veya tiroid hastalığının dışlanması amacı ile bu testlere sık başvurulması önemli bir etkidir. Klinik şüphenin kuvvetli olması durumunda tiroid fonksiyon testleri ile hipertiroidi (tirotoksikoz) veya hipotiroidi tanısının konması hekimler açısından bir sıkıntı oluşturmamaktadır. Ancak bunun dışında tiroid hastalıklarının tiroid fonksiyon testlerinde hafif değişikliklerle kendini gösteren subklinik formlarla birlikte, tiroid stimulan hormon (TSH) ile tiroid hormon (TH) düzeyleri arasında uyumsuzlukla kendini gösteren durumlar da bulunmaktadır. Bu durumlar tiroid fonksiyon testlerinin (TFT) değerlendirilmesinde hastaya tanı ve tedavide doğru bir yaklaşım uygulanması açısından özel bir dikkat gerektirir ve çok iyi bir klinik değerlendirme ile beraber spesifik laboratuvar incelemesi, radyolojik testler ve bazen genetik değerlendirme ile ancak sonuca varılabilir [2].

Tiroid fonksiyon testlerini yedi farklı paternde değerlendirmek mümkündür [3]. Şekil 1 de TFT sonuçlarının yedi farklı paterni ve buna neden olan hastalıklar/durumlar özetlenmiştir. Bu paternleri TSH ve TH'larının normal düzeyde bulunduğu normal patern, TSH'un baskılı ve TH'larının yüksek olduğu tirotoksikoz paterni ve TSH'un yüksek ve TH'larının düşük bulunduğu hipotiroidi olmak üzere fizyolojik paternler ve bunların varyasyonlarının oluşturduğu fizyolojik olmayan paternler olarak ayırabiliriz. Burada fizyolojik olmayan TFT'lerini 'atipik tiroid fonksiyon testleri' olarak tanımlanmıştır. Atipik TFT sonuçlarına neden olan durumları subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, atipik hipotiroksinemi ve atipik hipertiroksinemi şeklinde ayırabiliriz. Genel olarak bütün bu atipik TFT sonucunun ortaya çıktığı hastaların değerlendirmesinde 3 basamaklı bir yaklaşım bizi hastaya doğru tanı ve tedavi seçeneklerini sunmada başarıya götürmektedir. Üç basamaklı yaklaşım, ötiroid durumların dışlanması, analitik hataların dışlanması ve nadir sebeplerin doğrulanması veya dışlanması şeklinde sıralanabilir. Atipik hipertiroksinemiye neden olan durumlar arasında tiroid hormon direnci sendromları nadir görülen önemli hastalık gruplarından birini oluşturmaktadır. Bu derlemenin amacı atipik fonksiyon testlerine tiroid hormon direnci sendromları açısından tanı koymadaki basamakların incelenmesidir. Ancak yukarıda

hassas bir dengede tutulması sağlanır. Genetik ve bunun dışında bir çok faktör bu mekanizmada etkili rol oynamaktadır ve bu faktörler dolaşımda bulunan TSH ve TH düzeylerine ait cinsiyet, etnik ve kişisel farklılıkların oluşmasına neden olur [2-4]. İkinci basamak TH'larının tiroid bezinden salgılanması, dolaşıma verilmesidir. Ötiroid durumlarda dolaşıma verilen TH'larının % 85-90'ı T4 hormonudur ve dolaşıma salgılanan TH'larının % 99.5'ten fazlası proteinlere bağlı olarak bulunur. TH'larının bağlı olduğu proteinler tiroid hormon bağlayıcı globulin (TBG), albümin ve prealbümin (transtiretin)'dir [1,5]. TH etkisinin düzenlenmesinde üçüncü basamak TH transportudur. Bilindiği gibi TH'ları genomik etkilerini nükleer reseptörlere bağlanarak gerçekleştirirler. Bu nedenle TH'larının hücre içine transportu etkileri için gereklidir. Son yıllarda TH'larının hücre içine transportunda görevli olan bazı spesifik transport molekülleri keşfedilmiştir. 'Monocarboxylate transporter 8' (MCT8), bunlar arasında en iyi bilinenlerdendir. MCT8 molekülünün TH'larının hedef dokudaki hücre içine transportunu sağladığı belirlenmiş olup ayrıca tiroid bezinden dolaşıma salgılanmada da aktif rol oynadığı düşünülmektedir. Saptanmış olan diğer spesifik transport molekülleri, 'Monocarboxylate transporter 10' (MCT 10) ve 'Organic anion-transporting polypeptide 1C1' (OATP1C1) olarak bilinmektedir [6,7]. MCT8, tüm periferik dokularda T3, T4, T2 ve revers T3 (rT3) transportunda görevli iken MCT10 daha çok T3 transportunda, OATP1C1 ise daha çok beyin dokusunda ve T4 transportunda görev almaktadır [7]. Olasılıkla TH transportunda görevli başka spesifik moleküllerde bulunmakta ve bunlarla ilgili araştırmalara devam edilmektedir. TH etkisinin düzenlenmesindeki dördüncü basamak, TH'larının periferik metabolizasyonudur. TH'ları daha önce belirtildiği gibi dolaşıma ağırlıklı olarak T4 hormonu şeklinde salgılanır. Nükleer reseptöre bağlanarak etki gösteren hormon ise T3 hormonudur. T4 hormonu dolaşımda ve hedef hücre içinde spesifik deiyodinazlar tarafından aktif hormon olan T3'e ve inaktif olan T2 ve rT3'e dönüştürülmektedir [8,9]. Spesifik deiyodinazlar (DİO) vücutta nadir bulunan (yaklaşık 30 farklı molekül) selenosistein içeren selenoprotein sınıfına ait moleküllerdir [10]. Üç farklı DİO molekülü saptanmıştır. Bunlardan DOI 1 enzimi (D1) karaciğer ve periferik dolaşımda ağırlıklı etkide olup T4'ten T3 oluşumunu sağlayarak periferik dokularda T4/T3 konsantrasyonunun düzenlenmesinde önemli etkiye sahiptir. DOI 2 enzimi (D2) hipotalamus ve hipofizde ağırlıklı görev alarak T4'ten T3 oluşumunda etkilidir ve buna bağlı olarak TH'larının negatif feedback etkisinde rol oynamaktadır. DOI 3 enzimi ise diğer ikisinden farklı olarak T4'ten rT3 ve T3'ten T2 oluşumunu sağlayarak TH etkisini azaltıcı olarak rol oynamaktadır [9]. Son olarak TH etkisinin düzenlendiği beşinci basamak

ise TH'larının etkisini bağlanarak gösterdiği spesifik nükleer reseptörlerdir. Aktif form olan T3 hormonu hücre içinde spesifik tiroid reseptörlerine (TR) hücre çekirdeği üzerinde bağlanır. TR ise TH'larının hedef genleri üzerinde TH etkisini tanımlayan promoter veya diğer düzenleyici spesifik tanımlayıcı gen sekanslarına 'thyroid hormone response elements' (TREs) bağlanır [9,11]. T3 hormonunun bağlı olup olmamasına göre ilgili gen bölgesinde transkripsiyon aktive olur veya baskı altında kalır. T3 hormonu etkilediği hedef gene göre pozitif veya negatif düzenleyici etki göstermektedir. Bazı hedef dokularda, ilgili gende reseptöre T3 hormonunun bağlanması o gene bağlı proteinin sentezini arttırmakta (örn; hepatik seks hormon bağlayıcı globulin gibi), buna karşın hipotalamus ve hipofizde TRH, TSHa ve TSHb gen promoterleri üzerine negatif düzenletici etki göstermektedir. TH reseptörleri T3 hormonunun bu etkilerinde en önemli düzenleyicilerdendir [9,11]. Alfa ve beta olmak üzere iki farklı TH reseptör geninin bulunmasından sonra dört farklı izoformdan oluşan tiroid hormon reseptörleri identifiye edilmiştir. Bunlar TH reseptör alfa 1 ve alfa 2 (TR α 1, TR α 2), TH reseptör beta 1 ve beta 2 (TR β 1, TR β 2) olarak isimlendirilmiştir. TR α 1, merkezi sinir sistemi, miyokard, iskelet sistemi ve barsaklarda ön planda bulunurken, TR β 1, daha çok karaciğer ve böbreklerde, TR β 2 ise daha çok hipotalamus ve hipofizde fonksiyonel öneme sahiptir. TR α 2 reseptörlerinin belirli bir dağılım özelliği ve fonksiyonu net olarak saptanmamıştır, ancak TR α 1 reseptörlerinin olduğu dokularda bulunmakta ve bu dokularda TR α 1 reseptör etkisine doğal olarak antagonist fonksiyon görevi olduğu ileri sürülmektedir [12,13].



Şekil 2: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid (HHT) aksı ve Tiroid Hormon Etkisi. (Koulouri ^[2] den adapte edilmiştir.)

DIO: Deiyodinaz, TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon, TSH: Tiroid salgılatıcı hormon, TBP: Tiroid hormon bağlayıcı proteinler, TR: Tiroid hormon reseptörü, TREs: Tiroid hormonuna duyarlı elementler

Atipik TFT saptandığında ne yapılmalı?

TFT'lerinin çok yaygın olarak başvurulmuş tetkikler arasında yer alması anormal TFT sonuçlarının görülme olasılığını arttırmaktadır. Tiroid hastalıklarına bağlı ortaya çıkan klinik bulguların genelde çok spesifik olmaması da bu test sonuçlarının yorumlanmasını güçleştirmekte ve hastaya yaklaşımı zorlaştırarak bir çok gereksiz ileri inceleme yapılmasına ve bazen hastanın yanlış ve gereksiz bazı tedavileri almasına neden olmaktadır. Bu nedenle öncelikle TFT uygulamalarında bölgesel bazı özellikleri (iyot eksikliği bölgeleri gibi) ve kişisel faktörlerin (cinsiyet, yaş gibi) dikkate alınarak bir test stratejisi oluşturma

ihtiyacı kaçınılmazdır. Bu noktada iki soruya cevap alınması hastaya ilk doğru yaklaşım için oldukça önemlidir; kime TFT yapılmalı ve hangi testler kullanılmalı ?

Kime TFT yapılmalı?

Bu konuda iki farklı yaklaşım mevcuttur. Bunlar seçili popülasyonlara test uygulanması (Olgu tespit edici yaklaşım) ve klinik şüphe varlığında test yapılması yaklaşımlarıdır [14]. İlk yaklaşımın sonucu daha fazla hastanın tespit edilmesi, daha erken tanı konması ve buna karşın maliyetin yükselmesidir. İkinci yaklaşımı savunanlar, seçili popülasyona tarama yaklaşımı ile daha çok anormal TFT sonucunun ortaya çıkması nedeniyle gereksiz incelemelerin artacak olmasını olumsuzluk olarak ileri sürmektedirler. Tarama yaklaşımı ile subklinik tiroid hastalıklarının tespit edilme oranı artmaktadır. Bu durumda değerlendirilmesi gereken durum subklinik tiroid hastalıklarının tedavi edilmesinin hasta açısından önemli olup olmadığıdır. Subklinik hipotiroidi ile ilişkili durumlar, kardiyovasküler hastalık riski, obezite riski, depresyon, yaşam kalitesi şeklinde sıralanabilir. Subklinik hipotiroidinin tedavisi ile bu durumlarda düzelme olduğuna dair kanıtlar subklinik hipertiroideye bağlı durumlara göre daha tutarlıdır. Kılavuzlar da çoğunlukla subklinik hipotiroidi hastalarında belirli kriterler varlığında tiroksin tedavisini önermektedir. Buna karşın subklinik hipertiroide ile ilişkili bulunan aritmi ve osteoporoz riskinin tedavi ile düzeldiğini gösteren kanıtlar yeterince tutarlı bulunmamaktadır [14].

Gebelerde ise gerek subklinik hipotiroidi ve gerekse subklinik hipertiroidin fetal maternal sonuçları ile bu durumlarının tedavi ile olumlu sonuçların alınması daha kesindir ve bu nedenle gebelerde TFT'lerinin tüm olgularda kullanılması yaygın olarak kabul edilmiştir [15]. Tarama yaklaşımı ile ilgili diğer önemli durum ise tiroid hastalıklarının erken tanı ve tedavisinin olası faydalarıdır. Buna ilişkin olarak son yıllarda tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkili kritik durumların (tirotoksikoz krizi ve miksödem koması gibi) tarama yaklaşımı sonucunda daha az rastlanır olması ileri sürülmektedir.

Tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansı tarama yapılmasını gerektirecek kadar yüksektir. Bir çok kişisel özellik durumunda tiroid fonksiyon bozukluğu olasılığı artmaktadır. Örneğin 35 yaş üstü kadınlarda otoimmün tiroid hastalığı riski ve buna bağlı tiroid fonksiyon bozukluğu olasılığı yüksektir [16]. Tüm bu tartışmanın ışığında bizim fikrimiz de seçili gruplarda klinik şüphe beklenmeksizin TFT yapılmasının gerekli olduğudur. Diğer önemli soru ise hangi testin istenmesi gerektiğidir.

Önce hangi test yapılmalı?

Bu konuda da iki yaklaşım bulunmaktadır. Bunlar yalnız TSH ölçümü yapılması ve TSH ile birlikte T4 hormon düzeyine bakılması şeklindedir [15]. TH'ları ile TSH arasında oldukça hassas, logaritmik lineer bir ilişki bulunmaktadır. T4 düzeyindeki küçük değişiklikler TSH düzeyinde daha büyük değişikliğe neden olmaktadır. Bu nedenle hipofiz aksının intakt olması durumunda henüz tiroid hormon düzeylerinin normal sınırlarda olduğu subklinik durumlar dahi, yalnız TSH ölçümü ile teşhis edilebilir. Yalnız TSH ölçümü primer tiroid hastalığı tanısında oldukça duyarlıdır. Primer tiroid hastalıklarında TSH ölçümünün negatif prediktif değeri çok yüksektir. TSH düzeyinin normal sınırlarda olamaması durumunda kalite düzeyleri iyi olan laboratuvarlarda hasta tekrar çağrılmadan saklanmış olan serum numunesinden T4 düzeyi (serbest T4) çalışılabilmektedir. Yalnız TSH ölçümü ile atlanacak durumlar Şekil 1'de görünen TFT paternleri içinde sağdaki 6 ve 7. paternlerde TSH düzeyinin TH düzeyleri ile uyumsuz olarak normal saptandığı durumlardır. Bunların içinde ötiroid durumlar ve analitik hatalar zaten hastaya yaklaşımda dışlanması gerekli durumlardır. Geriye kalan hipotalamus ve hipofiz fonksiyon bozukluğuna bağlı hipertiroksinemi ve hipotiroksinemi durumları ile genetik sendromlar oldukça nadir görülmektedir. Buna karşın primer tiroid hastalıklarının görülme sıklığı ise oldukça yüksektir. Ancak bazı laboratuvarlar ise TSH ve ST4 ölçümü yaklaşımının hasta kliniği açısından daha iyi bilgi vereceğini iddia etmektedir. Bu görüşü savunanlara göre, santral hipotiroidi primer hipotiroidiye göre nadir olmasına karşın yol açabileceği veya birlikte bulunabileceği durumların (diğer hipofiz hormon eksiklikleri) atlanmaması açısından önemlidir, ayrıca TSH ölçümü ile ilgili analitik hatalar nadir değildir [17,18]. Derneklerin bu konudaki yaklaşımları da farklılıklar göstermektedir. İngiltere'deki tiroid ve biyokimya derneklerinin önerisi yalnız TSH ölçümünün yeterli olmayacağı yönündedir, ATA kılavuzları ise ilk olarak yalnız TSH ölçümünü önermekte, Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) de ilk olarak TSH ölçümünü önerirken klinik şüphenin kuvvetli olması durumunda TSH ile birlikte serbest T4 (ST4) ölçümünün dahil edilmesini tavsiye etmektedir [19-22].

Atipik TFT saptandığında izlenmesi gereken yol

Yukarıdaki tartışmalara karşın hastaların endokrinoloji hekimlerine başvurusu genelde aile hekimlerinden sonra veya diğer branş hekimlerinin istediği TFT'lerinde anormallik bulması sonucunda yönlendirmesi ile olmaktadır. Bu nedenle bizlere başvuran hastalarda atipik TFT

sonuçları mevcutsa doğru yaklaşım için başta belirtildiği gibi çok iyi bir klinik değerlendirme ile beraber, spesifik laboratuvar çalışması, bazı radyolojik incelemeler ve gerektiğinde genetik inceleme bu hastalarda doğru tanı ve yaklaşım için sistematik bir değerlendirme gerektirmektedir. TSH ile uyumsuz yüksek TH düzeyleri saptandığında biz bu sistematik değerlendirmeyi 4 aşamada özetleyebiliriz.

1- Klinik değerlendirme

Atipik TFT varlığında hastanın klinik olarak tekrar dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, sonraki yaklaşım açısından oldukça önemlidir. Klinik değerlendirmede dikkat edilecek noktalar; hastadaki hipertiroidi ve hipotiroidi bulgularının ve eşlik eden diğer bulguların dikkatli bir şekilde tespit edilmesi, kullandığı ilaçların sorgulanması, hastanın yaş, cinsiyet gibi özelliklerinin dikkate alınmasıdır. Kullanılan ilaçlar aşağıda belirtileceği gibi birçok farklı atipik TFT sonucuna neden olmaktadır. Hasta ötiroid sendromu ile ilişkili durumların tesbiti veya gebelik durumu TFT sonuçlarının daha özgül bir şekilde yorumlanmasını gerektirmektedir. Yaşlılarda TSH üst sınırı normal referans değerlerden yukardadır [23].

Bir çok laboratuarda TFT'lerinin sonuçlandırılmasında jenerik referans değerler kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda artan kanıtlar bu durumun uygun olmadığını etnik köken, iyot durumu, cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi gibi durumların referans değerlerini etkilediği ayrıca gebelikte trimesterlere göre normal TSH ve TH düzeylerinde önemli değişiklikler olduğu ortaya konmuştur[24-26]. 'National Health and Nutrition Examination Survey' (NHANES) tarafından yapılan çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde TSH için üst sınır 85 yaş üzeri için 7.5 mU/ml, 20-29 yaş için 3.6, 50-59 yaş aralığı için 4.0, beyaz popülasyon için 4.2, Afrikalı Amerikalılar için 3.9 olarak belirtilmiştir [23]. Alman 'Study of Health In Pomerania' (SHIP) çalışmasında Almanya'nın kuzey bölgesinde TSH üst sınırı 2.1 mU/ml olarak bildirilmiştir [27]. TEMD, TSH üst sınırını, sağlıklı genç popülasyonda 4 mIU/L, 70-79 yaş arasında 6 mIU/L, 80 yaş üzerinde 7,5 mIU/L, gebelik planlayanlarda ve gebelerde ilk trimesterde 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimesterlerde 3 mIU/L olarak önermektedir. Ayrıca gebelerde TH'larının değerlendirilmesinde total tiroid hormonlarının kullanılması ve üst sınırın 1.5 katına kadar normal kabul edilmeleri tavsiye edilmektedir [22].

2- Ötiroid Durumlar

a. Levotiroksin Kullanan Hastalarda Tedavi Uyumsuzluğu

Hipotiroidide L-tiroksin (LT4) replasman tedavisi başlanan hastalarda tedavinin erken dönemlerinde T4 ve TSH hormonlarının yarılanma ömürleri arasındaki farklılıklardan dolayı atipik TFT değerlerine rastlanabilir. T4 ün yarılanma ömrü yaklaşık 1 hafta iken TSH için bu çok daha kısadır (3-5 dakika). Dolayısıyla negatif feedback ile düzenlenen serum TSH düzeylerinin kararlı hale gelmesi için replase edilen T4 düzeylerinin kararlı serum konsantrasyonu düzeyine ulaşması gerekmekte ve bu da yaklaşık 5 haftalık bir süreyi kapsamaktadır. Oysa ki serum T4 düzeyleri kararlı duruma geçmeden önce de serumda normal değerlerde bulunabilir. Bu nedenle LT4 tedavisi başlanan hastalarda tedavinin 3-5. haftalarında serum ST4 düzeyleri tiroid fonksiyonları açısından daha güvenilir bilgi verir [28]. Bunun dışında LT4 tedavisi alan hastalarda önemli bir sorun hasta uyumsuzluğudur. İlacını düzensiz alan veya yanlış alan (örneğin tok karna alınması, LT4 emilimini engelleyen demir, kalsiyum preparatları veya proton pompa inhibitörleri ile kullanımı) hastalarda alınan LT4 dozu serum T4 seviyelerinin normale gelmesini sağlarken TSH'un baskılanmasında yetersiz kalabilmektedir. LT4 kullanan hastalarda yüksek TH düzeyleri ile uyumsuz yüksek TSH düzeylerinin saptanması durumunda hasta kompliyansı mutlaka sorgulanmalıdır. Kompliyans sorunu kesin olarak yoksa TSH analitik hataları (yanlış pozitif sonuç veren durumlar) açısından inceleme yapılması gereklidir. Ancak çok yüksek dozlara karşın TSH düzeyinin baskılanmadığı durumlarda primer hipotiroidi ile birlikte hastada tiroid hormon direnci olabileceği akılda tutulmalıdır. Tablo 1 'de LT4 kullanan hastalarda atipik TFT nedenleri özetlenmiştir [28].

Tablo 1: LT4 replasman tedavisi alan hastalarda atipik TFT görülen durumlar.

TFT paterni	Neden
TSH N, ST4 hafif ↑	N fizyolojik varyant
TSH ↑, ST4 alt N /↓	Yanlış kullanım Malabsorbsiyon ArtmışTH metabolizması ArtmışTH bağlayıcı proteinler
TSH ↑, ST4 N	TSH ölçüm hatası (Antikorlar)
İnatçı TSH ↑ ST4 N/↑	Kompliyans sorunu
TSH yüksek doza rağmen ↑ ST4 N/↑	Primer Hipotiroidi (Otoimmün/post ablasyon- cerrahi) + Tiroid Hor Direnci

b. İlaçlara bağlı değişiklikler

TH'ları dolaşımda başlıca TBG'e bağlı olarak bulunmaktadır. TBG düzeyini etkileyen ilaçlar bu nedenle dolaşımdaki TH'larının ölçümünde hatalı sonuçlara neden olabilmektedir. Östrojenler, tamoksifen, klofibrat, 5 florourasil gibi ilaçlar TBG düzeyini artırırken, androjenler, anabolik steroidler, glukokortikoidler v.s... ise TBG düzeyini azaltmaktadır. T4 düzeyi olarak serbest hormonların ölçümü TBG değişikliklerine bağlı hataları büyük oranda ortadan kaldırmaktadır ancak serbest TH ölçümünde kullanılan yöntemler ileriki bölümlerde bahsedileceği üzere indirekt yöntemlerdir ve TBG düzeyindeki ciddi artışlar başlangıçta serbest TH düzeylerinde de değişiklik yapabilmekte ayrıca analitik hata olasılığını da yükseltmektedir [15,29,30]. TH ölçümünde hataya neden olan diğer bir grup TH'larının proteine bağlanmasında yarışmalı olarak serbest hormon düzeyini arttıran ilaçlardır. Heparin (düşük molekül ağırlıklı preparatlar dahil) kullanan hastalarda lipoprotein lipaz aktivasyonu sonucunda kanda artan serbest yağ asitleri, TH'larının proteinlere bağlanmasını engelleyerek dolaşımdaki serbest TH düzeyini arttırmaktadır. Bu durumun özellikle hipertrigliseridemi olan hastalarda daha aşikar olarak ortaya çıkması beklenebilir bir durumdur. Ayrıca heparin bu etkilerini in-vitro olarak ta sürdürmekte ve analitik hatalara yol açmaktadır. Bu nedenle düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda TH ölçümü için alınacak serum örneklerinin heparin uygulanmasından hemen önce alınması ve bekletilmeden çalışılması

gerekmektedir. Heparin gibi, furosemid, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, asetil salisilat ve fenitoin de benzer etki ile yüksek serbest TH düzeylerine neden olabilmektedir. Son olarak periferde T4, T3 dönüşümünü sağlayan DIO'ları inhibe eden amiodoron, propiltiourasil, kortikosteroidler, propranolol, iyodin içeren kontrast veya iyotla kontamine maddeler de bu mekanizma ile T4 düzeyinin yükselmesine neden olabilmektedir [30,31].

c. TH'larının proteinlere bağlanmasını etkileyen diğer durumlar

Fizyolojik veya patofizyolojik olarak gebelikte, akut/kronik hepatit, adrenal yetmezlik, anjiyo nörotik ödem gibi durumlarda TBG düzeylerinde artış görülürken, hepatik yetmezlik, kritik hastalıklar, sepsis, nefrotik sendrom, diyabetik ketoasidoz, kronik alkolizm, malnütrisyon, akromegali, Cushing sendromu gibi durumlarda TBG düzeyinde azalma mevcuttur. Ayrıca inflamasyon, gebelik, ve hasta ötiroid sendromunda albümin ve transtiretine TH'larının bağlanmasında anormallikler görülür [29-33]. Bunların dışında 600 canlı doğumda bir prevalansla çok ta nadir olmayan bir durum olarak görünen genetik olarak otozomal dominant kalıtımla geçen Familial Disalbüminemik Hipertiroksinemi (FDH) dolaşımında T4 (daha az sıklıkla T3) düzeyi yüksekliği ile kendini gösterir. Klinik olarak hastalar ötiroidtir. Patolojik olarak albümin geninde 3 farklı mutasyondan biri (R218H, R218P, L66P) ile ortaya çıkar. Bu durumun dışlanması için direkt serbest hormon düzeylerinin kullanıldığı (en uygun test ekulibrium diyaliz yöntemi) ölçüm yöntemlerinin kullanılması veya genetik test yapılması gereklidir. Diğer nadir görülen bir genetik hastalıkta transtiretinle ilişkili hipertiroksinemidir ve bu durum da direkt ölçüm yöntemleriyle dışlanabilir [32].

d. Ötiroid Hasta Sendromu (ÖHS)

ÖHS atipik TFT değerlerine yol açan yaygın bir durumdur. Hemen tüm atipik TFT paternleri ile karşımıza çıkabilmektedir. Tipik olarak T3 düşüklüğü ve rT3 yüksekliği ile kendini gösterir ancak kritik durumun dönemine göre diğer paternler de görülebilir. Bu durumun kritik hastalığa organizmanın adaptasyonu mu yoksa bir maladaptif durum mu olduğu tartışma konusudur ancak gerek T4 gerekse T3 ile yapılan tedavi çalışmalarında prognozun değişmediği görülmektedir. ÖHS ile ilgili ayrıntılı bilgiler bu yazının konusunu teşkil etmemektedir ancak yüksek T4 düzeyi ile uyumsuz olarak normal veya yüksek TSH düzeyi ÖHS'nda iyileşme döneminde görülebilen bir atipik TFT paternine uymaktadır [34]. Ayrıca akut psikiyatrik tablolardan sonra görülen ÖHS'nda mekanizmalar tam olarak

aydınlatılmamış olmakla birlikte yüksek T4 ve normal/yüksek TSH düzeyleri özellikle rastlanabilen bir durumdur. Bu tabloda TRH salgılanmasındaki değişikliklerle beraber ÖHS’nda dolaşımda bulunan ve TH’larının proteinlere bağlanma özelliklerinde değişiklik yaparak yanlış ölçümlere neden olan bazı maddelerin serumda arttığı öne sürülmektedir. Akut psikiyatrik tablo sonrasında görülen bu değişiklikler çoğunlukla iki haftadan uzun sürmemektedir. Bundan dolayı tablo öncesinde alınmış olan bir serumun çalışılması veya iki hafta sonra yeniden tetkik edilmesi ile bu durum kolaylıkla dışlanabilir [35,36].

3- Analitik Hatalar

Atipik TFT’lerinin yorumlanmasında en önemli ve atlanmaması gereken durumların başında analitik hatalar gelmelidir. Başlıca bu hatalara yol açan durumlar, kalibrasyon hataları, serbest TH ölçümlerinde indirekt yöntemlerin kullanılması ve bunların fiziksel koşullardan etkilenmesi, ölçülen hormonlara karşı antikorlar, anti-animal ve heterofil antikorların varlığı, kullanılan konjugat ve diğer maddelere karşı antikorlar şeklinde sıralanabilir. Hormon ölçümünde ilk uygulanan yöntem ‘protein bound iodine’ (PBI) yöntemidir ve bununla 1950’li yıllarda sensitivitesi düşük olmakla birlikte total T4 ölçümüne olanak sağlanmıştır. Daha sonra 1970’lerde ‘radioimmunoassay’ (RIA), 1980’lerde ‘immunometric assay’ (IMA) ve son yıllarda ‘liquid chromatography-tandem mass spectrometry’ (LC-MS/MS) yöntemlerinin kullanılmasıyla hormon ölçümlerinde sensitivitenin iyileştirilmesi açısından çok önemli aşamalar kaydedilmiştir [37]. Bugün için immünometrik yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Aşağıda bahsedilecek olan analitik hatalar atipik TFT sonuçlarına neden olan ve dışlanması gereken bir faktör olarak önemini korumaktadır. Ayrıca referans değerler ile ilgili olarak ta uygulamada tartışmalar devam etmektedir. TSH ile ilgili olarak gebelik, yaş veya diğer durumlara yönelik değerler ile ilgili çalışmalar daha yaygındır [14]. Ancak özellikle ST3 olmak üzere serbest TH düzeylerine ait spesifik durumlara, yaş ve diğer etkili faktörlere göre oluşturulmuş referans değerler mevcut değildir ve özellikle ST3 ölçümünden çok total T3 ölçümünün uygun olacağı ileri sürülmektedir [37].

a. TSH Analitik hataları

Günümüzde TSH ölçümü için çoğu laboratuvar iki yönlü TSH molekülünün farklı izotoplarına karşı yakalama ‘capture’ ve tespit ‘detection’ antikor modeli (sandviç modeli) immünometrik analizleri kullanmaktadır. Bu yöntemde solid fazda TSH molekülleri yakalayan antikorlara

bağlanmakta daha sonra bu komplekslere farklı izotop aracılığı ile tespit antikorları bağlanmakta ve TSH molekülü iki antikor arasında köprü şeklinde tespit edilmektedir. İnsanlarda serumda bulunan anti-animal antikorlar ve heterofil antikorlar çarpaz reaksiyonla hatalı sonuçlara neden olmaktadır. Çarpaz reaksiyon gösteren antikorlar yakalayan ve tespit eden antikorlardan biri ile bağlandığında negatif, her ikisi ile bağlandığında ise pozitif yalancı sonuca neden olmaktadır. Günümüzde kullanılan ve fonksiyonel sensitivitesi yüksek kitlerde anti-animal antikorları elimine etmeye yönelik önlemler mevcuttur ancak heterofil antikorlar özellikle romatoid artrit veya graves gibi otoimmün durumlarda sorun oluşturmaktadır. Bu gibi durumlarda testin başka bir kit kullanan laboratuarda tekrarlanması veya dilüe edilerek çalışılması gerekir [37-38]. Daha nadir olarak TSH molekülüne karşı antikorlarda serumda bulunabilir ve bu durumun ekstrem bir örneğinde IgG tabiatında antikorlar TSH ile büyük ve inaktif moleküller oluşturarak makroprolaktinemide olduğu gibi hatalı pozitif sonuca neden olabilir. Böyle bir durumda serumun polietilen glikol ile reaksiyona sokularak bu büyük moleküllerin çöktürülmesi, sonrasında yeniden çalışılması sonuç verir [39].

b. TH Analitik hataları

Serbest TH ölçümlerinde kullanılan metodlar indirekt ve direkt yöntemler olarak ayrılır. İndirekt yöntemlerde çift basamaklı, tek basamaklı yarışmalı ve antikor işaretli olmak üzere farklı uygulamalar bulunmaktadır [37]. Bu yöntemlerde serbest hormon ölçümü için serumda proteine bağlı hormonların ölçüm dışı bırakılması gereklidir ve bunun için farklı yöntemler kullanılır. Çift basamaklı yöntemlerde ısı, pH gibi fiziksel koşullar sonuçları etkilemekte ve daha uzun ve zahmetli bir yöntem olduğundan sık kullanılmamaktadır. Tek basamaklı yarışmalı yöntemler daha pratiktir ancak anormal proteinlerin varlığı (ÖHS gibi) veya proteinlere bağlanma ile ilgili sorunlar (FDH gibi) bu yöntemde hatalı sonuç verir [32,34]. TSH ölçümlerine göre daha az sıklıkta olmakla birlikte TH ölçümlerinde de çarpaz reaksiyona bağlı antikor etkileşimi söz konusudur [40,41]. Günümüzde daha çok immunometrik tek basamaklı yarışmalı modeller kullanılmaktadır, hatalı sonuç şüphesi varlığında başka bir yöntemle testin tekrarlanması faydalı olabilir ancak anormal proteine bağlanma veya antikorla çarpaz reaksiyona bağlı hatalı sonuçları diğer indirekt yöntemler de düzeltemeyebilmektedir. Bu durumda direkt serbest hormon analizinde en uygun yöntem (altın standart) olan ekulibrium diyaliz metodu özellikle LC-MS/MS ile uygulandığında en güvenilir sonucu verir [37,40]. Ancak bu yöntem birçok merkez için şu anda ulaşılabilir düzeyde değildir ve

maliyeti yüksektir. Alternatif yollardan biri de serum serbest TH düzeylerini indirekt olarak gösteren ST4 indeksi veya ST3 indeksinin TH uptake ve TBG üzerinden hesaplanarak ölçülmesidir. Özellikle gebelerde ST4 ile ilgili hataların öngörülemez olması nedeniyle gebelikte ve bunun dışında hospitalize hastalarda da (ÖHS) bu ölçüm yönteminin kullanılması önerilmektedir [37,40,41].

4- Atipik hipertiroksinemide Ayırıcı Tanı: TSH salgılayan Hipofiz adenomu (TSHA)/ Tiroid Hormon Direnci (THD) sendromları

Yukarda belirtilen durumlar dışlandığı halde hastada hipertiroksinemi ile uyumsuz normal veya yüksek TSH düzeyi varlığında ayırıcı tanı yapılması gereken iki durum söz konusudur; TSHA ve THD. Her iki durum da oldukça nadir görülmektedir. Klasik THD sendromu (Beta reseptör defekti; THD β)’nun prevalansı 40000 canlı doğumda bir olarak hesaplanmaktadır [41,42]. TSHA sıklığı çok nadir görülmesi nedeniyle belli değildir ancak fonksiyonel hipofiz adenomları arasındaki oranı % 1’den azdır [42]. Bununla birlikte son zamanlarda artan TFT tetkikleri ve daha sık istenen dinamik hipofiz manyetik rezonans görüntülemelerin (MRG) etkisiyle özellikle mikroadenom boyutundaki TSHA’larının görülme sıklığında 2-3 kat artış olduğu bildirilmektedir. Klinik olarak her iki durumu birbirinden ayırmak oldukça güçtür. Hipertiroidi semptomlarının ağırlıkta olması ve makroadenom bulgularının varlığı TSHA’nu daha olasılıklı kılmaktadır. Her iki durumda en sık bulgu guatrda birlikte kalp atım sayısının artmasıdır ancak çoğunlukla hastalar asemptomatik olabilirler [41-43].

TSH düzeyinin belirgin yüksekliği TSHA olasılığını artırır ancak TFT sonuçları her iki durumda çoğunlukla benzer düzeylerde. Alfa subunit (ASU) düzeylerinin ölçümü ayırıcı tanıda değerli bir yöntemdir ve ASU düzeyinin yüksek bulunması TSHA tanısında özellikle makroadenomlu hastalar için yüksek sensitiviteye sahiptir. Ancak non-fonksiyonel hipofiz adenomları ve akromegalide de yüksek bulunabileceği unutulmamalıdır. Molar ASU/TSH oranının 1’in üzerinde bulunması ASU düzeylerinin normal sınırlarda olduğu durumlarda özellikle mikroadenomlar için anlamlıdır ancak özellikle postmenapozal kadınlarda gonadotropin sentezinin artışına bağlı olarak yüksek çıkabileceği akılda tutulmalıdır [41-43]. Laboratuvar incelemelerinde kullanılabilecek diğer ölçümler TH’nın periferik etkileri ile ilgili olan seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), ferritin, kreatin fosfokinaz ve kolesterol düzeyi

gibi ölçümler ise non-spesifiktir ve ancak aşağıda bahsedilecek olan dinamik testlerde kullanıldığında anlam ifade edebilir [41-43].

Klinik değerlendirmede göz önüne alınması gereken diğer durum ise otozomal dominant kalıtım gösteren THD β sendromundaki ailevi durumun tespiti. Hastanın birinci derece yakınlarında benzer TFT paterninin tespit edilmesi THD β için % 85-90 sensitiviteye sahiptir, buna karşın % 10-20 civarında hastada denovo mutasyon sonucu oluştuğu akılda tutulmalıdır [44-45].

T3 baskılama testi ve TRH uyarı testi ayırıcı tanıda kullanılabilen dinamik testlerdir. T3 baskılama testinde hastaya 3 gün farmakolojik dozda (50-200mcg) verilen T3 sonrasında TSH'daki baskılanma ve periferik göstergelerdeki (Ferritin, CPK, SHBG, Kolesterol) artış değerlendirilir. Ancak bu testin uygulanabileceği hastalar sınırlıdır ayrıca güvenilir eşik değerler tam olarak netlik kazanmamıştır [41,42]. TRH uyarı testi ise gerek güvenilirlik ve gerekse uygulama açısından daha fazla kabul görmektedir. Bu testte 200 mg TRH intravenöz verilerek 0, 20 ve 60. dakikalarda TSH düzeyi ölçülür. Bir buçuk kattan daha az artış TSHA lehine değerlendirilir, THD β de ise klasik olarak abartılı (> 5 kat) artış görülür. Testin duyarlılığı % 90, özgüllüğü ise %80-90 olarak bildirilmiştir [42,43]. Son olarak uzun etkili somatostatin analogları (SRa) ile tedavide TSHA'larında 2 ay sonunda % 90 TSH normalleşir ve bu yöntem de ayırıcı tanıda kullanılabilir [3].

MRG ayırıcı tanıda kullanılabilecek yöntemlerdendir ve makroadenom saptanması durumunda TSHA tanısını kuvvetle koydurur ancak mikroadenom saptanması durumunda THD β ile birlikte bir insidentalomanın saptanmış olabileceği unutulmamalıdır. Bunun dışında THD sendromlarında özellikle primer hipotiroidi eşlik ediyorsa uzun süreli TSH yüksekliğine bağlı olarak MRG de hipofizde hiperplazik değişiklikler yanlış olarak adenom şeklinde değerlendirilebilir [42]. Bu hastalarda adenom sıklığının artışına dair bir veri ise bulunmamaktadır. Son olarak THD sendromlarında kesin tanı genetik inceleme ile konulabilir ve genetik inceleme yapılması ayrıca genetik danışmanlık için de gereklidir. THD β sendromunda % 10-15 hastada hiçbir genetik anormallik saptanmaz ve bu hastalar Non- β THD olarak isimlendirilir. TSHA ve THD sendromunun ayırt edici özellikleri Tablo 2 te özetlenmiştir [43,44].

Tablo 2: TSHA ve THD sendromunun ayırt edici özellikleri.

	TSHA	THD β
Prevalans	Bilinmiyor	1/40000 canlı doğum
Aile öyküsü/taraması	Yok	% 80 pozitif
Klinik bulgular	Hipertiroidi/ Asemptomatik	Değişken/ Hipo ve hipertiroidi
TSH	Yüksek/Normal	Normal/Yüksek
Alfa Subunit (ASU)	Yüksek	Normal
ASU/TSH molar oranı	> 1	<1
TRH testi ile TSH	<1,5 kat artış	>5 kat artış
MRI	Makro/mikroadenom	N / hiperplazik değ.
Gen analizi	Negatif	Pozitif

Tiroid Hormon Direnci Sendromları

Tiroid hormon etkisini düzenleyen fizyolojik mekanizma basmaklarından yukarıda bahsedilmiştir. Buna göre TH etkisinde direnç oluşabilecek durumlar başlıca TH'lerinin transportunda defekt, periferik metabolizasyonunda eksiklik (deiyodinazlar) veya THR'lerinde anormalliklerdir. Bunların dışında T3 hormonunun hücre nükleusuna translokasyonu, genetik materyal üzerinde TH etkisini düzenleyen diğer faktörler (kofaktör eksikliği gibi) veya TH'lerinin MAPK üzerinden non-genomik etkilerinde anormallikler de olası tiroid hormon direnci mekanizmaları arasında gösterilmektedir [43,44]. THD sendromu ilk olarak 1967'de klinik olarak Refetoff tarafından tanımlanmıştır [45]. Daha sonra 1986 ve 87'de THRB ve A genleri tanımlanmış ve takip eden dönemde THD sendromunun THRB gen mutasyonuna bağlı ortaya çıktığı tanımlanmıştır [46]. 2004 yılında ise MCT8 geninde mutasyon tespit edilmiş ve 1945 yılından beri bilinen X'e bağlı geçişli mental retardasyonla ilişkili Allan–Herndon–Dudley sendromunda THD ile birliktelik bulunarak aynı hastalık olduğu kanıtlanmıştır [47]. Yine son dekada DIO enzim eksikliğine sebep olan SBP1 gen mutasyonu identifiye edilerek üçüncü THD sendromu tanımlanmış ve son olarak 2011 yılında

THRA geni mutasyonunun bir hastada gösterilmesi ile THD α sendromu dördüncü THD sendromu olarak literatürdeki yerini almıştır [48,49]. Bu noktada ayrıntıya kaçmadan klinik değerlendirme için bu THD sendromlarından kısaca bahsetmek gereklidir.

Allan–Herndon–Dudley sendromu (MCT8 eksikliği) TH transport defekti

MCT8 gen mutasyonu sonucu gelişen bu sendrom X e bağlı geçiş özelliği göstermektedir. Bugüne kadar yaklaşık 90 ailede 170 erkek hasta bildirilmiştir. Başlıca klinik özelliği erken yaşlarda ortaya çıkan motor ve nörolojik gelişim defektidir. Orta-ciddi düzeyde zeka geriliği eşlik etmektedir. Çoğunlukla ilk bulgu konuşamama ve yürüyememe şeklindedir. Doğumda ve gestasyonel dönemde genelde bir anormallik saptanmaz. Tiroid açısından hipotiroidi bulguları ön plandadır ve tipik olarak TFT’lerinde yüksek T3 düzeyi saptanır. Buna normal/yüksek TSH düzeyleri ile birlikte düşük T4 ve rT3 düzeyleri eşlik eder. MCT8 molekülünün TH’larının tiroid bezinden dolaşıma salgılanması için de gerekli olduğu ileri sürülmektedir, bu nedenle T4 hormonunun tiroid bezinde birikimi ve tiroid bezi içinde artmış olan T4-T3 dönüşümü, düşük T4 düzeylerinin nedeni olarak gösterilmektedir. Hastalığın ataksik yürüme ve dizatri gibi daha hafif nöromusküler defektlerle kendini gösteren hafif tipi üç ailede bildirilmiştir. Taşıyıcı kadınlar ise asemptomatik ve fertildir, ancak TFT değerleri normal ve hasta bireyler arasında sonuç vermektedir. Mortalite çoğunlukla erken yaşlarda ve gelişen enfeksiyonlar nedeniyle. Tedavide tiroid hormonlarının kullanılması ile hipotiroidi bulgularında düzelme sağlanırken nöromusküler anormalliklerde düzelme sağlanamamaktadır. Bu nedenle destekleyici tedavi şu an için uygulanabilen tek seçenektir [44,47].

Deiyodinaz Eksikliği – SBP2 gen mutasyonu

Deiyodinazlar hücre içi TH etkisinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. DIO enzimleri organizmada nadir bulunan selenosistein içeren selenoprotein yapısında moleküllerdir. Bu moleküllerin sentezi için ‘Sec insertion sequence (SECIS) binding protein’ SBP2 proteini gereklidir. SBP2 gen mutasyonu ilk olarak 2004 yılında tanımlanmıştır. Bugüne kadar sekiz ailede toplam 10 hasta tanımlanmıştır. Büyüme geriliği ve hafif mental retardasyon sendromun başlıca klinik özelliğini oluşturur. Kemik maturasyonunda gecikme, hipoglisemi, eşlik eden bulgulardır. İnfertilite ve cilt hassasiyeti bir erişkin hastada bildirilmiştir. Hastalığın doğal seyri bilinmemektedir. Tüm hastalarda rezidüel SBP2 aktivitesi değişik oranlarda

mevcuttur ve bu rezidüel aktivite hastalığın farklı klinik görünüşleri ve olasılıkla doğal seyri üzerinde en etkili faktördür. SBP2 aktivitesinin mutlak yokluğu organizmadaki diğer selenoprotein yapıdaki moleküller de göz önüne alınırsa yaşamla bağdaşmayan bir durumdur. TFT'leri değerlendirildiğinde T4 yüksekliği ön plandadır. T3 normal/düşük, TSH normal/yüksek, rT3 yüksek saptanabilir. Etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Selenyum ve diğer antioksidan ilaçların faydası gösterilememiştir [44,48].

THD α sendromu – THRA gen mutasyonu

TRA geni 17.Kromozomdadır. Geçtiğimiz iki yılda bu mutasyon 2 aileden 3 hastada bildirilmiştir. TH alfa reseptörlerinin ağırlıklı olduğu dokularda hipotiroidi ile kendini göstermektedir. Alfa reseptörler, merkezi sinir sistemi, intestinal sistem, iskelet sistemi ve miyokarda ağırlıkta bulunur. Bildirilen hastalarda bu nedenle ana klinik bulgular, kabızlık, bradikardi, hafif mental retardasyon ve iskelet sistemine ait gelişim anormalliklerinden oluşmaktadır. Bildirilen iskelet sistemi anormallikleri arasında kranyal kemik sütürlerinde genişlik, femoral epifiz disgenезisi, diş gelişimi ve kemik yaşının gecikmesi sayılabilir. Son yayınlanan olguda ilk 3 yılda makroglossi, omfalosel, konjenital kalça çıkığı ve makrosefali varlığı bildirilmiştir [44,49,50].

THD β sendromu – THRB gen mutasyonu

TRB geni kromozom 3 te yer almaktadır. TRB geninde bugüne kadar çoğunluğu tek nükleotid değişimi olmak üzere 130 dan fazla farklı mutasyon tespit edilmiştir. Çoğunlukla otozomal dominant geçiş özelliği gösteren THD sendromunda bir ailede otozomal resesif geçiş bildirilmiştir. Hastaların % 28'inde ise denovo mutasyon saptanmıştır. % 15 hastada ise klinik ve laboratuvar özellikleri tamamen benzer olmasına karşın TRB geninde herhangi bir anormallik tespit edilmeyip bu hastalar non- β THD olarak isimlendirilmektedir. Bugüne kadar olgu sunumu ve kısa serilerle 3000'den fazla bilinen olgu mevcuttur ve belirli bir coğrafi dağılım özelliği saptanmamıştır. Kadın erkek oranı eşit ağırlıktadır. Hemen tamamına yakınında heterozigot mutasyon saptanmış olmasına karşın nadiren daha ciddi ve ağır tabloların görüldüğü homozigot mutasyonlarda bildirilmiştir [43].

Non- β THD ise ilk olarak 1996'da tarif edilmiştir. Klinik ve laboratuvar bulguları klasik THD gibidir, farklılık genetik incelemenin sonuç vermemesidir ve THRe ile etkileşime giren ko-

faktörde eksiklik olabileceği öne sürülmektedir. Kadınlarda 3:1 daha fazla görülür ve klasik THD gibi otozomal dominant geçiş özelliği göstermektedir [43,51].

Hastalığın klinik bulguları çok farklı kişisel varyasyonlar göstermektedir. En önemli klinik özellik ise hipotiroidi ve hipertiroidi bulgularının bir arada görülebilmesidir. Yakın zamana kadar klinik bulgulara göre yapılmakta olan generalize, periferik ve hipofizer tip ayırımı bugün için geçerliliğini kaybetmiştir. Çünkü bu sınıflandırmanın saptanan mutasyon tipi ile bir korelasyonu bulunmamaktadır. Klinik bulgular tamamen etkilenen kişide farklı dokularda alfa ve beta reseptörlerinin dağılımı, hâkimiyeti ve bu dokuların hipotiroidiye uyum yeteneğine göre değişmektedir. Beta reseptör hâkimiyeti olan dokularda hipotiroidi, alfa reseptör hâkimiyeti olan dokularda ise hipertiroidi bulguları farklı derecelerde ortaya çıkmakta böylece farklı kişisel varyasyonlar görülmektedir. En sık rastlanan bulgular % 80 civarında guatr, % 70 taşikardi ve % 30-60 arasında görülen sinir sistemi bulgularıdır (emosyonel dalgalanma, hiperkinetik davranış, dikkat eksikliği, öğrenme zorluğu, hafif mental retardasyon) [43,44]. Literatürde veri olmamakla birlikte iskelet sistemi ve kemiklerde alfa reseptör hâkimiyeti olması nedeniyle kemik maturasyonunda eksiklik, osteoporoz bu hastalarda göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur. Şiddetli olgular dışında metabolik durum genelde etkilenmemektedir [43,44, 52].

Tedavide hafif olgularda beta bloker (atenolol) taşikardi ve hiperkinetik dikkat eksikliği semptomları için idealdir. Dokulardaki parsiyel direnç nedeniyle kompensatuvar TH artışı hipotiroidi etkilerini sınırlar. Ancak yanlış tanı nedeniyle ablasyon uygulanmış veya primer hipotiroidili hastalarda takip ve tedavi daha zordur. Bu hastalarda periferik hormon etkisini gösteren belirteçlerin izlemde kullanılması önerilmektedir. Nadiren hipermetabolik durumun ön planda olduğu hastalarda beta bloker yeterli olmayabilir. Bu hastalarda SRa kısa süreli etkili olabilir, TH analogu olan triiyodotiroasetik asid (TRIAc)'in mutant reseptörlere afinitesi T3 e göre yüksek ve etki süresi kısa olması nedeniyle tedavide değerlendirilen bir ajandır. Guatr sorun olduğunda, LT3 gün aşırı suprafizyolojik tek doz uygulaması, cerrahi tedavi ile nüks oranı yüksek olduğundan tercih edilebilir [53,54].

Sonuç

- ✓ Atipik TFT sorununu ile daha az karşılaşılması için toplumsal olarak TFT istenmesi ile ilgili bir stratejinin var olması ve TFT'lerine ait referans değerlerin farklı durumlara göre daha net belirlenmesi gerekmektedir.
- ✓ Atipik TFT ile başvuran hastalarda dikkatli bir klinik değerlendirme, gereksiz tetkik ve maliyet artışının önlenmesi ve hastaya yanlış yaklaşımda bulunulmaması açısından çok önemlidir.
- ✓ Hipertiroksinemi ile uyumsuz normal veya yüksek TSH düzeyleri saptandığında öncelikle buna yol açan ötiroid durumlar ve analiz hataları spesifik bir laboratuvar çalışması ile dışlanmalıdır.
- ✓ Bu durumlar dışlandıktan sonra TSHA ile THD ayırıcı tanısı için klinik bulgular yeterli değildir. Aile taraması, ASU ölçümü, TRH uyarı testi ve hipofiz MRG ayırıcı tanı için yeterlidir. Ancak kesin tanı ve genetik danışma açısından gen analizlerinin yapılması zorunluluk oluşturmaktadır.
- ✓ Klasik THD sendromunda çoğunlukla beta blokerler yeterlidir. Ablasyon veya cerrahi tedaviden sonraki takip ile ilgili sorunlar nedeniyle kaçınılması gerekir.

Kaynaklar

1. Squire CR. Methods for the investigation of thyroid function. Methods Mol Biol. 2006;324:91-108.
2. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27(6):745-62.
3. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? Clin Endocrinol (Oxf). 2011;74(6):673-8.
4. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):1068-72.
5. Cheek AO, Kow K, Chen J, McLachlan JA. Potential mechanisms of thyroid disruption in humans: interaction of organochlorine compounds with thyroid receptor,

- transthyretin, and thyroid-binding globulin. *Environ Health Perspect.* 1999;107(4):273-8.
6. Trajkovic-Arsic M, Müller J, Darras VM, Groba C, Lee S, Weih D, Bauer K, Visser TJ, Heuer H. Impact of monocarboxylate transporter-8 deficiency on the hypothalamuspituitary- thyroid axis in mice. *Endocrinology.* 2010;151(10):5053–62.
7. Roef GL, Rietzschel ER, De Meyer T, Bekaert S, De Buyzere ML, Van daele C, Toye K, Kaufman JM, Taes YE. Associations between single nucleotide polymorphisms in thyroid hormone transporter genes (MCT8, MCT10 and OATP1C1) and circulating thyroid hormones. *Clin Chim Acta.* 2013;425:227-32.
8. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006;116(10):2571–9.
9. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev.* 2010;31(2):139-70.
10. 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(1):38-89.
11. Nunez J, Celi FS, Ng L, Forrest D. Multigenic control of thyroid hormone functions in the nervous system. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;287(1-2):1-12.
12. Cunha Lima ST, Rodrigues ED. The oligomeric state of thyroid receptor regulates hormone binding kinetics. *J Endocrinol.* 2011;210(1):125-34.
13. Astapova I, Hollenberg AN. The in vivo role of nuclear receptor corepressors in thyroid hormone action. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(7):3876-81.
14. Stockigt J. Clinical Strategies in the Testing of Thyroid Function. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/clinical-strategies-in-the-testing-of-thyroid-function/> access date: 21.12.2013
15. Lazarus JH, Soldin OP, Evans C. Assessing thyroid function in pregnancy. In: Brent GA, ed, *Thyroid function testing*. New York: Springer. 2010;209–33.
16. Wiebolt J, Achterbergh R, den Boer A, van der Leij S, Marsch E, Suelmann B, de Vries R, van Haeften TW. Clustering of additional autoimmunity behaves differently in Hashimoto patients compared with Graves' patients. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):789-94.
17. Beckett GJ, Toft AD. First-line thyroid function tests –TSH alone is not enough. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(1):20-1.
18. Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet.* 2001;357:1013-4.
19. Association for Clinical Biochemistry/British Thyroid Association/British Thyroid Foundation joint guidelines. http://www.btf-thyroid.org/images/stories/pdf/tft_guideline_final_version_july_2006.pdf acces date: 26.12.2013
20. National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines laboratory support for the diagnosis of thyroid disease.

<http://www.aacc.org/sitecollectiondocuments/nacb/lmpg/thyroid/thyroidfullversionwithcover.pdf> acces date: 26.12.2013

21. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid*. 2011;21(6):585-91.
22. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Derneği (TEMED) Tiroid Çalışma Grubu, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. http://www.turkendokrin.org/files/file/TIROID_TTK_2013.pdf acces date: 10.1.2014
23. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99.
24. Biondi B. The normal TSH reference range: what has changed in the last decade? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3584-7.
25. Oz Gul O, Ersoy C, Gul CB, Guclu M, Ibanoglu MS, Cangur S, Kiyici S, Cander S, Unal OK, Erturk E, Tuncel E, Imamoglu S. The relationship between minor alterations in thyroid function in euthyroid patients and obesity. *The Endocrinologist*. 2010;20(6):304-7.
26. Öz Gül Ö, Şahin S, Cander S, Gül B, Ünal OK, Akçalı Ü, Cangür Ş, Alkış N, Bayındır A, Ersoy C, İmamoğlu Ş. Investigation of relationship between thyroid functions and age of the patients who are admitted to endocrinology out-patient clinic. *Uludag Medical Journal*. 2011;37(2):067-070.
27. John U, Greiner B, Hensel E, Lüdemann J, Piek M, Sauer S, Adam C, Born G, Alte D, Greiser E, Haertel U, Hense HW, Haerting J, Willich S, Kessler C. Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. *Soz Präventivmed*. 2001;46(3):186-94.
28. Morris JC. How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high-dose thyroid hormone replacement? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):671-3.
29. Bartalena L, Robbins J. Variations in thyroid-hormone transport proteins and their clinical implications. *Thyroid*. 1992;2(3):237-45.
30. Wang R, Nelson JC, Wilcox RB. Salsalate and salicylate binding to and their displacement of thyroxine from thyroxine-binding globulin, transthyrin, and albumin. *Thyroid*. 1999;9(4):359-64.
31. Stevenson HP, Archbold GP, Johnston P, Young IS, Sheridan B. Misleading serum free thyroxine results during low molecular weight heparin treatment. *Clin Chem*. 1998;44(5):1002-7.
32. Cartwright D, O'Shea P, Rajanayagam O, Agostini M, Barker P, Moran C, Macchia E, Pinchera A, John R, Agha A, Ross HA, Chatterjee VK, Halsall DJ. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinaemia: a persistent diagnostic challenge. *Clin Chem* 2009;55(5):1044-6.

33. Kiyici S, Oz Gul O, Cander S, Kirdak T, Duran C, Unal OK, Ersoy C, Tuncel E, Erturk E, Imamoglu S. Rapid preparation of hyperthyroid patients for thyroidectomy. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2011;31(4):890-5.
34. Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(5):745-57.
35. Dickerman AL, Barnhill JW. Abnormal thyroid function tests in psychiatric patients: a red herring? *Am J Psychiatry.* 2012;169(2):127-33.
36. Eker SS, Akkaya C, Ersoy C, Sarandol A, Kirli S. Reversible escitalopram-induced hypothyroidism. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(5):559.e5-7.
37. Spencer C. Thyroid Function Tests. Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/assay-of-thyroid-hormones-and-related-substances/>. access date: 21.12.2013
38. Ross HA, Menheere PP, Endocrinology Section of SKML (Dutch Foundation for Quality Assessment in Clinical Laboratories), Thomas CM, Mudde AH, Kouwenberg M, Wolffenbuttel BH. Interference from heterophilic antibodies in seven current TSH assays. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 6):616.
39. Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, Watanabe C, Odawara M. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH. *Endocr J.* 2009;56(3):435–40.
40. Holm SS, Hansen SH, Faber J, Staun-Olsen P. Reference methods for the measurement of free thyroid hormones in blood: evaluation of potential reference methods for free thyroxine. *Clin Biochem.* 2004;37(2):85–93.
41. Gurnell M, Visser T, Beck-Peccoz P et al. Resistance to thyroid hormone. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds, *Endocrinology*, 6th edn. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2010; 1745–59.
42. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):597–606.
43. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(7):3987-4003.
44. Visser WE, van Mullem AA, Visser TJ, Peeters RP. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(5):595-605.
45. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27(2):279-94.
46. Sakurai A, Takeda K, Ain K, Ceccarelli P, Nakai A, Seino S, Bell GI, Refetoff S, DeGroot LJ. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor beta. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(22):8977-81.
47. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, Barrett TG, Mancilla EE, Svensson J, Kester MH, Kuiper GG, Balkassmi S, Uitterlinden AG, Koehle J, Rodien P, Halestrap AP, Visser TJ. Association between mutations in a

thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet*. 2004;364(9443):1435-7.

48. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, Lado-Abeal J, Majed FA, Moeller LC, Boran G, Schomburg L, Weiss RE, Refetoff S. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet*. 2005;37(11):1247-52.
49. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, Schoenmakers E, Rajanayagam O, Keogh JM, Henning E, Reinemund J, Gevers E, Sarri M, Downes K, Offiah A, Albanese A, Halsall D, Schwabe JW, Bain M, Lindley K, Muntoni F, Vargha-Khadem F, Dattani M, Farooqi IS, Gurnell M, Chatterjee K. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med*. 2012;366(3):243-9.
50. van Mullem A, van Heerebeek R, Chrysis D, Visser E, Medici M, Andrikoula M, Tsatsoulis A, Peeters R, Visser TJ. Clinical phenotype and mutant TRalpha1. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1451-3.
51. Reutrakul S, Sadow PM, Pannain S, Pohlenz J, Carvalho GA, Macchia PE, Weiss RE, Refetoff S. Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators, and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without mutations in thyroid hormone receptor beta or alpha genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3609-17.
52. Machado DS, Sabet A, Santiago LA, Sidhaye AR, Chiamolera MI, Ortega-Carvalho TM, Wondisford FE. A thyroid hormone receptor mutation that dissociates thyroid hormone regulation of gene expression in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(23):9441-6.
53. Radetti G, Persani L, Molinaro G, Mannavola D, Cortelazzi D, Chatterjee VK, Beck-Peccoz P. Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance. *Thyroid*. 1997;7(5):775-8.
54. Anselmo J, Refetoff S. Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. *Thyroid*. 2004;14(1):71-4.