

Tiroid Hastalıkları ve Karaciğer Fonksiyon Testleri

Ali ŞENKAYA, İlker TURAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

TİROİD HORMON METABOLİZMASI ve TİROİD HORMON FONKSİYONLARI

Tiroid hormonlarının ana yapısını bir eser element olan iyot oluşturur. Tiroglobulin ve tiroid follikülleri tarafından sentezlenen büyük bir molekül içerisinde monoyodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) denilen tirozin rezidülerinin birleşmesi sonucu triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) ismi verilen tiroid hormonları sentezlenir. Tiroid stimüle edici hormon (TSH, tirotropin) hipofiz bezi tarafından salgılanır ve tiroid hormon sentezi sırasındaki önemli basamakları stimüle eder. Tiroid bezi başlıca T4, az miktarda da T3 sentezler, aktif form olan dolaşan T3'ün önemli bir kısmı T4'ün periferik deiyodinazyonundan kaynaklanır. Vücutta dolaşan tiroid hormonlarının %99'undan fazlası proteinlere, en çok da tiroid bağlayan globuline (TBG) bağlı olarak bulunur. Sadece serbest tiroid hormonları hücreye girer, daha aktif olan form T3'tür, nükleer reseptörleri aracılığı ile tüm vücutta çok sayıda oksidatif olayı kontrol ederler (1).

Serbest T3 ve T4, tüm hücrelere plazma zarı içinden girer ve bir nükleer T3 reseptörüne bağlanır. Tiroid reseptörü, nükleer süper aile reseptörü grubunun (retinoik asit, retinoid X, D vitamini ve peroksizom proliferatör reseptörü) bir parçasıdır (2). Bu reseptörlerin hepsi, ikisi bir ligand bağlayıcı bölge ve yapısal olarak DNA'ya bağlanan merkezi bir bölge olan altı benzer alana sahiptir (3). Normalde, tiroid bezi her gün 110 nmol T4 ve 10 nmol T3 salgılar (4). T4'e göre T3, kantitatif

olarak daha az salgılanmasına rağmen nükleer reseptör için 10 kat daha fazla afiniteye ve 10 kat daha yüksek etkinliğe sahiptir (5).

İyodotironin seleno-deiyodinaz enzim sisteminin bir parçasını oluşturan tiroid hormon metabolizmasını düzenleyen üç enzim grubu vardır (tip 1=D1, tip 2=D2 ve tip 3=D3). T4'ün T3'e aktivasyonundan, T4'ün revers T3'e (rT3) etkisizleştirilmesinden, rT3 ve T3'ün T2'ye dönüşümünden sorumludur. Tip 1 deiyodinaz esas olarak karaciğerde ve böbreklerde bulunur ve T3'ün (12 nmol) ekstratiroid üretiminin yaklaşık %30-40'ını oluşturur (6). Tip 2 deiyodinaz hipofizde, santral sinir sisteminde ve iskelet kasında bulunur ve T3 (30 nmol) ekstra-tiroid üretiminin %60-70'ine katkıda bulunur (7). Bu enzim sistemi, D1 grubundaki enzimlere benzer reaksiyonlar yapmasına rağmen kinetiği, regülasyonu ve propiltiourasil (PTU) duyarlılığı farklıdır (8). Hem D1 hem de D2 sistemi T4 ve T3'ü de inaktif hale getirebilse de ana inaktivatör esas olarak iç halka deiyodinazyonu gösteren (diğer sistemlerin aksine) tip 3 deiyodinaz sistemidir (9). D3 karaciğerde, deride ve santral sinir sisteminde bulunur; T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder, ayrıca her ikisi de inaktif metabolitler olan rT3'ü rT2'ye dönüştürür. Bu enzim sisteminin plasentada fetusu maternal tiroid hormonlarından koruduğu da düşünülmektedir (10).

Karaciğerin tiroid hormon metabolizmasında önemli bir rolü vardır ve tiroid hormonlarının seviyesi normal hepatik fonksiyon ve bilirubin metabolizması için de önemlidir.

Karaciğer, tiroid hormonu periferik metabolizmasının ana bölgesidir ve konjugasyonunda, biliyer atılımında, oksidatif deaminasyonunda ve T4'ün T3'e ve revers T3'ün ekstratiroid deiyodinizasyonunda rol oynar. T4 taşıyan proteinler olan TBG ile prealbümin ve albümin burada sentezlenir. Vücuttaki dönüşebilen T4'ün %10-30'u karaciğerde olup aktif T3'e dönüştüğü başlıca yerdir. Karaciğer rT3 ve T4'ün inaktif ürünlerini dolaşımdan uzaklaştırır (11).

T3 ve T4 karaciğerde oksidatif deaminasyon, deiyodinizasyon ve konjugasyon yoluyla metabolize edilip safrayla atılmaktadır; safrayla itrah günlük hormon metabolizmasının %15- 20'sini oluşturur. Safrayla intestinal sisteme atılan tiroid hormonları reabsorbsiyon ile yeniden sistemik dolaşıma katılabilir. Tiroid hormonları bilirubinün hepatik transport ve itrahını belirgin bir şekilde etkiler. Bilirubin glukuronid oluşumu in vitro koşullarda değişmemesine karşın, ekstra-hepatik faktörler in vivo koşullarda anormal bir bilirubin metabolizmasına sebep olmaktadır. Tiroid hormonları karaciğerde glukuronide edilir, sülfatlanır ve daha sonra safraya atılır. Ek olarak, bu hormonlar; glukuroniltransferazın enzimatik aktivitesinde rol oynayarak ve majör bir organik anyon bağlayıcı protein olan ligandin seviyesini düzenleyerek bilirubinün metabolizmasını korur (12). Tiroid hormonlarının durumu safra akımını belirgin bir şekilde etkilemektedir. Hayvan deneylerinde tirotoksikoz, hepatik 'hem' yıkımının artışı nedeniyle safrayla bilirubin atılımının artışına yol açmaktadır; bilirubin metabolizmasındaki bu değişim, daha önce tanı konulmamış Gilbert sendromu olgularının manifest hale geçmesini sağlayabilmektedir (13). Deneysel hipotiroidizm durumunda ise safra akımında bir yavaşlama gözlenmiş (14), buna ek olarak bilirubinün safrayla itrahi da azalmıştır (15).

Tiroid bezi vücudun tüm organlarının, dokularının ve hücrelerinin işleyişini etkileyen hormonları sentezler. Tiroid hormonları oksijen tüketim oranlarını, termogenezi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörünün ekspresyonunu, miyokard kasılmasının ve kemik döngü gücü ve sıklığını düzenler (16,17). Ek olarak, tiroid hormonları gastrointestinal sistemin fizyolojisinde büyük öneme sahiptir; mukoza zarlarının olgunlaşması için gereklidir ve gastrointestinal motilite,

glukoz ve yağ alımını ve safra tuzlarının kompozisyonunu etkiler (18). Hipertiroidide bazal metabolizma ve hepatik oksijen tüketimi artmıştır (19). Ayrıca normal fruktoz-6-fosfat ve pentoz siklüsü varlığına karşın hepatik oksijen tutulumu artmıştır (20).

Karaciğer, kolesterol ve trigliserit metabolizması için ana bölgedir ve tiroid hormonları hepatik lipid homeostazında önemli bir rol oynar. Tiroid hormonları, hepatositler üzerinde LDL reseptörlerinin ekspresyonunu ve lipid düşürücü karaciğer enzimlerinin aktivitesini artırır (21), LDL seviyelerinde bir azalmaya neden olur (22). Tiroid hormonları ayrıca apolipoprotein A1'in ekspresyonunu artırarak yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) sentezini artırır (23). Hipotiroidizmde görülen hiperkolesterolemi ve safra kesesi hipotonisinin, safrada artmış kolesterol doyunluğuna ve normale kıyasla artmış olan safra taşı sıklığına yol açtığı düşünülmektedir (24,25). Tiroid hormonları safra asidi yapımını ve total miktarını azaltmaktadır. İnsanda safra asidi kinetiğine ilişkin yapılan araştırmalarda tirotoksikozda başlıca kolik asit olmak üzere primer safra asitleri sentezinde azalma gözlenmektedir. Bu muhtemelen T4 tarafından hepatik 12-hidroksilazın inhibisyonu nedeniyle (26).

Tiroid hormonları vücut ağırlığı, termogenezi ve lipoliz üzerinde derin etkilere sahiptir. Bu etkilere öncelikle tiroid hormonlarının iskelet kası ve yağ dokusu üzerindeki etkisiyle aracılık edilir. Tiroid hormonları; karaciğer üzerindeki etkileriyle yağ asidi, kolesterol ve karbonhidrat homeostazını da düzenleyebilir. Bu nedenle, tiroid fonksiyon bozuklukları, hücreler için önemli enerji kaynakları olarak görev yapan ve hepatik lipid ve karbonhidrat metabolizmasını olumsuz yönde etkileyen besin metabolizmasının sistemik düzensizliği gibi, intrahepatik metabolizmasının bozulması ile de sonuçlanabilir (27).

Tiroid ve karaciğer arasındaki ilişki yüzyıla yakın bir süredir araştırılmasına karşın aradaki etkileşim tam anlamıyla ortaya konulamamıştır. Tiroid ile karaciğerin olası etkileşimleri:

- Hipertiroidinin sistemik etkilerine ikincil olarak gelişen karaciğer hasarı,
- Tiroid hormonlarının karaciğer üzerine direkt toksik etkisi
- Otoimmün mekanizma sonucu gelişen tiroid ve karaciğer hastalığı,

- Karaciğer hastalığına ikincil olarak gelişen tiroid hormon metabolizması değişiklikleri,
- Karaciğer fonksiyonları üzerine tiroid hormonlarının subklinik fizyolojik etkileri şeklinde olduğu öne sürülmüştür (28).

TİROİD HASTALIKLARI ve KARACİĞER

Hipertiroidizm ve Karaciğer

Hipertiroidizmde, hastaların bazal metabolik hızı artmakta ve genellikle kalori alımı artan enerji tüketimini karşılayamadığından kilo kaybı ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, serum total kolesterol ve trigliserit seviyeleri, revers kolesterol taşınımı yolu ile artan klirens nedeniyle azalır ve adipoz dokudan lipoliz nedeniyle hepatik β -oksidasyon artar (29). Hipertiroidi durumunda, aşırı hepatik lipid oksidasyonu ve oksidatif fosforilasyon, hepatik doku hasarına neden olan reaktif oksijen türleri üretebilir (30). Gerçekten de, kontrolsüz ve/veya uzun süreli hipertiroidizmde hepatit ve karaciğer yetmezliği olduğu bildirilmiştir (31). Ek olarak, hipertiroidizm glukoneogenezi ve glikojenolizi tetikleyebilir. Hipertiroidizm diyabetik hastalarda hiperglisemiyi ve ayrıca kötü glisemik kontrolü tetikleyebildiği bilinen bir klinik fenomendir (32).

Hipertiroidide steatoziden siroza kadar değişebilen geniş spektrumlu hepatik anormallik tanımlanmıştır. İğne biyopsi çalışmaları ışık mikroskopundaki tirotoksikozis bulgularını;

- Hepatosit vakuolizasyonu,
- Balon dejenerasyon,
- Nükleer glikojen,
- Mononükleer hücrelerin ılımlı infiltrasyon,
- Sentrilobüler intrahepatik kolestaz,
- Kupffer hücre hiperplazisi olarak tanımlanmıştır (33).

Bu değişiklikler genelde non-spesifiktir. Bu değişikliklerin, tirotoksikozun doğrudan etkisinin bir sonucu olup olmadığı veya kendi başlarına hepatik fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek konjestif kalp yetmezliği, enfeksiyon veya yetersiz beslenme gibi durumlardan mı kaynaklandığı açık değildir. Gelişen hepatite bağlı olarak splanknik oksijen gereksinimi dolaşımın sağlayabileceğinden daha fazla arttığı için, ortaya çıkan rölatif doku hipoksisi muhtemelen hipertiroidizm va-

kalarının çoğunda görülen değişikliklerden sorumlu ana faktördür (33).

Tirotoksikozun neden olduğu karaciğer hasarı nispeten yaygındır. Hepatosellüler ve kolestatik olarak iki tipe ayrılabilir (34).

Hepatosellüler hasar

Hasarlanma mekanizması, hepatik kan akışında uygun bir artış olmadan hepatik oksijen talebindeki artış nedeniyle perivenüler bölgelerde rölatif hipoksi gibi görünmektedir. Hafif vakalarda, ışık mikroskopisi karaciğer histolojisinde daha önceden bahsedilen non-spesifik değişiklikler gösterir. Elektron mikroskobu çalışmalarında ise; düz endoplazmik retikulum hiperplazisi, sitoplazmik glikojen azlığı ve daha fazla krista içerebilen artmış mitokondri sayısının ve büyüklüğünün ortaya çıkabileceğini göstermektedir (33). Hastaların küçük bir kısmında histolojik olarak, hipoksinin en sık görülebileceği bölgeleri etkileyen, sentrizonal nekroz ve perivenüler fibrozisten oluşan ilerleyici bir karaciğer hasarı mevcuttur. Sentrizonal nekrozun ciddiyeti, plazma izositrat dehidrogenaz seviyeleri kullanılarak değerlendirilebilir (35). Bu tip bir hasarlanma klinik olarak genellikle kendi kendini sınırlayan bir hepatittir, ancak fulminan hepatik yetmezlik ile başlayan tirotoksikoz hastalarından oluşan birkaç vaka bildirimini vardır (36). Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT)'da artış, sırasıyla hastaların %27 ve %37'sinde bildirilmiştir (37). Ayrıca bromsulfalein retansiyonu, hipoalbüminemi, alkalin fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT) ve bilirübin düzeylerinde artış görülebilir. Bu değişiklikler tedavi ile düzelir.

Kolestatik hasar

Tirotoksikozlu hastaların %64'ünde serum ALP düzeyi yüksek saptanır. Bununla birlikte, kemik ve/veya karaciğerden kaynaklanabildiği için bu mutlaka karaciğere özgü değildir. Bu nedenle, GGT (%17) ve bilirübindeki (%5) yükselmele- re kolestatiz bir göstergesi olarak bakmak önemlidir (38). Kolestatik hasarlanması olan hastalarda, histolojik özellikler, hepatosellüler hasarlanmada görülen non-spesifik değişikliklere benzerdir. Bununla birlikte, ek olarak sentrilobüler intrahepatositik kolestaz görülebilir (39). Sarılık nadirdir ancak ortaya çıktığında, tirotoksikoz (kalp yetmezliği/sepsis) veya intrinsik karaciğer hastalığının dışlanması gerekir (34). Tedavi ile bu enzim değişiklikleri düzelir. Ancak ALP kemik izoenzimi artmış osteoplastik aktiviteye bağlı olarak tedavinin ilk

3-4 ayı yükselebilir ve normal düzeye inmesi 20. ayı bulabilir (33). Bunların yanı sıra hipertiroidin primer biliyer kolanjitte kolestatik ağrılaşmasına yol açabildiği bildirilmiştir (40).

He K. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; yeni tanı 236 Graves hastalığı olan hasta değerlendirilmiş ve %77.9 hastada en az bir karaciğer fonksiyon testi (KCFT) anormalliği saptanmıştır. Hastalarda ALT %63.6, AST %42.5, ALP %66.3, GGT %36.1, total bilirübin %7.8, direkt bilirübin %18.8 sıklığında normal değere göre yüksek bulunmuştur. KCFT anormalliği olan grupta, olmayan gruba göre tirotropin reseptör antikoru (TRAb) düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TRAb ile AST, ALP, GGT ve bilirübin arasında korelasyon varken ALT ile korelasyon saptanmamıştır. TRAb düzeyi yüksek olanlarda KCFT anormalliği olma ihtimali yüksek saptansa da mekanizma belirlenememiştir (41).

Tiffany YL ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında; 2002-2016 yılları arasında son 6 ay içinde KCFT anormalliği bulunan yeni tanı tirotoksikozis olan 1516 vaka seçilmiş, erkek cinsiyet, Afro-Amerikan ırk, TSH <0.02 mIU/mL olması KCFT anormalliği ile ilişkili saptanmıştır. TSH <0.02 mIU/mL olan grupta TSH >0.02 mIU/ml olan gruba göre ALP anlamlı derecede farklı olarak yüksek bulunmuştur. TSH <0.02 mIU/mL olan grupta herhangi bir KCFT anormalliği yaklaşık %45 iken (AST %13, ALT %13, ALP %35, GGT %2, total bilirübin %9, direkt bilirübin %6), TSH >0.02 mIU/ml olan grupta yaklaşık %32 (AST %18, ALT %14, ALP %22, GGT %2, total bilirübin %15, direkt bilirübin %12) tespit edilmiştir (42).

Hipotiroidizm ve karaciğer

Hipotiroidizm, hepatositlerin yapısını ve işlevini doğrudan etkiler. Hipotiroidizmde azalmış bilirübin ve safra atılımı olması, safra akışının azalmasına bağlı olarak kolestatik sarılık görüldüğü bildirilmiştir. Deneysel hipotiroidizmde, bilirübin üridin difosfat (UDP)-glukuroniltransferazın aktivitesi azalır, bu da bilirübin atılımında bir azalmaya neden olur (15). Hipotiroidizm ayrıca intestinal motilitenin azalmasına yol açarak, enterik kolesterolün intestinal emiliminin artmasına sebep olur (43). Hipotiroidizmde görülen azalmış bilirübin atılımı, hiperkolesterolemi ve safra kesesinde hipotoni üçlüsü safra kesesi taşlarının görülme sıklığını artırır (44).

Tiroid hormonları hepatik mitokondriyal metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (45). Hipotiroidi-

de bazal metabolizma ve hepatik oksijen tüketimi azalmıştır (46). Minimal hipotiroidizm durumlarında bile artmış serum GGT ve ALT seviyeleri tespit edilmiştir. Glikoneogenezde ve aminoasit kullanımındaki defekt sonucu üre azotu yapımında azalma gösterilmiştir (47). Bu bulgular genellikle tedavi ile kaybolur.

Hipotiroidizmin üç özelliği karaciğer hastalıklarını taklit edebilir (33):

- Miyopatili olgularda; AST yüksekliği ile birlikte miyaljiler, yorgunluk ve kas krampları,
- Miksödem hastalarında asit,
- Kretinizmde sarılık.

Ayrıca miksödem komada, hiperamonyemi ile ilişkili koma da bildirilmiştir (48).

Hipotiroidide nadiren asit gelişmekte olup oluşum mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Beraberinde bulunan konjestif kalp yetersizliği ile ilişkili olduğu düşünülse de miksödemli hastalarda konjestif kalp yetersizliği olmaksızın da asit gelişebilmekte; bu ise sentrizonal konjesyon ve fibroze atfedilmektedir. Bununla birlikte normal sağ kalp basınçları olan hastalarda şiddetli hipotiroidizmin vasküler endotelin artmış geçirgenliğine neden olduğu ve bunun vücutta asit ve seröz efüzyona neden olduğu ileri sürülmüştür (49). Asit, tiroksin tedavisiyle kaybolmaktadır. Asit sıvısı eksüda karakterinde olup protein miktarı >2.5 g/dl ve serum asit-albümin gradienti >1.1 g/dl düzeyindedir (50).

Hipotiroidi hastalarında hepatik düşük dansiteli lipoprotein reseptörü (LDL-R) ekspresyonu nedeniyle kolesterol alımında bir bozulmaya neden olan hiperkolesterolemi vardır (51). Bu da kolesterol devri ve atılımında bir azalmaya ve serum apolipoprotein B (ApoB), total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde belirgin bir artışa yol açar. Hipotiroidi hastalarında, trigliseritlerin plazmadan klirensinde ve ara LDL parçacıklarının birikiminde bir azalma gözlenmiştir (52). Klinik hipotiroidizmde hastalar, özellikle kas ve kahverengi yağda azalmış bir bazal metabolik hız nedeniyle kilo alırlar (27). Ek olarak, hipotiroidizm, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile ilişkilidir. Hipotiroidizm, NAFLD gelişmesi için bir risk faktörü olarak kabul edilir; hem hipotiroidizm hem de NAFLD hiperlipidemi, obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir ve hipotiroidi hastalarında NAFLD prevalansı artmıştır (53-55).

Silva Nde O. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; tiroid hastalığı olan 100 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve %71'inde Hashimoto tiroiditi tanısı bulunmuştur. Bu hastaların ALT düzeyleri normal limitin üst sınırından 0.64 kat daha yüksek saptanmıştır. ALT düzeyleri yüksek olan hastaların sistemik arteriyel hipertansiyon ölçümü daha yüksek, karın çevresi ölçümü daha büyük ve TSH düzeyleri ≥ 3 mIU/mL'den daha yüksek olarak değerlendirilmiştir. ALT düzeyinin normal limitin üst sınırından 0.64 kat yüksek oluşu karın çevresi ile bağımsız ilişkili ve ALT düzeyi total kolesterol düzeyi ile pozitif korele saptanmıştır (56).

Saha B. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; primer hipotiroidizmi 114 hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların %59'unda en az bir KCFT anormalliği bulunmuştur. Kreatinin kinaz %37, AST %35, ALT %29, amilaz %15, ALP %3'ünde normal değerinin üzerinde izlenmiştir. TSH düzeyi ile serum enzim seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır (57).

Tiroid fonksiyonları ve NAFLD riskini değerlendiren toplum tabanlı, prospektif kohort çalışması olan Rotterdam çalışmasında; 9419 hasta median olarak 10 yıl takip edilmiş, yüksek FT4 düzeyi azalmış NAFLD riski ile ilişkili ve yüksek TSH düzeyleri, NAFLD'de klinik olarak anlamlı fibrozis olma riskinin artmasıyla ilişkili olarak gözlenmiştir (58).

Literatürde subklinik ve klinik hipotiroidizm ile NAFLD ilişkisini destekleyen çalışmalar bulunurken, aksini gösteren ve ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur.

Antitiroid tedavi ve karaciğer

Günümüzde antitiroid tedavide aktif olarak PTU ve metimazol kullanılmaktadır. Antitiroid ilaçların 40 yaşın üstündeki hastalarda dikkatle kullanılması önerilmekte ve düşük doz metimazolün PTU'ya kıyasla daha güvenli olduğu iddia edilmektedir. Antitiroid ilaçlarla ortaya çıkan yan etkiler çoğu

vakada immünolojik reaksiyon sonucu gelişmektedir. En sık gözlenen yan etkiler ateş, ürtiker ya da eklem ağrısı şeklinde olup hastaların %1-15'inde ve genellikle tedavinin ilk birkaç haftası içinde ortaya çıkmaktadır (59). Yan etkiler yüksek dozda metimazol kullanımında daha sık ortaya çıkmakta, ancak böyle bir doz ilişkisi PTU için saptanmamaktadır. PTU ve metimazol gibi antitiroid ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişen sarılık olguları bildirilmesine karşın, belirgin hepatotoksisite sıklığı oldukça düşüktür (60).

PTU kullanımında tedavinin ilk iki ayında olguların %15-30'unda asemptomatik, geçici transaminaz yükselmeleri saptanabilmesine karşın, semptom ya da sarılık gelişmemesi durumunda tedaviye takip altında devam edilebilmektedir (61). PTU'ya bağlı olgularda hepatotoksisite hemen bütün olgularda hepatosellüler niteliktedir. Hepatotoksisite, daha ziyade 30 yaşın altındaki kadınlarda ve tedavinin ilk birkaç ayında ortaya çıkmakta ve tedavinin kesilmesiyle birlikte tamamen gerilemektedir (62). PTU'nun aktif metabolitlerinin endoplazmik retikulumun makromolekülleriyle etkileşmesi sonucu sentriober nekroz geliştiği iddia edilmiştir. Hafif hepatik hasar durumunda PTU tedavisine devam edilebilir. Ancak belirgin hepatit gelişmesi durumunda ilaç derhal kesilmelidir. PTU, ilaçla ilişkili karaciğer yetmezliğinin üçüncü en sık nedenidir ve ilaçla ilişkili karaciğer transplantasyonlarının %10'unu oluşturur (63).

Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik karbimazol ve metimazol ile çok daha az görülür. Bu ajanlar ilacın kendine özgü bir reaksiyonu olarak kolestazi indükler (64). Bilirubin, ALP ve GGT seviyelerinin yükselmesi en sık görülen anormalliklerdir. Bu tür karaciğer fonksiyon bozukluğu genellikle tedavinin başlamasından sonraki 2-3 hafta içinde ortaya çıkar ve ilacın kesilmesine rağmen birkaç ay boyunca devam edebilir. Karaciğer biyopsisinde baskın özellik intrahepatik kolestazdır.

KAYNAKLAR

1. Erdoğan MF. Günümüzde tiroid hastalarına yaklaşım. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2006;13:132-51.
2. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 1988;240:889-95.
3. Ribeiro RC, Kushner PJ, Baxter JD. The nuclear hormone receptor gene superfamily. Ann Rev Med 1995;46:443-53.
4. Larsen PR. Thyroidal triiodothyronine and thyroxine in Graves' disease: correlation with presurgical treatment, thyroid status, and iodine content. J Clin Endocrinol Metab 1975;41:1098-104.
5. Hassi J, Sikkila K, Ruokonen A, et al. The pituitary-thyroid axis in healthy men living under subarctic climatological conditions. J Endocrinol 2001;169:195-203.
6. Sanders JP, Van Der GS, Kaptein E, et al. Characterization of a propylthiouracil-insensitive type I iodothyronine deiodinase. Endocrinology 1997;138:5153-60.
7. Leonard DM, Stachelek SJ, Safran M, et al. Cloning, expression, and functional characterization of the substrate binding subunit of rat type II iodothyronine 59-deiodinase. J Biol Chem 2000;275:25194-201.

8. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002;23:38-89.
9. Tu HM, Legradi G, Bartha T, et al. Regional expression of the type 3 iodothyronine deiodinase messenger ribonucleic acid in the rat central nervous system and its regulation by thyroid hormone. *Endocrinology* 1999;140:784-90.
10. Darras VM, Hume R, Visser TJ. Regulation of thyroid hormone metabolism during fetal development. *Mol Cell Endocrinol* 1999;151:37-47.
11. Sheridan P. Thyroid hormones and the liver. *Clin Gastroenterol* 1983;12:797-818.
12. Fagioli S, Van Thiel DH. The liver in endocrine disorders. In: Rustgi VK, Van Thiel DH, eds. *The Liver in Systemic Disease*. New York, New York: Raven Press; 1993:285-7.
13. Van Steenberghe W, Fevery J, De Groot J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. II. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the apparent maximal biliary secretion of bilirubin in the Wistar rat. *J Hepatol* 1988;7:229-38.
14. Layden TJ, Boyer JL. The effect of thyroid hormone on bile salt-independent bile flow and Na⁺, K⁺-ATPase activity in liver plasma membranes enriched in bile canaliculi. *J Clin Invest* 1976;57:1009-18.
15. Van Steenberghe W, Fevery J, De Vos R, et al. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. I. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the hepatic transport of bilirubin mono- and diconjugates in the Wistar rat. *Hepatology* 1989;9:314-21.
16. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:51-62.
17. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:35-63.
18. Middleton WR. Thyroid hormones and the gut. *Gut* 1971;12:172-7.
19. Iossa S, Liverini G, Barletta A. Relationship between the resting metabolic rate and hepatic metabolism in rats: effect of hyperthyroidism and fasting for 24 hours. *J Endocrinol* 1992;135:45-51.
20. Magnusson I, Wennlund A, Chandramouli V, et al. Fructose-6-phosphate cycling and the pentose cycle in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:461-6.
21. Ness GC, Lopez D, Chambers CM, et al. Effects of L-triiodothyronine and the thymimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression. *Biochem Pharmacol* 1998;56:121-9.
22. Ness GC, Lopez D. Transcriptional regulation of rat hepatic low-density lipoprotein receptor and cholesterol 7 alpha hydroxylase by thyroid hormone. *Arch Biochem Biophys* 1995;323:404-8.
23. Taylor AH, Stephan ZF, Steele RE, et al. Beneficial effects of a novel thymimetic on lipoprotein metabolism. *Mol Pharmacol* 1997;52:542-7.
24. Gebhard RL, Stone BG, Andreini JP, et al. Thyroid hormone differentially augments biliary sterol secretion in the rat. I. The isolated-perfused liver model. *J Lipid Res* 1992;33:1459-66.
25. Sellin JH, Vasilopoulou-Sellin R. The gastrointestinal tract and liver in hypothyroidism. In Brauerman LE, Utiger RD. eds. *Werner & Ingbar's the Thyroid: A fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000;795-99.
26. Pauletzki J, Stellaard F, Paumgartner G. Bile acid metabolism in human hyperthyroidism. *Hepatology* 1989;9:852-5.
27. Muller R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014;94:355-82.
28. Sellin JH, Vasilopoulou-Sellin R. The gastrointestinal tract and liver in thyrotoxicosis. In Brauerman LE, Utiger RD. eds. *Werner & Ingbar's the Thyroid: A fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000;622-26.
29. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008;358:2594-605.
30. Venditti P, Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:414-34.
31. Kumar A, Sinha RA, Tiwari M, et al. Hyperthyroidism induces apoptosis in rat liver through activation of death receptor-mediated pathways. *J Hepatol* 2007;46:888-98.
32. Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders. *Endokrynol Pol* 2014;65:70-6.
33. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:344-50.
34. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM*. 2002;95:559-69.
35. Chung YH, Jung SA, Song BC, et al. Plasma isocitrate dehydrogenase as a marker of centrilobular hepatic necrosis in patients with hyperthyroidism. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:118-22.
36. Choudhary AM, Roberts I. Thyroid storm presenting with liver failure. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:318-21.
37. Thompson P, Strum D, Boehm T, et al. Abnormalities of liver function tests in thyrotoxicosis. *Mil Med* 1978;143:548-51.
38. Doran GR. Serum enzyme disturbances in thyrotoxicosis and myxoedema. *J R Soc Med* 1978;71:189-94.
39. Sola J, Pardo-Mindan FJ, Zozaya J, et al. Liver changes in patients with hyperthyroidism. *Liver* 1991;11:193-7.
40. Thompson NP, Leader S, Jamieson CP, et al. Reversible jaundice in primary biliary cirrhosis due to hyperthyroidism. *Gastroenterology* 1994;106:1342-3.
41. He K, Hu Y, Xu XH, Mao XM. Hepatic dysfunction related to thyrotropin receptor antibody in patients with Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:368-72.
42. Tiffany YL, Anshula OS, Ning L. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:755-9.
43. Harper ME, Seifert EL. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. *Thyroid* 2008;18:145-56.
44. Inkinen J, Sand J, Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism. *Hepatogastroenterology* 2000;47:919-21.
45. Paradies G, Ruggiero FM, Dinioi P. The influence of hypothyroidism on the transport of phosphate and on the lipid composition in rat-liver mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1991;1070:180-6.
46. Liverini G, Iossa S, Barletta A. Relationship between resting metabolism and hepatic metabolism: effect of hypothyroidism and 24 hours fasting. *Horm Res* 1992;38:154-9.
47. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi GP, et al. Hepatic conversion of amino nitrogen to urea nitrogen in hypothyroid patients and upon L-thyroxine therapy. *Metabolism* 1993;42:1263-9.
48. Thobe N, Pilger P, Jones MP. Primary hypothyroidism masquerading as hepatic encephalopathy: case report and review of the literature. *Postgrad Med J* 2000;76:424-6.

49. Baker A, Kaplan M, Wolfe H. Central congestive fibrosis of the liver in myxedema ascites. *Ann Intern Med* 1972;77:927-9.
50. Kim HJ, Kim BH, Han YS, et al. The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: a single-center retrospective study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:165-9.
51. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725-35.
52. Duntas LH, Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? *Thyroid* 2007;17:1075-84.
53. Chung GE, Kim D, Kim W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012;57:150-6.
54. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010;28:155-61.
55. Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003;37:340-3.
56. Silva Nde O, Ronsoni MF, Colombo Bda S, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with thyroid diseases with and without alanine aminotransferase levels above the upper tertile – Cross-sectional analytical study. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:101-7.
57. Saha B, Maity C. Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:609-11.
58. Bano A, Chaker L, Plompen EPC, et al. Thyroid function and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3204-32.
59. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:225-47.
60. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals and the liver. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 1999;555-88.
61. Liaw YF, Huang MJ, Fan KD, et al. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. *Ann Intern Med* 1993;118:424-8.
62. Vitug AC, Goldman JM. Hepatotoxicity from antithyroid drugs. *Horm Res* 1985;21:229-34.
63. Cooper DS, Rivkees SA. "Putting propylthiouracil in perspective," *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1881-2.
64. Blom H, Stolk J, Schreuder HB, et al. A case of carbimazole-induced intrahepatic cholestasis: an immune-mediated reaction? *Arch Intern Med* 1985;145:1513-5.



FRANÇOIS-MARIE AROUET (VOLTAIRE)
(1694-1778)

Çalışmak, 3 büyük eksikliği uzaklaştırır; can sıkıntısını, kötü alışkanlıkları ve yoksulluğu...