

Köpeklerde Hipotiroidizm Teşhisinde Protirelin Stimulasyon Testinin Yeri

Duygu ÇAKIROĞLU* A. Arda SANCAK** Yücel MERAL* Didem KAZANCI*

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı- Samsun, TÜRKİYE

** Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı- Dışkapı-Ankara, TÜRKİYE

Yayın Kodu: 2007/30-A

Özet

Hipotiroidizm köpeklerde sık görülen bir endokrinopatidir. Teşhiste ilk seçenek olan TSH stimulasyon testi zor ve pahalı bir testtir. Bu çalışmada klinik olarak hipotiroidi semptomları gösteren 10 köpekte TRH stimulasyon testi uygulanmıştır. Bunlardan düşük bazal TT4 değerine sahip 3 köpeğin normal TRH stimulasyonu gösterdiği, 3 köpeğin hem bazal TT4 değerlerinin hem de stimulasyon düzeyinin normal olduğu, normal bazal TT4 seviyelerine sahip dört köpeğin ise yeterli stimulasyon vermediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, TRH stimulasyon testinin, hipotiroidizm ihtimalini güvenilir şekilde ekarte ettiği, fakat TRH stimulasyon testi sonucunda yetersiz uyarımın, hipotiroidizm şüpheli olarak değerlendirilebileceğinden yola çıkılarak, TSH stimulasyon testinin hem pahalı olması, hem de bulunamaması nedeniyle, Protirelinin köpeklerdeki hipotiroidizmin ön tanısı için kullanılabilmesi kanısına varıldı.

Anahtar sözcükler: *Tiroid fonksiyonları, TRH (tirotropin-salan hormon), Protirelin, Köpek*

Place of Protirelin Stimulation Test In Canine Hypothyroidism Diagnosis

Summary

Hypothyroidism is a common endocrinopathy in dogs. The first alternative in diagnosis is TSH stimulation test, which is expensive and unavailable. In this study, TRH stimulation test was applied to 10 dogs with clinical hypothyroidism symptoms. It was observed that 3 dogs with low basal TT4 values showed normal stimulation, 3 dogs had both normal basal TT4 values and stimulation, where 4 dogs with normal basal TT4 values did not reveal normal stimulation with TRH. In conclusion, since TRH stimulation test reliably eliminates hypothyroidism, but insufficient stimulation may be evaluated as suspicious hypothyroidism, because of the expensiveness and inavailability of TSH stimulation test, Protirelin may be used as the first step in diagnosis of hypothyroidism.

Keywords: *Thyroid functions, TRH (thyrotropin-releasing hormone), Protirelin, Dog*

İletişim (Correspondence)

Phone: +90 362 3121919-6231

e-mail: duygu@omu.edu.tr

GİRİŞ

Tiroid hormonu, metabolizma, büyüme ve gelişimde önemli rol oynayan bir hormondur ¹. Tiroid hormonları, hücrel oksijen kullanımı ve sitoplazmik protein sentezini stimule etmesinin yanı sıra, metabolizmayı düzenler ve kalp hızı, kan basıncı, vücut ısısı, barsak motilitesi ve merkezi sinir sistemi aktivitesini artırır ².

Klinik olarak hastalık daha çok deri problemleri ile kendini gösterir; bilateral simetrik alopesi, mat, kuru, kılların kolayca ele geldiği ve tıraştan sonra uzamayan kıl örtüsü, değişken hiperpigmentasyon, kalınlaşmış, duyarsız, şekilsiz deri görünümü, yara iyileşmesinde gecikme, sıklıkla ortaya çıkan seboreik deri problemleri ve tekrarlayan bakteriyel piyoderma, kürk renginde değişiklikler ve seröminöz otitis eksterna ile karakterizedir ^{1,3,4}. Fare kuyruğu tabir edilen görünüm tipik bir oluşumdur. Ayrıca hastalık, klinik olarak letarji, mental durgunluk, kilo alma, nöromüsküler disfonksiyon ve reproduktif problemlerle ortaya çıkmakla birlikte, yaygın olmayan ancak dramatik olan semptomlar, miks ödem, yüzde trajik bir ifade oluşumu, şiddetli depresyon ve komadır ⁴. Bu tür klinik semptomlar görülen köpeklerde laboratuvar tanı yöntemlerine başvurulmalıdır.

Hipotiroidizm köpeklerde sık görülen bir endokrinopatidir ⁵. Ayrıca diğer hastalıklarda (nontiroidal hastalıklar veya ötiroidal hastalıklar) ve ilaç kullanımına bağlı olarak (kortikosteroidler, sülfanomidler, fenobarbital, karprofen, klomipramin) bazal Tiroksin/Serbest Tiroksin (T4/Ft4) oranı düşebildiğinden, bu oranların ölçümlerine bağlı olarak sıklıkla yanlış değerlendirilir ^{6,7}. Bu nedenle birçok ötiroid köpekte, hipotiroidizm teşhisiyle tedavi uygulanması sonucu, tiroid bezlerinin atrofisi ortaya çıkar ve dolayısıyla uzun zaman düşük seviyeler tespit edilir. Tedaviye yanıt alınamaması ve hastanın kötüye gitmesi yanlış teşhisi ortaya koyar ⁴. Ayrıca, düşük hormon düzeyi, hipotiroidizmin kaynağını belirlemede (primer, sekonder veya tersiyer) yardımcı olmamaktadır ^{1,4}.

Köpeklerde hastalığın teşhisi amacıyla Tiroid Stimüle edici Hormon (TSH) stimülasyon testi tercih edilmektedir ⁸. TSH stimülasyon testi, hipotiroidizmi belirlemede en iyi metottur. Bununla

beraber, bu test oldukça pahalıdır ve piyasada farmakolojik ürün olarak TSH bulunmamaktadır. TSH elde edilmesi zor ve pahalı bir hormon olmasının yanı sıra zaman alan bir yöntem olduğundan, Tirotropin-salan hormon (TRH) stimülasyon testi alternatif bir metot olarak kullanılabilir ^{9,10}. TRH, TSH'a göre daha kolay bulunabilir ve daha ucuzdur. İnsan hekimliğinde, tiroid fonksiyon testi (Dynamic Thyroid Function Test) olarak tirotropin salgılama hormonu (Protirelin) kullanılmaktadır ^{11,12}. TRH stimülasyon testi, TSH stimülasyon testinin yerine kullanılmakta ve genellikle Total Tiroksin (TT4)'deki değişimler ölçülmektedir.

Son yıllarda, köpeklerde tiroidizm tanısında en emin metodun tiroidal ^{99mTcO} alım ölçümü olduğu belirlenmiştir ¹³. Bu yöntem bilinen en güvenilir metot olmakla birlikte, pahalı olması ve yaygın olmaması kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Buna rağmen, hipotiroidizm açısından bakıldığında tüm diagnostik testlerin bazı limitasyonları vardır ¹⁴.

Bu çalışmada, klinik olarak hipotiroidi ön tanısı konulan 10 köpekte TRH stimülasyon testi uygulanacak ve yararlılığı incelenecektir.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada, Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı Kliniğine getirilen, özellikle kuyrukta lokal alopesi ile tiroid bezi fonksiyonu bozukluğu belirtileri gözlenen, farklı ırk ve cinsten, yaş ortalaması 8 ± 3.21 yıl olan 10 adet köpek kullanıldı *Tablo 1*.

TRH stimülasyon testi için, Sparkes ve ark.¹⁰ belirttiği şekilde, TRH-Ferring Testi (0.2 mg Protirelin, Ferring GmbH, Kiel, Almanya) kullanıldı. Protirelin verilmeden önce, serum T4 (Tiroksin) düzeyi analizi için her hastadan 2 ml antikoagülsüz kan alınarak serumları çıkartıldı. Bunu takiben IV yolla 1 dakika süresince protirelin (1µg/kg) uygulandı. Bu uygulamadan sonraki 4. saatte antikoagülsüz kan örnekleri tekrar alınarak, serum T4 (Tiroksin) düzeyleri radioimmunoassay (RIA) metodu ile ölçüldü ve köpekler için referans değer olarak belirlenen 1.5-4.5 µg/dl aralığına göre değerlendirildi ² (*Tablo 1*).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen köpeklerde klinik olarak

deri problemleri (bilateral simetrik alopesi, mat, kuru, kılların kolay koptuğu kürk yapısı, özellikle boyun ve göğüs altı bölgede hiperpigmentasyon, deri de kalınlaşma, tüy renginde değişiklik), 3, 8 ve 10 no'lu köpeklerde fare kuyruğu görünümü ve genel olarak tümünde letarji ile kilo alma semptomları gözlenmiştir.

Köpeklerin yaşları ile bazal ve TRH stimülasyonundan 4 saat sonraki total T4 değerleri *Tablo 1*'de verilmiştir.

Düşük bazal total T4 konsantrasyonuna sahip üç köpeğin (1, 3 ve 5 no'lu denekler), normal TRH stimülasyonu gösterdiği tespit edilmiştir. Bunlarda TRH stimülasyon testi sonrasında total T4 değerlerinde bazal değere oranla 1.2 katından fazla artış olduğu gözlenmiştir.

Dört köpekte (2, 7, 8 ve 10 no'lu denekler) bazal T4 değerleri normal referans aralığındayken, stimülasyon testi sonrasında 1.2 oranında bir artış olmadığı ortaya çıkmıştır.

Üç köpekte ise hem bazal T4 değerlerinin hem de stimülasyon sonrası değerlerin normal olduğu belirlenmiştir.

Tablo 1: Köpeklerin yaşları ile bazal ve TRH stimülasyonundan 4 saat sonraki total T4 değerleri.
Table 1: Ages and pre- and 4h post total T4 values of the dogs.

Köpek	Yaş (Yıl)	0. saat (bazal) TT4 (µg/dl)	4. saat TT4 (µg/dl)
1	9	0.7	1.80
2	7	2	1.80
3	6	1.33	5.24
4	10	2.62	5.44
5	4	0.96	2.16
6	9	2.4	3.60
7	14	2	2.80
8	5	1.67	2.07
9	5.5	2.10	3.30
10	4.5	2.60	3.10

İlacın kullanımı sonucunda köpeklerde belirgin bir salivasyon artışı ve ürinasyon görülmezken, 2 köpekte taşikardi gözlemlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmayla köpeklerde hipotiroidizm tanısında TRH stimülasyon testinin, bazal TT4 ölçümlerine göre çok daha fazla belirleyici olduğu ve bazal değerlere göre hipotiroid olduğu düşünülebilen bazı köpeklerin, TRH stimülasyon testinden sonra ötiroid olduğunun izlendiği saptanmıştır.

Köpeklerde hipotiroidizmin teşhisi güçtür. Çünkü çok farklı klinik semptomlara yol açar. Ayrıca bazı hastalıklarda sekonder olarak serum tiroid hormon konsantrasyonları düşer ve bundan dolayı nedenler karıştırılabilir.

Hipotiroidizm teşhisi, TRH testinin sonrasında TT4 konsantrasyonlarının referans seviyelerinin altında olmasıyla desteklenmektedir. Normal bir köpekte TRH stimülasyonunu takiben 4. saatte ölçülen T4 konsantrasyonunun, normal referans aralığındaki bazal değerlerin 1.2 katından fazla olması gerektiği bildirilmiştir¹⁰. Bu çalışmada bu kriterlere uymayan 4 köpek tespit edilmiştir. Yetarli TRH stimülasyonu gözlenmeyen bu vakalarda ilginç olan, bazal T4 değerlerinin normal referans aralığında olmasıdır, ki bu durumda bu köpekler şüpheli olarak değerlendirilirler.

Normal köpeklerin %20'si, açıklanamayan düşük T3 ve T4 değerlerine sahiptirler¹¹. Ötiroid hastalıklarda, köpeklerde TSH test cevabı ve tiroid fonksiyonu normaldir. Hastalıklar nedeniyle, bazal tiroid hormon değerleri azalmıştır. Ötiroid hastalık sendromu nedeniyle, T3 ve T4 konsantrasyonlarındaki azalma çoğunlukla hafif derecededir, bazen şiddetli de olabilir¹¹. Bu çalışmada üç köpekte (1, 3 ve 5 no'lu denekler) bazal total T4 konsantrasyonu belirlenen referans değerlerin altında olduğu halde, TRH stimülasyon testi sonrasında total T4 değerlerinde bazal değere oranla 1.2 katından fazla artış tespit edilmesi, köpeklerin hipotiroidi semptomlarına benzer bir klinik tablo çizmelerine rağmen ötiroid olduklarını ortaya koymaktadır. Bazal T4 değerlerinin düşük olması, köpeklerde %20 açıklanamayan düşük tiroid seviyelerine bağlanabilmekle birlikte, klinik semptomların varlığı nedeniyle tiroidal olmayan hastalıklarla (NTI) ilişkilendirilmesi daha doğru olacaktır.

Normal TRH stimülasyonunun, hipotiroidizmin

söz konusu olmadığını güvenilir bir şekilde ortaya koyduğu bilinmektedir ¹². Bu çalışmada da üç köpekte hem bazal T4 değerlerinin, hem de stimülasyon sonrası değerlerin normal olması veya stimülasyon sonucu referans değerlerin biraz üzerinde olması (4 no'lu köpek), hipotiroidin söz konusu olmadığına delalet eder. Bu köpeklerdeki kuyruktaki alopesi, deride yağlanma gibi semptomların diğer hormonal etkenler veya başka hastalıklardan kaynaklanması muhtemeldir.

Normal köpeklerde, TRH stimülasyonu sonrası TT4 değeri, bazal değerlerin en az 1.2 katı üzerine çıkar, fakat eğer stimülasyon öncesi değer 2 µg/dl 'nin üzerindeyse, stimülasyon sonrası değer her ne kadar beklenen artışı göstermese de köpeğin tiroid açısından normal olma ihtimali vardır ¹³. Nitekim bazal TT4 seviyesi 2 µg/dL 'den yüksek çıkan vakalar ötiroidizm olarak değerlendirilebilir ⁸. Bazen yüksek veya normal bazal konsantrasyonların, stimülasyon sonrası 1.2 kat yükselmediği bildirilmektedir ve bu durumda tiroid bezinin azami düzeyde uyarıldığı ve daha fazla tepki verme kapasitesinin olmadığı düşünülebilir ^{12,13}. Bu çalışmada dört köpekte (2, 7, 8 ve 10 no'lu denekler), bazal T4 değerleri normal referans aralığındayken, stimülasyon testi sonrasında 1.2 oranında bir artış olmadığı ortaya çıkmıştır. Önceki literatüre dayanarak, bu durum kesin bir hipotiroidi yargısını getirmemekle birlikte, bu hayvanlar hipotiroidi şüpheli olarak değerlendirilebilirler.

Protirelin kullanımıyla birlikte görülen yan etkiler arasında salivasyon, kusma, ishal, nabız artışı ve nefes nefese kalma durumu bildirilmiştir ⁸. Bu çalışmada, belirtilen yan etkilerden yalnızca iki köpekte taşikardi izlenmiş, başka bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, köpeklerde yanıltıcı bazal TT4 değerleri gözlenmiş fakat, normal TRH stimülasyonu belirlenmesi ile hipotiroidizm ihtimali ekarte edilmiştir. Düşük bazal TT4 değerlerine sahip köpeklerde TRH stimülasyon testi uygulanması, yanlış hipotiroid yargısıyla, yanlış hipotiroid tedavisi uygulamalarının önüne geçerek, iatrojenik tiroid bezi disfonksiyonu oluşturulmasını engelleyecektir.

Sonuç olarak, Protirelinin köpeklerdeki hipotiroidizmin ön tanısında kullanılabileceği ve düşük bazal TT4 seviyelerinin yanlış değerlendirilmesinin önüne geçeceği tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. **Scott DW, Miller WH, Griffin CE:** Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 319-328, Cornell Univ., Ithaca, NY. 1995.
2. **Bush BM:** The Endocrine System **In**, Chandler EA, Thompson DJ, Sutton JB, Price CJ (Eds): Canine Medicine and Therapeutics, 323-338, Blackwell Scientific Publications, USA, 1994.
3. **Feldman EC, Nelson RW:** Canine hypothyroidism. **In**, Feldman EC, Nelson RW (Eds): Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 3rd ed. 88-152, Missouri. W.B. Saunders, 2004.
4. **Larsen PR, Davies TF:** Hypothyroidism and thyroiditis. **In**, Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (Eds): Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. 423-455, Philadelphia: Saunders. 2003.
5. **Panciera DL:** Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *J Am Vet Med Assoc*, 204 (5): 761-767, 1994.
6. **Ferguson DC:** Testing for Thyroid Disease in Dogs and Cats. **In**, 56th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists (ACVP) and 40th Annual Meeting of the American Society for Veterinary Clinical Pathology (ASVCP), Boston, USA, <http://www.ivis.org/proceedings/acvp/2005/Ferguson5/chapter.asp?LA=1> Erişim Tarihi: Eylül 2007.
7. **Daminet S, Ferguson DC:** Influence of drugs on thyroid function in dogs. *J Vet Int Med*, 17, 463-472, 2003.
8. **Dixon RM:** Canine hypothyroidism. **In**, Mooney CT, Peterson ME (Eds): Manual of Canine and Feline Endocrinology. 3rd ed. 76-94, BSAVA Publications, Quedgeley, UK. 2004.
9. **Dixon RM, Reid SWJ, Mooney CT:** Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Vet Rec*, 145, 481-487, 1999.
10. **Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Wotton PR, Gleadhill A, Evans H, Walker MJ:** Assessment of dose and time responses to TRH and thyrotropin in healthy dogs. *JSAP*, 36, 245-251, 1995.
11. **Turgut K:** Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. 441-446, Bahçivanlar Basım Sanayi. 2000.
12. **Yagi K, Ohashi E, Tanabe S, Uzuka Y, Sarashina T:** Diagnostic evaluation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Vet Rec*, 146 (24): 706-707, 2000.
13. **Diaz Espineira MM, Mol JA, Peeters ME, Pollak YW, Iversen L, van Dijk JE, Rijnberk A, Kooistra HS:** Assessment of thyroid function in dogs with low plasma thyroxine concentration. *J Vet Int Med*, 21 (1): 25-32, 2007.
14. **Dixon RM, Reid SWJ, Mooney CT:** Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *JSAP*, 43, 334-340, 2002.