

اثرات بیماری غیر تیروئید و داروها روی تستهای کارکرد تیروئید

مؤلف: رالف کاوالری

ترجمه: دکتر محمدتقی همتی

انسانها بیانگر اثر ناخوشی غیر تیروئیدی روی میزان mRNA رپتورهای هورمون تیروئید در گلبولهای سفید و کبد است. معهذا این فصل روی تستهای کارکرد تیروئید که عموماً بکار می‌روند متمرکز است و اطلاعات ارائه شده تا حدود زیادی به مطالعات روی انسانها محدود می‌باشد.

در جهت پرهیز از توضیحات اضافی در مورد تفاوت‌های روش شناختی در بین تستهای مختلف کارکرد تیروئید موارد زیر در نظر گرفته می‌شود: ۱- اندازه‌گیری هورمون آزاد تیروئید سرم (تیروکسین [T₃, T₄]) با بکارگیری مناسب‌ترین روشها یعنی دیالیز تعادلی، اولترافیلتراسیون و یا پیک روشی که با سایر روشها ارتباط نزدیکی داشته باشد، بویژه در بیماران با ناخوشی غیرتیروئیدی صورت می‌گیرد. ۲- اندازه‌گیری هورمون محرکه تیروئید (TSH) با بکارگیری روشی دقیق که قادر به افتراق بین بیماران هیپرتیروئید و افراد طبیعی باشد انجام می‌شود.

وضعیت‌های کاهش T₃

شایعترین یافته در بیماران ناخوشی غیر تیروئیدی کاهش غلظت T₃ سرم می‌باشد. این حالت در تمام انواع ناخوشی حاد و مزمن سیستماتیک، افراد طبیعی طی

تشخیص کارکرد بد تیروئید در بیماران با ناخوشی غیر تیروئید (NTI) اغلب مشکل است، زیرا بسیاری از نظاهرات بالینی بیماری تیروئید غیر اختصاصی بوده و بوسیله نشانه‌های سیستماتیک ناخوشی‌های غیر تیروئیدی مغشوش می‌گردد. حتی ۴۰ تا ۷۰ درصد بیماران بستری شده با ناخوشی غیر تیروئیدی اختلالاتی را در پیک با تعداد بیشتری از تستهای عملکرد تیروئید نشان می‌دهند (سندرم ناخوشی پرتیروئید)^۲. از طرف دیگر شیوع واقعی هیپوتیروئیدی یا هیپرتیروئیدی در بیماران با ناخوشی غیرتیروئیدی در جمعیت یک بیمارستان عمومی کمتر از ۱ درصد است. بنابراین ارزش پیش‌بینی کننده مثبت یک تست غیر طبیعی بالا نیست. روشن است برای یک پزشک مهم است بداند که در یک بیمار مظنون به اختلال کارکرد تیروئید چه تستهایی را باید درخواست کند و اینکه چطور این تستها بوسیله بیماری غیرتیروئیدی و داروها تحت تاثیر قرار می‌گیرند، تا بتواند نتایج را بصورت صحیحی ارزیابی کند. ناخوشی غیر تیروئیدی و محرومیت کالری اثراتی فراسوی آنچه که بوسیله تستهای معمول کارکرد تیروئید مشخص می‌شود روی فیزیولوژی تیروئید دارند. برای مثال تغییراتی در محتوای کبدی رسپتور هسته‌ای تری‌یدوتیروئین (T₃) در حیوانات در طی گرسنگی مشخص شده است. و مطالعات اخیر در

- 1) Non thyroid illness
- 2) euthyroid sick syndrome

در سرم است. (گلوبولین متصل کننده تهرکتسین [TBG] علاوه بر T4 متصل کننده عمده T3 نیز می باشد). شاید در نیمی از بیماران با کاهش T3 کلی بعلت ناخوشی مزمن و درصد کمتری با ناخوشی حاد، کاهش در غلظت TBG یا جاذبه آن برای اکثریت کاهش سطح T3 کلی محسوب می شود. البته اتصال سرمی تغییر یافته T3 نمی تواند کاهش T3 آزاد که ناشی از اختلال تبدیل T4 به T3 است را توضیح دهد. T3 معکوس (rT3) یک ایزومر غیر فعال T3 می باشد و بوسیله برداشتن یک پد از حلقه داخلی یعنی α -دایینه شدن که یک مسیر جایگزین در متابولیسم T4 است تولید می گردد. T3 معکوس اندکی مستقیما از تیروئید ترشح می شود. آنزیمی که واکنش T4 به T3 معکوس را کاتالیز می کند در بسیاری از بافتها از جمله کبد وجود دارد. برداشتن (مصرف) T3 معکوس با برداشت یک γ حلقه خارجی یعنی α -دایینه شدن بوسیله همان آنزیمی که T4 را به T3 تبدیل می کند صورت می پذیرد. اکثریت اما نه تمام بیماران با کاهش T3 مزبوظ به ناخوشی غیرتیروئیدی افزایش غلظت T3 معکوس را در سرم نشان می دهند. سطح T3 معکوس در خون بوسیله تعادل بین تولید آن از T4 و برداشت آن تعیین می شود. مکانیسم افزایش T3 معکوس سرم در ناخوشی غیرتیروئیدی و در حالت ناشتا و گرسنگی کاهش برداشت و کاهش دایینه شدن T3 معکوس می باشد، و سرعت تولید T3 معکوس از T4 معمولا طبیعی است.

حالات کاهش T4 - کاهش T3

بیمارانی که در اثر ناخوشی غیرتیروئیدی شدیداً بیمار هستند اغلب کاهش در T4 و T3 توتال سرم نشان می دهند. ۳۰ تا ۵۰ درصد از بیمارانی که در واحدهای مراقبت شدید پزشکی (I.C.U) قرار دارند این کاهش ها

گرسنگی، بدنیاال آسیب یا جراحی عمده و در موارد نادر ناهنجاریهای مادرزادی در پروتئین های سرمی اتصال دهنده هورمون تیروئید اتفاق می افتد. شدت ناخوشی با ارجحیت بیشتری از ماهیت آن تعیین کننده شیوع و شدت این ناهنجاریهای آزمایشگاهی می باشد. مطالعات کینتیک در انسانها نشان داده که برداشت T3 در ناخوشی غیرتیروئیدی یا حالت ناشتا و گرسنگی تحت تاثیر قرار نمی گیرد، در حالیکه در این موارد کاهش تولید T3 از T4 وجود دارد. در حدود ۸۰ درصد T3 موجود در گردش خون بوسیله یک واکنش بدون γ شدن که بوسیله α -دایینه ساز کاتالیز می گردد از T4 بدست می آید. کبد بواسطه میزان بالای این آنزیم و اندازه اش عمده T3 موجود در گردش خون را در بر می گیرد. α -دایینه ساز یک آنزیم متصل به غشاء بوده که به تیول نیازمند می باشد. عدم تبدیل T4 به T3 به وسیله هر یک از مکانیسمهایی که ذکر می شود امکان پذیر است: آنزیم ممکن است غیر فعال و یا مهار شود و یا سرعتر از آنکه تولید گردد تجزیه شود. کوناکتور ضروری تیول (احتمالا گلوکاتیرین) ممکن است تخلیه شده باشد. سوسترای T4 ممکن است به آنزیم نرسد. شواهد تجربی برای هر یک از این مکانیسم ها در حالت ناشتا و گرسنگی و در سایر حالات (مانند دیابت آزمایشی) در حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد. مشخص نیست که کاهش غلظت آنزیم، مهار آنزیم، یا تخلیه کوناکتور تیول تا چه حدی برای نقائص موجود در انسانها با ناخوشی غیرتیروئیدی ضروری است. این عقیده که کاهش برداشت T4 بوسیله کبد نقشی را بعهده داشته باشد غیر محتمل بنظر می رسد زیرا در متابولیسم T4 ورود هورمون بداخل کبد یک مرحله محدود به سرعت نمی باشد، و در اکثر بیماران با حالت کاهش T3 ناخوشی غیرتیروئیدی، غلظت T4 آزاد در پلاسما طبیعی است. یک دلیل دیگر برای کاهش در غلظت T3 کلی سرم، اتصال کم هورمون

می باشد. TSH مختصری بالا، طبیعی یا پائین جای سوال باقی می گذارد. طوری که ممکن است فردی با هیپرتیروئیدی مرکزی (هیپوفیز یا هیپوتالامیک) یا سطح TSH پائین بعلت درمان با دوپامین یا کورتیکواستروئید در یک بیمار با هیپرتیروئیدی اولیه برخورد کند.

وضعتهای افزایش T4

در درصد کمی از افراد ناخوش غلظت T4 کلی و آزاد در طی مرحله حاد ناخوشی افزایش یافته است. درصد قابل توجهی از بیمارانی که برای ناخوشی حاد و عمده روانی بستری می شوند دارای این یافته هستند.

موارد هورمون تیروئید در وضعتهای بالینی خاص محدودیت کالری و گرسنگی

کمبود تغذیه‌ای کوتاه مدت در ناخوشی حاد سیستیک تا حدودی نقشی بعهدہ دارد. در افراد طبیعی گرسنگی کامل طی ۲۴ ساعت باعث کاهش قابل توجه T3 سرم (کلی و آزاد) می گردد. T4 کلی و آزاد تغییری نمی کند. تغییر در T3 ناشی از انسداد در ۶- دایدینه شدن T4 (بطور اولیه در کبد) می باشد. اطلاعات مربوط به حیوانات آزمایشگاهی نشان داده که در مرحله اولیه گرسنگی کاهش میزان تیول‌ها در داخل کبد الزامی است، در ضمن گرسنگی طولانی مدت باعث ۶- دایدیناز کبدی هم می شود. کاهش برداشت کبدی T4 هم مطرح شده است، اما بنظر می رسد که نقش مهمی را بعهدہ داشته باشد. تجویز T4 نمی تواند سطح T3 سرم را به حد نرمال برساند. میزان T3 معکوس در طی گرسنگی بعلت کاهش میزان جابجائی یا برداشت این متابولیت T4 افزایش یافته است (در واقع ۶- دایدینه شدن مختل شده است). تغذیه مجدد خصوصا با کریپهیدرات تغییرات T3 و T4 را بسرعت معکوس می نماید. ۵۰ گرم

را نشان می دهند. هر چه وضعیت بالینی بحرانی تر باشد کاهش سطح هورمون تیروئید در سرم بیشتر می باشد. برخی از پژوهشگران ارتباط مستقیمی بین درجه کاهش T4 سرم و درصد مرگ و میر یافته اند. (البته یک ارتباط لزوماً به معنی رابطه علت و معلولی نیست). در هر حال تجویز T4 در مقادیر جایگزین شونده به بیماران شدیداً ناخوش با کاهش T4 و T3 در ناخوشی غیرتیروئیدی، امکان زنده ماندن را بهبود نمی بخشد.

غلظت کلی T4 اغلب بیشتر از T4 آزاد کاهش می یابد. در واقع در اکثریت این بیماران T4 آزاد سرم طبیعی است. بنابراین در این موارد باید مشکلی در اتصال T4 یعنی کاهش غلظت گلوبولین متصل کننده تیروکسین (TBG) یا جاذبه آن و یا هر دو آنها وجود داشته باشد. در برخی بیماران غلظت TBG کاهش یافته و در سایرین کاهش در جاذبه اتصال این پروتئین بعلت یک تغییر ساختاری و یا یک مهارکننده اتصال در گردش خون وجود دارد. (در حالات مختلف همانطور که بعداً شرح داده می شود مکانیزم متفاوت است). دلیلی برای یک مهار کننده اتصال T4 در گردش خون مطرح شده است. اما ماهیت مهارکننده فرض شده مسجل نشده است. در واقع گروهی هم نتوانسته اند وجود آنرا در ناخوشی غیرتیروئیدی ثابت کنند.

مشکل عمده، تشخیص افتراقی کاهش T4 کلی سرم، بعلت ناخوشی غیر تیروئیدی در بیماران شدیداً ناخوش از بیماران با هیپوتیروئیدی واقعی می باشد. البته غلظت طبیعی T3 آزاد با این فرض که با روش مناسبی اندازه گیری شده باشد شاهدهی قوی بر علیه هیپوتیروئیدی می باشد. هنگامی که T4 آزاد پائین یا در حد مرز است TSH سرم اندازه گیری می شود. اگر TSH بوضوح بالا باشد یعنی بالای $20 \mu\text{u/l}$ ، بویژه در حضور غلظت پائین T4 آزاد نشان دهنده نارسایی اولیه تیروئید

می‌یابد. (پائین‌ترین میزان T3 در مراحل نهایی سیروز دیده می‌شود) در بسیاری از موارد سیروز اتصال T4 به TBG و لذا T4 کلی پائین است.

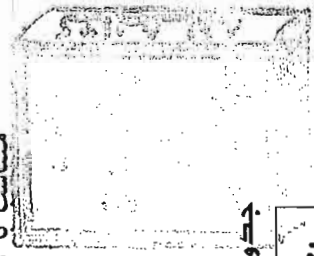
مکانیسم‌های کاهش اتصال T4 در پلاسما پیچیده است. اول آنکه کبد محل تولید TBG است طوری که این پروتئین در یک کاهش عمومی پروتئینهای پلاسما که در کبد ساخته می‌شوند شرکت دارد. دوم آنکه TBG بطور طبیعی بدنیاال برداشت بقایای اسیدسیالیک بوسیله کبد برداشته می‌شود. بیماری هپاتوسلولار باعث ساخته شدن TBG که بصورت ناقص اسیدسیالیک را از دست داده می‌گردد (TBG آهسته) که با جاذبه کمتری نسبت به TBG طبیعی با T4 متصل می‌گردد. سوم آنکه شواهدی مبنی بر وجود مهارکننده‌های اتصال T4 به TBG در بیماری کبدی علاوه بر سایر انواع ناخوشی غیرتیروئیدی ارائه شده است. هر چند اهمیت کمی و ماهیت چنین مهارکننده‌هایی هنوز مورد بحث است.

گلکوکورتیزان از این تغییرات جلوگیری می‌کند.

در انسانها سطح پایه TSH در سرم طی گرسنگی کاهش می‌یابد و پاسخ TSH به هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) مسدود شده است. مکانیسم فیدبک هیپوفیز در طی محدودیت کالری بطور وضوح دویاره برقرار می‌گردد. بعلاوه محتوای کبدی رسپتور هسته‌ای T3 کاهش یافته است. در مجموع تغییرات در متابولیسم و عمل هورمون تیروئید الگویی را بوجود می‌آورد تا سطح متابولیک هورمون تیروئید را احتمالا در جهت حفظ پروتئین و ذخائر سوخت بدن کاهش دهد.

بیماری کبدی

ابنورمالیهای مختلفی در اندکس‌های هورمون تیروئید، بسته به نوع و شدت بیماری کبدی دیده می‌شود. در بیماری الکلیک مزمن کبد، T3 سرم متناسب با شدت اختلال فعالیت سلولی کبد کاهش



جدول ۱: فعالیت تیروئید در ناخوشی غیرتیروئیدی

وضعیت	T4 کلی	T4 آزاد	T3 کلی	STSH
ناخوشی طی (حاد یا مزمن) یا جراحی عمده	N یا ↑ یا ↓	N	↓ یا ↓↓	N
زیرگروه با افزایش موقت T4	↑	↑ یا N	↓ یا N	N
زیرگروه با T4 پایین	↓	↓ یا N	↓ یا ↓↓	N
طی بهبود	N	N	N	↑ یا N
ناخوشی حاد روانی	↑ یا N	↑ یا N	N	N

اختصاصات : N = طبیعی، STSH = اندازه‌گیری حساس TSH

↑ = افزایش، ↓ = کاهش، ↓↓ = کاهش شدید

نشده‌اند تولید T3 و T3 معکوس کاهش یافته است. کلیرانس T3 معکوس بیش از تولید آن کاهش یافته چندان که T3 معکوس سرم بالا بوده است. هنگامی که با انسولین و رژیم درمانی قند خون کنترل شود اینورمالیها (T3 پائین و T3 معکوس بالا) برگشت می‌کند. در افراد دیابتی کنترل نشده تنظیم ترشح TSH تحت تأثیر قرار می‌گیرد. در کتواسیدوز دیابتی به رغم سطح پائین T3 در گردش خون، پاسخ به TRH بصورت غیر طبیعی مسدود شده است.

غلظت کلی T4 ممکن است پائین باشد اما اغلب طبیعی است، T4 آزاد تقریباً همیشه طبیعی است. هنگامی که در یک بیمار با دیابت خوب کنترل نشده، هیپرتیروئیدی هم وجود داشته باشد، مثلاً بیمار کتواسیدوز دیابتی داشته باشد T4 و T3 کامل و حتی آزاد می‌تواند بصورت نامتناسبی طبیعی باشد که در این مورد تشخیص مشکل خواهد بود. TSH پایهٔ سرکوب شدهٔ سرم و یا یک پاسخ مطلقاً یکنواخت به TRH از تشخیص حمایت می‌کند. در موارد اندکی از این حالت که شرح داده شده به دنبال درمان دیابت، هورمونهای تیروئید در سرم تا حد هیپرتیروئیدی بالا می‌روند و تشخیص روشن می‌گردد.

همراهی دیابت (نوع ۱) و هیپرتیروئیدی اولیه بیش از آنچه که به شانس تنها نسبت داده شود، رخ می‌دهد و به یک فرایند خودایمنی نسبت داده شده است. در یک سری، شیوع هیپرتیروئیدی در بین بچه‌های مبتلا به دیابت ۳:۵ درصد بوده است. تست روتین برای هیپرتیروئیدی اولیه در افراد دیابتی با هر گروه سنی احتمالاً مناسب است.

افزایش T4 کلی سرم بعلت بالا رفتن غلظت TBG در برخی اشکال بیماری کبدی یعنی هپاتیت حاد مزمن و سیروز اولیه صفراوی (تقریباً ۵۰ درصد موارد بر طبق Schussler (اسکالسر)، و با شیوع کمتری در برخی موارد هپاتیت ویروسی در مرحله حاد و در پوزیتری حاد متناوب دیده می‌شود. در این موارد مشخص نیست که چرا تولید و رهائی TBG از کبد افزایش یافته و یا اینکه برداشت آن مختل شده است. T4 آزاد در این بیماران طبیعی است مگر آنکه آنها هیپرتیروئید باشند.

برخی موارد هپاتیت حاد الکلی افزایش موقتی در T4 کلی و آزاد پیدا می‌کنند. روشن است که افزایش اتصال T4 به TBG نمی‌تواند پاسخگوی این حالت باشد. می‌توان انتشار حاد مجدد T4 به خارج از کبد و بداخل گردش خون را در این موارد فرض کرد. اما مدارک مسلمی برای این مکانیسم در چنین بیمارانی وجود ندارد. با این وجود افزایش T4 آزاد یک مشکل تشخیصی در رد کردن هیپرتیروئیدی بوجود می‌آورد. اگر TSH سرم (با اندازه‌گیری حساس) طبیعی باشد. تشخیص هیپرتیروئیدی منتفی می‌گردد. پائین بودن غلظت T3 سرم شاهده بر علیه تیروتوکسیکوز است، اما غلظت طبیعی T3 کلی نمی‌تواند این تشخیص را رد کند. چنانکه بیمارانی با هیپرتیروئیدی و بیماری شدید کبدی همراه با هم گزارش شده‌اند.

دیابت قندی

اشکال نوعی سایر انواع ناخوشی غیرتیروئیدی (T3 پائین، T3 معکوس بالا) در بیماران دیابتی که خوب کنترل نشده‌اند مکرراً دیده می‌شود. مطالعات کینتیک دنباله‌دار در بیماران دیابتی نه تنها اختلال تبدیل به T4 به T3 بلکه مهار عمومی واپدینه شدن T4 را نشان داده است، یعنی در بیماران دیابتی که خوب کنترل

وضعیت کاهش T3 بوسیله همودیالیز اصلاح نمی شود

اما با پیوند کلیه اصلاح می گردد. در اورمی T4 آزاد معمولاً طبیعی است اما به علت فعالیت پائین اتصال دهنده TBG برای تیروکسین، T4 کلی اغلب پائین است. این حالت ممکن است ناشی از کاهش غلظت TBG و یا تغییر جاذبه اتصال آن باشد. (که بنوبه خود بوسیله مهار کننده های گردش و یا یک تغییر ساختاری در پروتئین ایجاد می شود) تجویز هیالین (در دیالیز خونی) باعث افزایش کاذب T4 آزاد می گردد (به قسمت داروها نگاه کنید)

سطح TSH پایه طبیعی است و با اندکی افزایش یافته است. پاسخ TSH به TRH در بیماران با نارسایی کلیه بطور شایعی مسدود شده است. اساس پاتوفیزیولوژیک پاسخ تغییر یافته تیروتروپ به TRH تجویز شده نامشخص است.

عقوفت:

اهمیت تغییرات در تستهای فعالیت تیروئید با شدت عفونت مرتبط است در سپسیس شدید ترشح TSH بصورت حاد سرکوب می شود و برون ده T4 از تیروئید بطور ثانویه کاهش می یابد. کاهش پالایش T4 (عمدتاً بعلت بلوک بدون ید شدن) کاهش ترشح آن را متعادل می کند. سایر اثرات شامل کاهش فعالیت اتصال TBG و اختلال در تبدیل T4 به T3 و در برداشت T3 معکوس می باشد. این مشکلات متعدد در اقتصاد هورمون تیروئید باعث کاهش TSH پایه، کاهش T4 کلی سرم با T4 آزاد طبیعی یا اندکی بالا، کاهش T3 کلی آزاد و اغلب افزایش T3 معکوس می گردد. به نظر می رسد که پاسخ TSH به TRH طبیعی باشد که بیانگر کاهش حاد در TSH پایه بعلت تضعیف TRH اندوزن می باشد بنظر می رسد برخی از تغییرات ذکر شده تا حدودی ناشی از

بیماری کلیوی

سندرم نفروتیک – سندرم نفروتیک از چند طریق روی تست های کارکرد تیروئید اثر می گذارد، هنگامی که دفع ادراری پروتئین های پلاسما (از جمله TBG) شدید باشد، توانائی کبد برای جبران محدود است و غلظت TBG سرم کاهش می یابد . متعاقباً سطح T4 و T3 توتال کاهش می یابد. اگر این تنها اینور مالی بود، T3 و T4 آزاد طبیعی باقی می ماند. گرچه مطالعات درباره اشخاص نفروتیک نشان داده که دایبینه شدن T4 هم مختل شده است و در نتیجه غلظت T3 آزاد هم کاهش می یابد، درمان با گلوکوکورتیکوئیدها در حالت T3 پائین دخالت دارد.

گاوین و همکاران متوجه شدند که از بیماران نفروتیک که دفع پروتئینی کمتر از ۲۰ گرم در روز دارند غلظت TBG پلاسما طبیعی است اما جاذبه پائین و غیر طبیعی TBG برای T4 بیانگر یک نقص ساختاری و یا وجود مهار کننده های اتصال در گردش خود می باشد.

نارسائی مزمن کلیه

اینورمالیهای متعددی اغلب در بیماران مبتلا به نارسائی مزمن کلیه یافت می شود که شامل جذب ید بوسیله تیروئید، سطح هورمون تیروئید در گردش خون، متابولیسم محیطی T4 و تنظیم ترشح TSH می باشد. همانند سایر انواع ناختومی غیرتیروئیدی سطح پائین T3 بطور تی پیک دیده می شود و غلظت کلی T3 بعلت کاهش اتصال به TBG بیش از T3 آزاد تحت تاثیر قرار می گیرد. در نارسائی مزمن کلیه غلظت T3 معکوس بر خلاف سایر ناختومی های غیرتیروئیدی به علت انتشار آن به خارج فضای عروقی و به داخل محفظ سلولی افزایش نمی یابد.

تشعح درمانی به سر و گردن اگر محدوده آن تیروئید را هم در برگیرد، با شیوع بالای هیپوتیروئیدی همراه بوده و اگر لنفانژیوگرافی (با بکار بردن ماده حاجب حاوی ید) برای مرحله بندی لنفوم یا سایر بدخیمیها انجام شود شیوع آن بالاتر هم خواهد بود.

بعلت این عارضه که البته ناپیوسته به اینورمالیهای همراه سندرم پوتیروئید- بیمار است، وضع چنین بیماریانی باید پیگیری شده و با اندازه گیری مرتب T4 آزاد و TSH سرم بررسی گردد.

اختلالات روانی

تنظیم غیر طبیعی ترشح TSH آنچنان که با یک پاسخ مسدود به TRH مشخص می شود مکررا در بیمارانی با افسردگی عمده رخ می دهد. در اکثر این بیماران T3 و T4 آزاد سرم افزایش نیافته است زیرا احتمالا ناهنجاری در کنترل TSH، جنبه مرکزی دارد. هر چند یک تست غیر طبیعی تحریک TRH برای هیچ نوع از ناهنجاری های روانی اختصاصی نیست. و همیشه باید با دقت تفسیر گردد. زیرا حدود طبیعی پاسخهای TSH گسترده است و بوسیله سازه های سن، جنس و برخی داروها تحت تاثیر قرار می گیرد.

سایر انواع موارد غیر طبیعی در تست های فعالیت تیروئید در بیمارانی که در واحدهای روانزشکی حاد با تشخیصهای اسکیزوفرنی، اختلالات عاطفی عمده، پسیکوزهای فانکشنال و دارونی (مانند فنیل سیکلیدین و آمفتامین ها) بستری شده اند دیده می شود. در یک سری بزرگ، ۳۳ درصد بیماران افزایش سطح T4 کلی و ۱۸ درصد اندکس T4 آزاد بالایی داشته اند، گرچه سطح T3 کلی و آزاد افزایش نیافته بود و سطح TSH پایه طبیعی در برخی از این موارد پاسخ مسدود TSH به TRH نشان داده شده اما ارتباطی با یک T4 آزاد بالا وجود نداشته

محرومیت کالری است که اغلب با عفونتهای شدید وجود دارد. میزان TSH طی دوران بهبودی از یک ناخوشی سبتیک بطور موقت به میزانی بالاتر از حد طبیعی می رسد (تا $3.0 \mu\text{u/l}$) و بدنبال آن T4 و T3 تدریجا به حد طبیعی برمی گردند.

یک مطالعه که اخیرا روی بیماران با سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) صورت گرفته تا حدودی نشان دهنده الگوی غیرطبیعی تغییرات در اندکس های هورمون تیروئید می باشد. بجز در بیماران شدیدا ناخوش T3 و T4 سرم طبیعی باقی می ماند و در این گروه سطح پائین T3 با درصد مرگ و میر بالا همراه است. غلظت T3 معکوس افزایش نیافته و ترجیحا طبیعی یا پائین تر از حد طبیعی می باشد.

بیماری بدخیم

مطالعات اولیه روی بیماران با سرطان پستان مطرح کننده ارتباط آن با افزایش TSH بود، اما مطالعات کنترل شده دقیق اخیر هیچ ارتباط مهمی بین اینورمالیهای فعالیت تیروئید و سرطان پستان نشان نداده است. تغییرات تستهای فعالیت تیروئید در بیماران با بدخیمی پیشرفته، منعکس کننده شدت ناخوشی سیستمیک، وضعیت تغذیه ای و درمان است. شایعترین شکل تغییرات، T3 پائین، T4 آزاد طبیعی و TSH طبیعی یا پائین است. دو یافته ویژه دربارہ تومور بدون ارزش است: ۱- در بیماران مبتلا به کارسینوم هیپوتوسلولاژ احتمالا بعلت افزایش تولید بوسیله تومور غلظت TBG سرم افزایش یافته است ۲- کوریوکارسینوم و مولهای هیدراتیونوم گاهی اوقات مقادیر زیادی گزردانه تروپین کوریونیک انسانی تولید می کنند که فعالیت تحریکی روی تیروئید دارد و می تواند هیپرتیروئیدی بالینی ایجاد کند که بعد از برداشتن تومور برطرف می شود.

در هر صورت ساده‌ترین راه برای رد تیروتوکسیکوز در بیماران با افزایش T4 آزاد اندازه‌گیری TSH سرم و اندکس T3 آزاد است. بطور جایگزین می‌توان اندکس T4 آزاد را هفته‌ای یکبار اندازه‌گیری نمود.

حالات منفرقه

انفارکتوس حاد قلبی، جراحی عمده و تروما از جمله سوختگی باعث ایجاد شکل‌های آشناتر تغییرات در تستهای عمل تیروئید می‌گردد: کاهش T3 سرم که طی ۱ تا ۳ روز به نقطه اول خودش می‌رسد، و افزایش متقابل در سطح T3 معکوس و بدنیاال آن افزایش موقت در TSH سرم و طبیعی شدن T3 و T3 معکوس سرم در طی مرحله بهبودی دیده می‌شود. T4 کلی در تمام مواقع در حدود طبیعی حفظ می‌گردد اما ممکن است افزایش موقتی طی مرحله حاد در T4 آزاد ایجاد شود. این تغییرات در جدول ۱ آورده شده است .

است. افزایش تیروکسین خون نوعا موقت است و معمولا طی دو هفته بعد از پذیرش خودبخود به حد طبیعی باز می‌گردد. بجز در مورد سوء استفاده از آمتامین، مکائسیم افزایش انتخابی در غلظت T4 سیرکلان دانسته نشده است. از آنجا که هورمون محرکه تیروئید بالا نرفته است. ازدیاد ترشح T4 از تیروئید محتمل نمی‌باشد. اگر چه اطلاعات کینتیک وجود ندارد، بلوک حاد پالایش T4 محتمل بنظر نمی‌رسد زیرا سطح T3 سرم کاهش نیافته است. مطمئن‌ترین توضیح در این مورد انتشار حاد T4 بخارج بافتها بریزه کبد است که در انسانهای طبیعی تنها حاوی یک سوم کل منبع ذخیره T4 در خارج تیروئید می‌باشد. می‌توان انتظار داشت با توجه به اینکه T4 آزاد بالا، بطور موقت TSH را پائین آورده و بطور ثانویه ترشح T4 را کاهش می‌دهد، تنظیم مجدد باید سریعتر از ۱ تا ۲ هفته که بطور معمول برای طبیعی شدن T4 سرم لازم است انجام گیرد. در این بیماران ممکن است یک مقاومت موقت تیروتروپ هیپوفیزی به T4 وجود داشته باشد.

جدول ۲: اثرات داروها روی تستهای فعالیت تیروئید

دارو	T ₄ کلی	T ₄ آزاد	T ₃ کلی	T ₄ آزاد	STSH
پروپرانولول کمتر از ۳۲۰ mg/d	طبیعی	طبیعی	طبیعی یا کاهش	طبیعی	طبیعی
پروپرانولول بیش از ۳۲۰ mg/d	طبیعی یا افزایش	طبیعی یا افزایش	طبیعی یا کاهش	طبیعی یا افزایش	طبیعی
آمیودارون	طبیعی یا افزایش	طبیعی یا افزایش	طبیعی یا کاهش	طبیعی یا افزایش	طبیعی
فنی توتین، کارامازپین	کاهش	کاهش	طبیعی یا کاهش	کاهش	طبیعی
گلوکوکورتیکوئیدها	کاهش	طبیعی	کاهش	طبیعی	طبیعی یا کاهش
دیپامین	طبیعی یا کاهش	طبیعی یا کاهش	طبیعی	طبیعی یا کاهش	کاهش
فورسماید	طبیعی	افزایش	طبیعی	افزایش	طبیعی

احتصارات : STSH = اندازه‌گیری حساس TSH

تغییر متضادی را در TBG سرم ایجاد می کنند. اگر چه تاموکسیفن بعنوان يك انتاگونیست استروژن بکار می رود اما بر طبق گزارشات باعث افزایش سطح TBG می گردد. عامل دیگر ضد سرطان ال - اسپارازیناز باعث پائین آمدن غلظت TBG می گردد.

دو دارویی که بطور شایعی بکار می روند اتصال T4 به پروتئین های انتقال دهنده اش را بصورت برگشت پذیر مهار می کنند. فورساید تنها هنگامی که در گردش خون وجود داشته باشد T4 را از TBG جابجا کرده باعث کاهش حاد T4 کلی (یعنی T4 متصل) و افزایش T4 آزاد می گردد. دوزهای تکراری این دیورتیک برای برخی موارد فعالیت مشهور به مهار کننده اتصال T4 در بیماران شدیداً ناخوش با بیماری غیر تیروئیدی محسوب می گردد.

سالیسیلاتها بصورت حاد T4 را از پروتئین های اتصال دهنده اش جابجا می کنند. اثرات آن روی T4 کلی و آزاد اندک است ولی با مقادیر بیش از $3/8g/d$ می تواند قابل توجه باشد. اثرات کمتر اما متغیر سایر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی هم گزارش شده است .

تأثیر فنی توئین (دیلاتنن) روی اقتصاد هورمون تیروئید پیچیده است. مهار حاد اتصال T4 به TBG تنها در غلظتهای بالا یعنی بیشتر از حدود درمانی دارو ثابت شده است. اثر مهمتر القاء آهسته (طی روزها یا هفته ها) اتصال کبدی و متابولیسم T4 احتمالاً با افزایش تبدیل آن به T3 می باشد. بعلاوه مهار ترشح TSH بوسیله فنی توئین در انسانها ثابت گردیده است. نتیجه خالص این اعمال کاهش آهسته T4 کلی و آزاد سرم (حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد) T3 آزاد و کلی طبیعی و طبیعی ماندن TSH خواهد بود. برخی نویسندگان کاهش تدریجی T3 سرم را با استفاده طولانی مدت دارو گزارش کرده اند. اثرات کاربامازپین از نظر کیفی مشابه

اثرات داروهای روی تستهای فعالیت تیروئید

بسیاری از عوامل دارویی نتایج تستهای فعالیت تیروئید را از طریق زیر تحت تاثیر قرار می دهند: ۱- با عمل روی غده تیروئید جهت اختلال تولید یا ترشح هورمون (مانند متی مازول، پروپیل تیوراسیل، پدید) ۲- با تغییر انتشار محیطی و متابولیسم هورمونها، ۳- با تحت تاثیر قرار دادن ترشح TSH از هیپوفیز. این توضیحات روی داروها در دو دسته متمرکز است (جدول ۲) البته هرگونه تقسیم بندی مصنوعی است زیرا بسیاری از عوامل يك جنبه فیزیولوژی هورمون تیروئید را بیشتر تحت تاثیر قرار می دهند این موضوع قبلاً مورد بررسی قرار گرفته است .

گلوکوکورتیکوئیدها، بویژه در دوزهای استرس بطور حاد ترشح TSH را مهار کرده، غلظت TBG سرم را کاهش داده و تبدیل T4 به T3 را مختل می کند. اثرات خالص این اعمال موجب کاهش غلظت T4 توتال و کاهش اندک T4 آزاد، T3 پائین و یا بسیار پائین و TSH پائین است. در بیماری که هیپوتیروئیدی اولیه دارد، TSH ممکن است تا حدود طبیعی تنزل پیدا کند(بادوپامین مقایسه کنید)

تزریق دوپامین باعث سرکوب حاد ترشح TSH و يك کاهش ثانویه در برون ده T4 از تیروئید می گردد. همانند تجویز گلوکوکورتیکوئید در بیماران با هیپوتیروئیدی اولیه ممکن است اغتشاش در تشخیص رخ دهد. برخی تجویز ال - تیروکسین را با مقادیر جایگزین به تمام بیماران شدیداً ناخوش که دوپامین دریافت می کنند توصیه کرده اند. اندروژنها از جمله استروئیدهای انابولیک، غلظت TBG را در خون کاهش داده و به این وسیله غلظت T4 و T3 کلی را پائین می آورند اما سطح هورمونهای آزاد را تحت تاثیر قرار نمی دهند. استروژنها

هیپرتیروئیدی اولیه خفیف در برخی بیماران ایجاد می‌گردد. (با T4 آزاد پائین و TSH بالا).

خلاصه

ناخوشی غیرتیروئیدی و محرومیت کالری که اغلب با ناخوشیهای سیستماتیک همراه است اثرات عمیقی که کاملاً شناخته نشده‌اند روی اقتصاد هورمون تیروئید دارد اساس پاتوفیزیولوژیک را برای شایعترین فرم تغییرات در تستهای متداول فعالیت تیروئید که عبارت از: کاهش غلظت T3 سرم، T4 کلی طبیعی و یا در بیماران شدیداً ناخوش اندکی پائین و غلظت طبیعی T4 آزاد می‌باشد شرح داده‌ام.

تغییر دیگر که شیوع کتری دارد (T4 کلی و آزاد بالا با T3 طبیعی در سرم) بطور موقت در بیماران روانی یا داخلی با ناخوشی حاد دیده می‌شود. امروزه این امکان وجود دارد که با پیشرفتهای اخیر اندازه‌گیری حساس TSH و روشهای بهتر برای T4 آزاد سرم، وضعیت متابولیک تیروئید را در اکثر این بیماران سریعتر و دقیقتر معین نموده و اکثر این بیماران وضعیت تیروئیدی مناسبی دارند. برخی داروها تصویر را مغشوش می‌کنند. مهمترین آنها دویامین و دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد که هر دو ترشح TSH از هیپوفیز را ساپرس کرده و می‌توانند یک حالت هیپوتیروئیدی مرکزی حادی ایجاد کنند. سایر داروها اثرات متعددی روی اندکس‌های هورمون تیروئید دارند (مانند آمیودارون) دانستن تمام راههایی که ناخوشی سیستمیک، گرسنگی و داروهای خاص در آن راهها تستهای فعالیت تیروئید را تحت تاثیر قرار می‌دهند، در بررسی وضعیت تیروئید بیماران با بیماری شدید غیر تیروئیدی ضروری است.

فنی‌ترین است. اثر تجویز هپارین در بالا بردن غلظت T4 آزاد سرم بعلت تولید اسیدهای چرب آزاد از تری‌گلیسیریدها تحت اثر لیپاز اندوزن در خارج بدن تقریباً بطور حتم مصنوعی است.

آمیودارون حاوی ۳۷ درصد ید است. برخی اثرات این دارو بعلت رهایی آهسته ید بوسیله متابولیسم دارو است. بعلاوه آمیودارون ۶- دیدینه شدن T4 (به T3) و T3 معکوس را مهار کرده و باعث کاهش T3 و افزایش T3 معکوس سرم می‌گردد.

بعلت آنکه متابولیسم T4 بوسیله دارو کند می‌شود سطح T4 کلی و آزاد سرم بالا رفته بصورت مزمن افزایش خفیفی پیدا می‌کند. گرچه T3 سرم چندین ماه بعد از درمان با آمیودارون به حد طبیعی برمی‌گردد. در ابتدای سیر درمان TSH پایه، ممکن است اندکی افزایش یابد اما بعداً طبیعی می‌گردد. این موارد غیر طبیعی در T4 و T3 و TSH سرم تقریباً در تمام بیمارانی که با این دارو درمان می‌شوند رخ می‌دهد. در مقابل اثرات ید زیادی موجود در آمیودارون تنها در تعداد کمی از بیماران ظاهر می‌گردد.

پرپریتولول که یک مهار کننده ضعیف ۶- داپلیناز است باعث کاهش وابسته به دوز، T3 و افزایش T3 معکوس می‌گردد. تغییر T3 بندرت به آن حد می‌رسد که در تشخیص تیروتوکسیکوز اغتشاش ایجاد کند. سه، استفاده از آمتامین احتمالاً ثانویه به افزایش ترشح TSH در اثر دارو با افزایش T4 کلی و آزاد سرم همراه است. هپارین و متادون بعلت بالا رفتن سطح TBG باعث افزایش T4 کلی سرم می‌گردند. لیتیم بدون تداخل در جذب ید و یا تولید هورمون، از رهایی هورمون از تیروئید جلوگیری می‌کند در نتیجه یک حالت