



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AMİODARONUN NEDEN OLDUĞU
TİROİD BOZUKLUKLARININ, TANI VE TEDAVİ
YÖNTEMLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra GÜLTEKİN

Antalya, 2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AMİODARONUN NEDEN OLDUĞU
TİROİD BOZUKLUKLARININ, TANI VE TEDAVİ
YÖNTEMLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra GÜLTEKİN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AYDEMİR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine,

Tezimi hazırlamamda büyük desteğini aldığım, tez sürecinin her aşamasında sabırla ve nezaketle ilgilenen, saygıdeğer tez hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AYDEMİR'e,

Bugünlere gelmemi sağlayan, sevgileri ve sonsuz güvenleriyle her zaman yanımda olan kıymetli annem Nagehan GÜLTEKİN'e ve kıymetli babam Mustafa GÜLTEKİN'e,

Her zaman sevgilerini ve desteklerini hissettiğim canım ablam Merve GÜLTEKİN'e ve canım kardeşim Ömer Faruk GÜLTEKİN'e,

Asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olan başta Tuğçe AKDİŞ, Ali Kaan AKIŞ, Ümmügülsüm ARGUN, Sıla DUMAN, Sümeyye SEDAY, Bilge DEMİRTAŞ, Tuğçe DİNÇEL olmak üzere tüm kıymetli arkadaşlarıma

En içten teşekkürlerimle ...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
Grafikler Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Amiodaron	1
1.2. Tiroid Hormonları	3
1.3. Amidaron ve Tiroid	3
1.3.1. İntrensek İlaç Etkileri	3
1.3.2. Tiroid Sitotoksitesisi	4
1.3.3. İyotla İlgili Mekanizmalar	4
1.4. Amiodaronun Tiroid Fonksiyon Testleri Üzerine Etkileri	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Amiodaronun Neden Olduğu Tiroid Disfonksiyonu	7
2.1.1. Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz	7
2.1.1.1. AİT’da ayırıcı tanı	9
2.1.1.2. Klinik bulgular	11
2.1.1.3. Tip 1 amiodaron ilişkili tirotoksikoz tedavisi	12
2.1.1.4. Tip 2 amiodaron ilişkili tirotoksikoz tedavisi	13
2.1.1.5. Mikst tip amiodaron ilişkili tirotoksikoz ve tedavisi	14
2.1.1.6. Şiddetli amiodaron ilişkili tirotoksikoz olgularında tedavi seçenekleri	15
2.1.2. Amiodaron İlişkili Hipotiroidi	16
2.1.2.1. Amiodaron ilişkili hipotiroidi tedavisi	17
2.2. Amiodaron Tedavisi Alan Hastaların Takibi	18
3. AMAÇ	19
4. MATERYAL VE METOD	20
4.1. Veri Analizi	21

5. BULGULAR	22
6. TARTIŞMA	42
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	52
8. ÖZET	53
9. ABSTRACT	55
10. KAYNAKLAR	57
11. EKLER	70
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AİH	Amiodaron Kaynaklı Hipotiroidizm
AİT	Amiodaron Kaynaklı Tirotoksikoz
CFDS	Renkli Akış Doppler Sonografi
DEA	Desetilamiodaron
ETA	European Thyroid Association (Avrupa Tiroid Birliği)
FT3	Serbest T3
FT4	Serbest T4
ICD	İmplant edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör
IL6	İnterlökin-6
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MIBI	2-Metoksi-İzobütil-İzonitril
RAI	Radyoiodot
RAIU	24 Saatlik RAI Alımı
rT3	Ters T3
TPO	Tiroid Peroksidaz
TR	Tiroid Reseptörü
TRAb	TSH Reseptör Antikoru
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Amiodaronun Yan Etkileri ve Görülme Sıklıkları	2
1.2. Amiodaronun Tiroid Fonksiyon Testleri Üzerine Fizyolojik Etkileri	6
2.1. Amiodaronun Neden Olduğu Tiroid Disfonksiyonunun Sınıflandırması	10
2.2. Amiodaron İlişkili Tirotoksikozda Görülen Belirti ve Bulgular	11
2.3. Amiodaron Kaynaklı Tirotoksikoz (AİT) Hastalarında Amiodaronun Kesilmesinin Avantajları ve Dezavantajları	14
5.1. Yaş, Cinsiyet ve Ek Hastalıklar	22
5.2. Amiodaron Sonrası Ötiroidi, Hipotiroidi ve Hipertiroidi	23
5.3. Nihai Tiroid Durumuna Göre Amiodaron Kullanımı Öncesi ve Tedaviden 3 Ay Sonraki TSH, ST4 ve ST3 Ölçümleri	26
5.4. Nihai Tiroid Durumuna Göre Yaş ve Cinsiyet	27
5.5. Nihai Tiroid Durumuna Göre Amiodaron Öncesi Tiroid Hastalığı ve Eşlik Eden Hastalıkları	28
5.6. Nihai Tiroid Durumuna Göre Amiodaron Öncesi Tiroid Hastalığı ve Eşlik Eden Hastalıkları	29
5.7. Nihai Tiroid Durumuna Göre Tiroid US'de ve Tiroid Doppler'de Nodül Varlığı ve Nodül Hacmi	30
5.8. Gelişen Tiroidi Türüne Göre Ortalama Yan Etki Süresi	31
5.9. Gelişen Tiroidi Türüne Göre Yan Etki Sonrası TSH, ST4 ve ST3 Ölçümleri	32
5.10. Gelişen Tiroidi Türüne Göre Amiodaron Kullanım Bilgileri	33

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
5.11. Gelişen Tiroidi Türüne Göre Spontan Remisyon	33
5.12. Gelişen Tiroid Türüne Göre Tedavinin 3. Ay ve 6. Ay TSH, ST4 ve ST3 Ölçümleri	34
5.13. Hipotiroidi Gelişen Hastaların Levotiroksin Kullanım Bilgileri	36
5.14. Hipotiroidi Gelişen Hastalarda Hipotiroidi Türüne Göre Tedavi	36
5.15. Hipertiroidi Gelişen Hastalarda Hipertiroidi Türüne Göre Tedavi	37
5.16. Hipertiroidi Gelişen Hastalarda AİT Tipine Göre Değişkenler	38
5.17. Hipertiroidi Gelişen Hastalarda AİT Tipine Göre Tedaviler	40
5.18. Hipertiroidi Gelişen Hastalarda Bazı Parametrelere İlişkin Bilgiler	41

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
5.1. Uzun Süreli Amiodaron Tedavisi Alan Hastalarda Tiroid Durumunun Tedavi Süresi ile İlişkisi	24
5.2. Gelişen Tiroidi Türüne Göre Ortalama Yan Etki Süresi	31
5.3. Gelişen Tiroidi Türüne Göre Yan Etki Sonrası TSH, ST4 ve ST3 Ölçümleri	32
5.4. Gelişen Tiroid Türüne Göre 3. Ay ve 6. Ay TSH, ST4 ve ST3 Ölçümleri	35
5.5. Hipertiroidi Gelişen Hastalarda AİT Tipleri	37

1. GİRİŞ

1.1. Amiodaron

Amiodaron, paroksizmal supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon ve ventriküler aritmilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan, iyot açısından zengin, sınıf III antiaritmik bir ilaçtır [1].

1962 yılında sentezlenen amiodaron, başlangıçta vazodilatör etkisi nedeniyle antianjinal ajan olarak kullanılmıştır. 1970'li yıllarda ise antiaritmik ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır [2]. Ani kardiyak ölümün önlenmesinde ve sinüs ritminin korunmasında güçlü bir ajan olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca, implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) tedavisinde terapötik bir adjuvan olarak ICD şoklarının sayısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Amiodaronun, ilerlemiş kalp yetmezliğinde olumlu etkileri olduğu ve akut miyokard enfarktüsü sonrasında mortaliteyi azalttığı da kanıtlanmış yararları arasındadır [3].

Amiodaron, yapısal formülü T4 hormonuna oldukça benzeyen bir benzofuran türevidir. Ağırlıkça yaklaşık %37 oranında iyot içerir. Molekülün yaklaşık %10'u günlük olarak deiyotlaştırıldığı ve ilacın günlük idame dozu 200 ila 600 mg arasında değiştiği için, her gün yaklaşık 7-21 mg iyodür vücuda salınır. Bu durum, idrarla iyodür atılımında belirgin bir artışa yol açar [4]. Optimum günlük iyot alımının 150-200 µg olduğu düşünüldüğünde, amiodaron tedavisi bu miktarın 50 ila 100 kat fazlası iyot salınımına neden olur. Ayrıca, amiodaron yağ dokusu, karaciğer, akciğer ve daha az miktarda böbrekler, kalp, iskelet kası, tiroid ve beyin gibi çeşitli dokulara dağılarak bu dokulardan yavaş yavaş salınır [5].

Büyük dağılım hacmi (66 L/kg), amiodaronun etki başlangıcının gecikmesine (2 gün ila 3 hafta) ve eliminasyon yarı ömrünün uzamasına katkıda bulunur. Amiodaronun yarı ömrü yaklaşık 40 gün iken, en önemli metaboliti olan desetilamiodaronun (DEA) yarı ömrü yaklaşık 57 gündür. Bu durum, tedavinin kesilmesinden sonra uzun süreli ilaç etkisine yol açar [6].

Amiodaron, ciddi yan etkilere sahip bir antiaritmik ajan olarak kabul edilmektedir. Yan etkilerin çoğu, dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesiyle geri döndürülebilir. Yan etkiler, hastaların yaklaşık %15'inde tedavinin ilk yılında ortaya

çıkılmaktadır. Uzun süreli tedavide ise %50'ye varan oranlarda yan etki görülmüştür. Hastaların %13-18'inde yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmektedir [3].

Kardiyovasküler yan etkiler nadirdir. İlacın etki mekanizmaları göz önüne alındığında, en sık görülen yan etki sinüs bradikardisidir. Bu durum, esas olarak yaşlı hastalarda ortaya çıkar, doza bağımlıdır ve doz azaltımına iyi yanıt verir. Amiodaron ile uzun süreli tedavinin en ciddi komplikasyonlarından biri pulmoner toksisitedir. Gastrointestinal yan etkiler ise çoğunlukla bulantı, iştahsızlık (anoreksi) ve kabızlık (konstipasyon) şeklinde görülür. Bu yan etkiler, hastaların yaklaşık %30'unda gözlemlenir ve genellikle yükleme dozu sırasında ortaya çıkar; ancak kronik ilaç kullanımı sırasında yoğunlukları ve sıklıkları azalır. Non-alkolik steatohepatit, kolestatik hepatit ve karaciğer sirozu gibi daha ciddi yan etkilerin görülme sıklığı ise %3'tür. Amiodaron'un uzun süreli kullanımı, hastaların %75'ine varan oranda ciltte, özellikle periorbital bölgede ve yüzde mavi-kahverengi renk değişikliklerine ve ışığa duyarlılığa neden olabilir. Ayrıca, 6 aydan uzun süre tedavi gören hastaların neredeyse tamamında korneada mikrodepozitler geliştiği gözlemlenmiştir. Optik nörit, hastaların %1'inden azında meydana gelen ve tedavinin kesilmesine neden olan daha ciddi bir oküler komplikasyondur. Hastaların yaklaşık %30'unda ise ataksi, tremor, periferik polinöropati, uykusuzluk ve uyku bozukluklarını içeren nörolojik semptomlar görülmektedir [3, 7].

İlacın tiroid üzerindeki etkisi, aşağıda tartışılacaktır.

Tablo 1.1. Amiodaronun Yan Etkileri ve Görülme Sıklıkları

Amiodaronun Yan Etkileri	İnsidans (%)
Korneal mikrodepozitler	100
Gastrointestinal semptomlar (bulantı, iştahsızlık)	80
Fotosensitivite ve gri-mavi renk değişikliği	55-75
Nörolojik semptomlar (ataksi, tremor, periferik nöropati)	48
Karaciğer fonksiyon bozukluğu	25
Tiroid disfonksiyonu	14-18
Akciğer disfonksiyonu, interstisyel pnömoni	10-13
Epididimit	11

1.2. Tiroid Hormonları

Tiroid bezi, hem T4 (%85) hem de T3 (%15) hormonlarını üretir. T4 ve T3'ün sentezi ve salgılanması, ön hipofizde üretilen tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından tiroid bezinin uyarılmasıyla gerçekleşir. Daha az önemli olan bir diğer faktör ise hipotalamus tarafından üretilen ve salgılanan tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) rolüdür. İyot alımı ve iyodun organifikasyonu ile hormon sentezi ve salgılanmasının düzenlenmesi esas olarak TSH'a bağlıdır [8].

Başlangıçta salınan hormonların büyük bir kısmı, prohormon işlevi gören tiroksin (T4) formundadır. Hormonun aktif formu olan 3,5,3'-triiodotironin (T3) ve hormonal olarak aktif olmayan diğer formlar, ters T3 (rT3) ve T2'ye dönüşümü, tiroksin 5'-deiyodinazlar adı verilen bir grup selenoproteinaz tarafından katalize edilir [9]. Bu enzimin üç izoformu tanımlanmıştır. Tip I tiroksin 5'-deiyodinaz (D1), T4'ün T3'e periferik aktivasyonunu katalize ederken, aynı zamanda T4'ün rT3'e deaktivasyonunu da katalize eder. Plazma T3'ün ikincil kaynağının D1 olduğu düşünülse de, ana kaynağının tip II tiroksin 5'-deiyodinaz (D2) olduğu kabul edilir. D2, aynı zamanda hücre içi T3 konsantrasyonunun kontrolünü sağlar. Tip I ve tip II'den farklı olarak, tip III tiroksin 5'-deiyodinaz (D3) inaktif hormonal formlar olan rT3 ve T2'yi üretir ve ağırlıklı olarak beyin, plasenta ve fetal dokularda eksprese edilir [10].

1.3. Amiodaron ve Tiroid

Amiodaron, tiroid fonksiyonlarını intrinsek ve iyoda bağlı olmak üzere iki farklı mekanizma ile etkiler.

1.3.1. İntrinsik İlaç Etkileri

Çok sayıda in vitro ve in vivo çalışma, amiodaron uygulaması ile Tip 1 ve Tip 2 deiyodinaz enzimlerinin inhibisyonu arasındaki bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur [11]. Özellikle periferik dokularda Tip 1-5 deiyodinaz inhibisyonu ile T4'ün T3'e ve T3'ün 3,3'-diiodotironin dönüşümünü engeller [12, 13]. Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salınımını azaltır ve hipofizer

tip 2-5' deiodinaz inhibisyonu ile tiroid stimulan hormon (TSH) konsantrasyonunu artırır [14, 15].

Amiodaron ve metaboliti olan DEA'nın kimyasal yapısı, T3'e çok benzerdir. Bu nedenle, T3'ün plazma membranından tiroid hormonunun geçişini inhibe etme, tiroid hormon reseptörlerine doğrudan bağlanma ve tiroid reseptörüne (TR) bağlı gen transkripsiyonu gibi etkilerine benzer etkiler gösterir. [16].

Desetilamiodaron, TR- α 1 ve β 1 reseptörlerini yarışmasız olarak inhibe ederek TSH konsantrasyonunu geçici olarak artırır [3].

1.3.2. Tiroid Sitotoksitesi

Amiodaronun doğrudan doza bağlı toksisitesi, hayvan ve insan tiroit hücresi (tirosit) modellerinde gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, iyodür birikimi veya organifikasyonu ile ilişkili olarak amiodaronun hücreler üzerindeki sitotoksik potansiyeli tespit edilmiştir [17]. DEA'nın tiroid hücrelerindeki (tirositlerdeki) konsantrasyonu daha yüksektir ve toksisitesi, orijinal ilaç formunun toksisitesinden fazladır. Ayrıca, tiroit hücrelerinde iyodür salınımı ve birikiminin artmasının; oksidatif stres, artan oksijen radikali seviyeleri ve lipid peroksidasyonunu içeren p53'ten bağımsız apoptozu indüklediği de gösterilmiştir [18].

1.3.3. İyotla İlgili Mekanizmalar

Her 200 mg amiodaron tableti, deiyodinasyon yoluyla salınan yaklaşık 7 mg serbest iyot ile birlikte 75 mg iyot içerir. Önerilen normal günlük iyot ihtiyacından (0,15-0,30 mg) oldukça yüksek olan bu miktar, aşırı iyot yüklenmesine neden olur [19]. Tiroid bezinin patofizyolojik tepkisi, bezin normal olup olmamasına, Hashimoto tiroiditinden etkilenip etkilenmediğine ve altta yatan fonksiyonel özelliğe sahip olup olmamasına bağlı olarak değişiklik gösterecektir.

Aşırı iyot yüklenmesi durumunda, fizyolojik tiroid iyot organifikasyonu ilerlemez. Bunun yerine, Wolff-Chaikoff etkisi sonucunda organifikasyonun inhibisyonu gözlemlenir ve dolayısıyla hormon biyosentezi azalır [20]. Sonuç olarak, T3 ve T4 üretimi azalırsa serum TSH düzeyi artacaktır. Normal iyot organifikasyonunun ve hormon sentezinin yeniden başlaması, "akut Wolff-Chaikoff etkisinden kaçış" olarak adlandırılır ve bu durum, sodyum/iyodür

simporter fonksiyonunda azalma ile serum TSH, serbest T3 (FT3) ve FT4 seviyelerinin başlangıç değerlerine dönmesiyle görülür [19]. Tiroidin Wolff-Chaikoff etkisinden kurtulamadığı hastalarda hipotiroidizm devam edecektir.

Tiroid bezine aşırı iyot yüklenmesi, "Jod-Basedow fenomeni" veya iyodun neden olduğu tirotoksikoz ile sonuçlanabilir. Bu durum, iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan kişilerde daha sık görülür [19].

1.4. Amiodaronun Tiroid Fonksiyon Testleri Üzerine Etkileri

Amiodaron ile tedavi edilen hastalarda hormonlar üzerindeki etkiler tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olsa da, D2 deiyodinaz inhibisyonunun, hormon düzeylerindeki değişikliklerin arkasındaki baskın mekanizma olduğu düşünülmektedir [21]. Hipofiz tirotrop hücrelerinde D2 deiyodinazın inhibisyonu [22] ve ayrıca hücre içi T3 reseptörünün inhibisyonu, dolaşımdaki T4'ün geri bildirim yoluyla tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgısının inhibisyonu üzerindeki etkisini zayıflatır. Bu durum, doza ve zamana bağlı olarak TSH seviyelerinde artışa yol açar ve ilacın uzun süreli kullanımından sonra normale döner [23].

TSH seviyelerindeki artışla birlikte, deiyodinazların inhibisyonu T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünün geçici olarak durmasına yol açar. Bu durum, serum T4 ve rT3 seviyelerinde artışa, T3 seviyelerinde ise azalmaya neden olur. Ayrıca amiodaron, tiroid hormonlarının periferik dokulara girişini de engeller [15].

Amiodaron ile tedavi edilen ötiroid hastalarda hormonal durumdaki değişiklikler, tedavinin başlanmasından sonraki ilk 3 ay içinde ortaya çıkan akut faz ve tedaviden 3 ay sonra ortaya çıkan kronik faz olarak ikiye ayrılabilir (Tablo 1.2). Kronik fazda, 3 aylık veya daha uzun süreli tedavinin ardından tiroid hormon seviyeleri stabilize olur. Serbest T4 (FT4) ve rT3 düzeyleri referans değerlerinin üst sınırında veya yüksek kalırken, T3 düzeyi referans değerlerinin altında seyreder. TSH seviyelerinin referans aralığına dönmesi ise yaklaşık 12 hafta sürebilir. [24].

Tablo 1.2. Amiodaronun Tiroid Fonksiyon Testleri Üzerine Fizyolojik Etkileri

Serum Hormon Düzeyi	Akut Etkiler (<3 Ay)	Kronik Etkiler (>3 Ay)
Serbest T4 ve Total T4	%50 ↑	Bazal değerin %20-40'ı ↑
T3	%15-20 ↓	%20 düşük-normal aralıkta kalır ↓
rT3	%200 ↑	%150 ↑
TSH	%20-50 (geçici)↑ (<20 mUI/ml)	Normal

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Amiodaronun Neden Olduğu Tiroid Disfonksiyonu

Amiodaron tedavisi verilen hastaların %70'inden fazlasında tiroid fonksiyonları normal olup, hormon seviyeleri referans değerler aralığındadır [25]. Ancak, bazı hastalarda amiodaron kaynaklı tirotoksikoz (AİT) veya amiodaron kaynaklı hipotiroidizm (AİH) gibi tiroid fonksiyon bozuklukları görülebilir [26]. Çeşitli çalışmalarda, AİT'in genel görülme sıklığı %1-23, AİH'nin ise %1-32 arasında değişmektedir. Bu nedenle, amiodaron kaynaklı tiroid fonksiyon bozukluğunun genel insidansının %14-18 arasında olduğu tahmin edilmektedir [18].

2.1.1. Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz

Herhangi bir tiroid fonksiyon bozukluğu, özellikle de tirotoksikoz, altta yatan kalp hastalığının kötüleşmesine neden olabilir. Tiroid hormon seviyelerindeki artış, atriyal ve ventriküler aritmi riskini daha da artırır. Çeşitli etiyolojik, epidemiyolojik, patofizyolojik ve terapötik özelliklere bağlı olarak iki tip AİT (amiodaron kaynaklı tirotoksikoz) tanımlanmıştır. Ancak, AİT tanımları her zaman kesin olmayabilir ve Tip I ile Tip II AİT'nin farklı özelliklerinin bir arada görüldüğü mikst formlar sıklıkla mevcuttur. Altta yatan patofizyolojiyi anlamak ve AİT tipine yönelik spesifik bir tanıya ulaşmak, en uygun tedavinin sağlanması açısından kritik öneme sahiptir [27].

AİT tanısı genellikle artmış serum T4 ve T3 düzeyleri ile baskılanmış serum TSH düzeylerine dayanarak konulur [28]. T4 ve T3'ün mutlak düzeyleri, Tip I ve Tip II AİT arasında ayırt edici bir özellik taşımamakla birlikte, Tip II AİT'de genellikle daha yüksek olma eğilimindedir [29].

AİT, amiodaron tedavisinin başlangıcında ya da yıllar sonra gelişebilir. Amiodaronun ve metabolitlerinin dokularda depolanması ve yavaş salınması nedeniyle, ilacın etkisi uzun süre devam edebilir. Bu nedenle, ilacın kesilmesinden aylar sonra bile AİT gelişimi gözlemlenebilir [30].

Amiodaronun günlük veya kümülatif dozu, AİT gelişimi ile ilişkili görünmemektedir. AİT'nin öngörülebilirliğine dair bir parametre bulunmamakla

birlikte [31], bazı çalışmalarda başlangıçta TRH'ya karşı TSH yanıtının olmamasının, ilerleyen dönemde AİT gelişimi için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür [32]. AİT, erkeklerde kadınlara oranla 3 kat fazla görülmektedir [33].

AİT, iyot eksikliği olan coğrafi bölgelerde daha sık görülmektedir [34]. Özellikle Batı Toskana'da (orta derecede düşük iyot alımı) ve Massachusetts'te (normal iyot alımı) eş zamanlı olarak yürütülen bir çalışmada, AİT görülme sıklığının İtalya'da yaklaşık %10, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise %2 olduğu tespit edilmiştir [34].

Amiodaron, aşırı tiroid hormonu üretimi veya tiroid dokusunun yıkımı yoluyla tirotoksikozu neden olmaktadır [35].

Tip 1 AİT, tiroid bezinin aşırı iyot yüküne maruz kalması sonucu tiroid hormon üretiminin artmasıyla ortaya çıkar [36]. Tip 1 AİT, önceden bilinen bir tiroid hastalığı olan kişilerde gelişir. Bu hastalıklar arasında en sık olarak latent Graves (Basedow) hastalığı ve multinodüler guatr yer almaktadır [24]. Ayrıca, iyot eksikliği olan bir bölgede yaşamının, artan iyot alımıyla birlikte tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını uyardığı, dolayısıyla klinik olarak belirgin hipertiroidizme (Jod-Basedow fenomeni) yol açtığı düşünülmektedir [37]. Tip 1 AİT'nin başlangıç zamanı kesin olarak tahmin edilemese de, genellikle amiodaron tedavisinin başlamasından sonraki iki ila altı ay içinde ortaya çıkar [38].

Tip 2 AİT, tiroid dokusunun yıkımı ve ardından tiroid hormonlarının dolaşıma salınmasıyla gelişir. Bu durumun, amiodaronun doğrudan toksik etkisinden kaynaklandığına ve aşırı iyot yüküyle doğrudan ilişkili olmadığına inanılmaktadır. Amiodaron ve DEA aracılı doku hasarı, önceden sentezlenmiş T4 ve T3'ün salınımını artırarak tirotoksikozu yol açar [37]. Tip 1'den farklı olarak, Tip 2 AİT, önceden sağlıklı olan tiroitte daha sık gelişir [39]. Amiodaron tedavisinin başlamasından yıllar sonra (27-32 ay) ya da ilacın kesilmesinden sonra da Tip 2 AİT ortaya çıkabilir; hastaların %23'ünde amiodaron kesildikten sonra tirotoksikoz gelişir [38]. Tip 2 AİT, genellikle subakut tiroidit şeklinde seyreder ve başlangıçta tirotoksikoz görülür, bunu ötiroidizm ve/veya hipotiroidizm takip eder. Tip 2 AİT, Tip 1 AİT'den daha sık görülür [40] ve amiodaronla ilişkili olmayan subakut tiroidite kıyasla (%17'ye karşı %5) daha sık hipotiroidizme ilerler [41].

2.1.1.1. AİT’da ayırıcı tanı

TSH reseptörüne karşı antitiroid antikor ölçümü ve TPO ölçümü gibi daha ileri laboratuvar testleri, Tip 1 ve Tip 2 AİT arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir. Tip 1 hastalarında sıklıkla diffüz veya nodüler guatr ya da Graves hastalığı (yüksek TSH reseptör antikorları ile birlikte) gibi altta yatan bir tiroid patolojisi bulunduğundan, TSH reseptörüne karşı antitiroid antikor pozitifliği daha yaygındır. Ancak, antitiroglobulin ve/veya antitiroperoksidaz antikorlarının pozitif olması, Tip 2 AİT teşhisini dışlamaz [42].

İnflamasyon sırasında salgılanan bir lizozomal enzim olan beta-glukuronidazın ölçümünün, Tip 1 ve Tip 2 AİT’yi ayırt etmek için bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Markantes ve arkadaşları, Tip 2 AİT’de plazma beta-glukuronidaz aktivitesinin Tip 1’e kıyasla daha yüksek olduğunu, ancak subakut tiroiditte görülen seviyelere benzer olduğunu gözlemlemişlerdir [43].

Serum yüksek duyarlıklı C-reaktif protein seviyeleri, Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastaları arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir [44].

İnterlökin-6 (IL-6), tiroiddeki destrüksiyonun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmekte olup, tip 1 AİT hastalarında normal ya da hafif yüksek seviyelerde bulunabilmektedir [45]. Bartalena ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı bir çalışmada, IL-6’nın bu iki formu birbirinden ayırmada yardımcı olduğu belirtilmiş; ancak 2002 yılında Eaton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları, bu bulguyu desteklememiştir [46].

T4/T3 hormon düzey oranının 4 kat fazla olması, tip 2 AİT’ye karşılık gelen yıkıcı tiroiditin karakteristik özelliğidir [47].

Nükleer görüntüleme teknikleri, Tip 1 ve Tip 2 AİT arasındaki ayırımı sınırlı fayda sağlayabilir. Radyonüklid alımı veya görüntüleme çalışmaları için radyoiyot (RAI), $^{99m}\text{TcO}_4$ (99mTcO₄) ve $^{99m}\text{TcO}_4$ 2-metoksi-izobütil-izonitril (MIBI) gibi çeşitli izleyiciler mevcuttur. Başlangıçta düşük veya sınırda düşük iyot alımı olan bölgelerde, Tip 1 AİT’ye düşük, normal veya hatta yüksek 24 saatlik RAI alımı (RAIU) eşlik ederken, Tip 2 AİT hastalarında RAIU genellikle sıfırdır. İyot eksikliği olmayan tüm hastalarda ise 24 saatlik RAIU’nun yokluğu her zaman gözlenir ve bu nedenle faydalı bir araştırma yöntemi değildir [48]. Bu nedenle, iyot

eksikliği bulunmayan bölgelerde RAIU'nun, AİT 1'i AİT 2'den ayırmada düşük tanısal değeri vardır [49-51].

Tiroid ultrasonu, çoğunlukla Tip 1 AİT'de artan bez hacmi, hipoekoik doku yapısı ve nodüler değişiklikler gösterirken, Tip 2 AİT'de normal bulgular verir [52]. Günümüzde renkli akış Doppler sonografi (CFDS), hastalığın iki tipini ayırt etmede altın standart olarak kabul edilmekte ve AİT vakalarının %80'inin bu yöntemle yorumlanabileceği düşünülmektedir. Tip 1 AİT'de tiroid bezi, Doppler USG'de normal veya artmış vaskülarizasyon gösterirken, Tip 2 AİT'de inflamatuvar tiroidite bağlı olarak normal ya da azalmış vaskülarite görülmektedir [47].

Tablo 2.1. Amiodaronun Neden Olduğu Tiroid Disfonksiyonunun Sınıflandırması

	Tip 1 Amiodaron ilişkili Tirotoksikoz	Tip 2 Amiodaron ilişkili Tirotoksikoz	Hipotiroidi
Görülme sıklığı	İyot eksikliği olan bölgelerde	İyodun yeterli olduğu bölgelerde	İyodun yeterli olduğu bölgelerde
Mekanizma	İyot fazlalığına bağlı aşırı hormon sentezi	Destruktif tiroidit	İyot fazlalığı
Altta yatan tiroid hastalığı	Var	Yok	
Tiroid morfolojisi	Multinodüler/diffüz guatr	Küçük guatr	
Amiodaron alım süresi	Genellikle <1-2 yıl	Genellikle >2 yıl	
Tiroid fonksiyonu	Tirotoksikoz	Tirotoksikoz	Hipotiroidi
Tiroid otoantikörleri	Genellikle pozitif	Genellikle negatif	Genellikle pozitif
Tiroid USG	Nodüler/diffüz guatr	Normal (hipoekoik) tiroid bezi (küçük guatr)	
Doppler USG	Vaskülaritede artış	Vaskülarite olmaması	Değişken
RAIU	Düşük-normal-artmış	<%5	Genellikle düşük
MİBİ tutulumu	Var	Yok	
Spontan remisyon	Beklenmez	Mümkün	
Sonradan hipotiroidizm	Beklenmez	Mümkün	
T4/T3 oranı	Genellikle ≤ 4	Genellikle ≥ 4	
Serum interlökin-6 konsantrasyonu	↓ / N	↑ / N	
Tedavi	Yüksek doz antitiroid ilaç Sodyum perklorat İapanoik asit (cerrahi öncesi)	Yüksek doz kortikosteroidler İapanoik asit	Levotiroksin sodyum
Radikal çözüm gereksinimi	Var	Yok	Yok

USG: ultrasonografi, RAIU: radyoaktif iyot “uptake”, MİBİ: metoksi izobutil izonitrit

2.1.1.2. Klinik bulgular

Amiodaronun antiadrenerjik etkisi ve T4'ün T3'e dönüşümündeki azalması nedeniyle, tirotoksikozun klasik semptomları her zaman görülmeyebilir. Guatr, tiroid bölgesinde ağrılı ya da ağrısız olarak var olabilir ya da hiç bulunmayabilir. Graves hastalığı olan bir hastada AİT gelişmediği sürece oftalmopati genellikle görülmez [52]. Amiodaron ile tedavi edilen bir hastada taşikardi veya atriyal fibrilasyonun ortaya çıkması ya da tekrarlaması, tiroid fonksiyonlarının araştırılması için önemli bir ipucu olabilir [53].

Atriyal fibrilasyonda tromboemboli riskini azaltmak için kullanılan oral antikoagülan varfarin, K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX ve X'u inhibe eder. Tirotoksikoz durumunda, varfarinin farmakokinetiği etkilenmese de K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörleri azalır; bu da varfarinin etkisinin artmasına neden olabilir. Bu nedenle, amiodaron kullanmakta olan bir hastada varfarin dozunun azaltılmasına ihtiyaç duyulduğunda hipertiroidi göz önünde bulundurulmalıdır [54, 55].

Tablo 2.2. Amiodaron ilişkili Tirotoksikozda Görülen Belirti ve Bulgular

Kardiyak Olmayan Belirtiler	Kardiyak Belirtiler	Laboratuvar Bulguları
Açıklanamayan kilo kaybı	Sinüs taşikardisi	Total ve serbest T4'de artma
Tremor	Atriyal fibrilasyon	Total ve serbest T3'de artma
Kas güçsüzlüğü	Ventriküler taşikardi	TSH'da azalma
Hafif ateş	Anjina	
Uykusuzluk	Kalp yetmezliği	
Büyüyen guatr		

2.1.1.3. Tip 1 amiodaron ilişkili tirotoksikoz tedavisi

Tip I AİT’de tedavinin amacı, iyotun daha fazla organifikasyonunu ve tiroid hormonlarının sentezini engellemektir. İyottan zengin tiroid, tiyonamidlerin terapötik etkinliğine daha dirençli olduğundan, tedavide genellikle metimazol (40-60 mg/gün) veya propiltiourasil (600-800 mg/gün) gibi daha yüksek dozlar gereklidir. Öte yandan, tiyonamidlerin terapötik etkinliğini artırmak ve sonrasında radyoiyot tedavisine olanak sağlamak amacıyla, iyotun tiroide girişi azaltılmalı ve intratiroidal iyot depoları tüketilmelidir. Bu etki, tiroid iyot alımını engelleyen bir ilaç olan potasyum perklorat ile sağlanabilir [56]. Sodyum perklorat, <1 gr/gün dozunda (genellikle 3x10 mg) kullanılarak ötiroidi sağlandıktan sonra, genellikle altı hafta içinde kesilmelidir. Ancak, yan etkilerinden biri olan aplastik anemi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır [56, 57]. Hastanın ötiroid hale gelmesi aylar sürebilir. Antitiroid tedavinin kesilebilmesi için, hastanın ötiroid olması ve idrar iyot düzeylerinin normal seviyelere dönmesi gerekmektedir. Yüksek doz metimazol tedavisi alan hastalar, olası yan etkiler olan cilt döküntüsü, artralji, hepatotoksisite ve kemik iliği supresyonu açısından yakından izlenmelidir [58].

Lityumun tiroid hormonu salınımı üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle, antitiroid ilaçlara ek olarak kullanılması Tip 1 hastalarda faydalı olabilir ve iyileşmeyi hızlandırdığı rapor edilmiştir [46]. Ancak, olumsuz yan etkiler nedeniyle etkinliği sınırlı kalabilmektedir [36].

Amiodaron tedavisinin kesilmesinden sonra, ilacın uzun biyolojik yarılanma ömrü nedeniyle yararları hemen görülmeyecek olsa da, tedavinin sonlandırılması göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak, sınırlı veriler nedeniyle bu yaklaşımın olası faydası tartışmalıdır. Karar, kardiyovasküler risk sınıflandırmasına göre bireyselleştirilmeli ve kardiyologlar ile endokrinologlar tarafından ortaklaşa verilmelidir [36, 59]. Avrupa Tiroid Birliği’nin (ETA) "Amiodaron ile ilişkili tiroid fonksiyon bozukluğunun yönetimi" kılavuzuna göre, yaşamı tehdit eden aritmileri veya kötü prognozlu kritik hastalığı olan hastalarda amiodaron tedavisine devam edilmesi önerilmektedir [36]. Bununla birlikte, amiodaron kesilirse, idrar iyot seviyeleri normale dönene kadar metimazol tedavisine devam edilmelidir; bu süreç 6 ila 18 ay sürebilir. Amiodaron tedavisine yeniden başlayan hastaların %75’inde

başka bir AİT atağı yaşama riski bulunmaktadır. Bu nedenle, gelecekte amiodaron tedavisine yeniden başlanması gerekirse, AİT açısından yakın takip önemlidir [60].

Hafif şiddette AİT olgularında ise %20 oranında spontan remisyon görülmüştür [47].

2.1.1.4. Tip 2 amiodaron ilişkili tirotoksikoz tedavisi

Tip 2 AİT, genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalık olmasına rağmen, altta yatan kalp hastalığını alevlendirebilir ve bu nedenle uygun tedavi gerektirir [29]. Tip 2’de altta yatan patolojik mekanizma, Tip 1’e göre farklı olduğundan, hastaya farklı bir yaklaşım gerekmektedir. Bu hastalık formunun tedavisinde altın standart prednizon kullanımını içermektedir [61]. Glukokortikoidler, membran stabilize edici, antiinflamatuvar ve 5' deiodinazı inhibe edici etkileri nedeniyle ilk tercih edilmesi gereken ilaç grubudur [39]. Prednizonun 40-60 mg/gün başlangıç dozlarıyla etkiler, tedavinin ilk haftasında bile gözlenebilmektedir. Ancak, rekürrensi en aza indirmek için glukokortikoid tedavisinin 1-3 ay boyunca sürdürülmesi önerilir [62]. Tedavi kesildikten sonra tirotoksikoz tekrarlayabilir; bu durumda glukokortikoid tedavisine yeniden başlanmalıdır.

Patogeneizde destrüktif tiroidit olması sebebiyle tionamidler ve sodyum perkloratın kullanılması önerilmemektedir [62].

Tip 2 AİT, kendini sınırlama özelliğine sahip olduğundan, amiodaron tedavisine devam edilmesinin glukokortikoid tedavisinin etkinliğini değiştirmedığı gösterilmiştir [63]. Kardiyak durumu stabil olan ve hızlı ötiroidi sağlanması istenen (<40 gün) olgularda, amiodaron tedavisinin kesilmesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra gerekli durumlarda tekrar başlanması bir seçenek olarak değerlendirilmelidir. Ancak, amiodaron tedavisi yeniden başlatılmadan önce radyoaktif iyot veya tiroidektomi gibi profilaktik tiroid ablasyon tedavileri uygulanmalıdır. Kardiyak durumu stabil olmayan ve amiodaron tedavisinin devamı gereken hastalarda ise amiodaron tedavisi kesilmemeli; gerekirse total tiroidektomi düşünülmelidir [64-66].

Amiodaron tedavisine devam eden hastalarda, Tip 2 AİT’nin nüks oranı %6 ile %75 arasında değişmektedir [67].

Hastalığın subklinik ve daha hafif formlarına sahip bazı hastalarda spontan remisyonlar mümkündür. Tip 2 AİT vakalarının yaklaşık %20'sinin kendiliğinden düzeldiği tahmin edilmektedir [6].

Tablo 2.3. Amiodaron Kaynaklı Tirotoksikoz (AİT) Hastalarında Amiodaronun Kesilmesinin Avantajları ve Dezavantajları

Dezavantajları	Avantajları
Hayatı tehdit eden aritmilere etkili ilaç	Amiodaron ve metabolitlerinin yarı ömrü uzun olduğundan kardiyak semptomların aniden alevlenmesi pek olası değildir.
Kardiyak koruyucu özellikler: β -adrenerjik reseptörler üzerinde antagonist etki, T4 deiyodinasyonunun inhibisyonu T3'ün tiroid hormon reseptörlerine bağlanmasının bloke edilmesi	Ötiroidizme ulaşma ve kesin tiroid tedavisinin (özellikle radyoiyot) daha erken bir aşamada başlama şansının artması
Amiodaron ve metabolitlerinin yarı ömrü uzundur; bu nedenle, en azından kısa vadede, tedavinin durdurulması faydasız olabilir.	Nüks ihtimalinin azalması

2.1.1.5. Mikst tip amiodaron ilişkili tirotoksikoz ve tedavisi

Klinik pratikte, Tip 1 ve Tip 2 AİT'yi ayırt edecek klinik ve laboratuvar bulguları spesifik değildir ve birçok hastada bu testlerin hızlıca tamamlanması mümkün olamamaktadır. Kesin bir teşhis yapılamadığında, iki olası yaklaşım önerilebilir. İlk yaklaşım, Tip 1 AİT'de olduğu gibi tiyonamidlerle ($\pm$ sodyum perklorat) tedaviye başlamak ve kısa bir süre içinde (makul olarak 4-6 hafta) biyokimyasal iyileşme sağlanamadığı takdirde glukokortikoid eklemektir. Alternatif bir yaklaşım ise prednizon (40 mg/gün) ve tiamazol/metimazol (40 mg/gün) kombinasyonu ile tedaviye eş zamanlı başlamaktır[68]. Karma veya belirsiz AİT için en iyi tedavi stratejisine ilişkin kanıtlar yetersizdir ve bu konuda randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.1.6. Şiddetli amiodaron ilişkili tirotoksikoz olgularında tedavi seçenekleri

2.1.1.6.1. Plazmaferez

Amiodaron, uzun bir yarı ömre sahiptir (kronik oral tedavi alan hastalarda 110 güne kadar), bu da ilacın kesilmesinden sonra bile tiroid fonksiyon bozukluğunun uzun süre devam etmesini açıklamaktadır. Plazmaferez, iyot ve tiroid hormonlarının dolaşımdan hızla uzaklaştırılmasını sağlar. Bu nedenle, amiodaron tedavisinin kesilemediği, medikal tedaviye dirençli ve tirotoksikoz nedeniyle klinik durumu kötüleşen hastalarda, tiroidektomi ile kesin tedavi öncesinde hastaları stabilize etmek amacıyla değerli bir terapötik araç olarak kullanılabilir [69]. Plazmaferezde kullanılan plazma veya insan albümin çözeltileri, dolaşımdaki serbest hormonlar için yeni bağlanma bölgeleri oluşturur; ancak bu etki genellikle geçicidir ve tiroid hormon seviyeleri, plazmaferezden birkaç gün sonra tekrar artmaya başlar [70]. Buna rağmen, plazmaferezin tiroid hormon düzeylerinden ziyade tirotoksikozun klinik semptomlarını iyileştirdiği ve tiroid cerrahisi sırasında tiroid fırtınası riskini azalttığı gösterilmiştir. Prosedür, %0,03–0,05 oranında ölüm riski ile nispeten güvenlidir [69]. Sitrat kaynaklı pareteziler, kas krampları ve ürtiker gibi bildirilen komplikasyonlar ise oldukça nadirdir [71].

2.1.1.6.2. Total tiroidektomi

Seçilmiş vakalarda tiroidektomi yapılması gerekebilir. ETA kılavuzlarına göre, kardiyak fonksiyonlarda ilerleyici bozulma olan hastalar veya kardiyak durumları nedeniyle artan mortalite riski taşıyan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) azalmış hastalar; altta yatan ciddi bir kalp hastalığı (örneğin, aritmojenik sağ ventriküler displazi) ya da malign aritmileri olan hastalar; ayrıca metimazol ve kortikosteroid gibi agresif tıbbi tedaviye yanıt vermeyen AİT hastalarında tiroidektomi düşünülmelidir [36, 59].

Kesin tedavi acil olmadığında, total tiroidektomiye geçmeden önce mümkünse ötiroidizm sağlanmalıdır [36]. Plazmaferez, operasyon öncesinde tiroid hormonlarını normale döndürmek amacıyla geçici bir önlem olarak düşünülebilir [72].

2.1.1.6.3. Radyoaktif iyot tedavisi (RAI)

Prensip olarak, RAI tedavisi iyot kontaminasyonu ve düşük RAIU değerleri nedeniyle kısa vadede çok etkili değildir. AİT hastalarının tedavisinde, düşük RAIU değerleri sorununu aşmak için tek başına veya lityum tedavisi ile kombine edilen rekombinant insan TSH (rhTSH) ile stimülasyon sonrası RAI tedavisi önerilmiştir [73]. Ancak, bu hasta alt grubunda deneyimin çok sınırlı olması ve buna bağlı olarak zararlı kardiyak etkilerle birlikte hipertiroidizmin alevlenme riski nedeniyle bu seçenek dikkatle düşünülmeli ve şu an için önerilmemektedir [74]. Bununla birlikte, Tip 1 AİT hastalarında iyot yükünün çözülmesinden ve yeterli RAIU değerlerinin yeniden sağlanmasından sonra, altta yatan hiperfonksiyone tiroid bezinin kesin tedavisi için RAI tedavisi düşünülebilir [29].

2.1.2. Amiodaron İlişkili Hipotiroidi

Amiodaron kaynaklı hipotiroidizm, kısa süreli amiodaron kullanan hastaların %10-20'sinde, uzun süreli (>1 yıl) amiodaron tedavisi gören hastaların ise %5-10'unda gelişir [6]. Prevalanstaki azalma, büyük olasılıkla tiroidin artan iyot alımına adaptasyonundan kaynaklanmaktadır [75].

Biyokimyasal tanı, yüksek TSH konsantrasyonuna eşlik eden düşük veya normal serbest T4 konsantrasyonunun saptanması ile konur [76].

Amiodaron kaynaklı hipotiroidizm (AİH), iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde AİT ile karşılaştırıldığında daha sık görülür [77]. AİT'nin aksine, AİH kadınlarda daha sık görülmekte olup kadın/erkek oranı 1,5:1'dir [31]. AİH hastalarının yaş ortalaması, AİT hastalarından daha yüksektir [78]. AİH, AİT'ye kıyasla daha kısa sürede gelişir [79]. Hipotiroidi, amiodaron başlanmasından itibaren 2 hafta gibi kısa bir sürede gelişebileceği gibi, 39. aya kadar gelişebileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur [80].

Kadın cinsiyeti veya dolaşımdaki anti-tiroid peroksidaz (TPO) antikorlarının varlığı, AİH gelişme riskini sırasıyla 7,9 ve 7,3 kat artırırken; kadın cinsiyeti ve antitiroid antikorlarının birlikte bulunması bu riski 13,5 kat artırmaktadır [31]. Önceden var olan Hashimoto tiroiditi, amiodaron ile tedavi edilen hastalarda hipotiroidizm gelişimi açısından kanıtlanmış bir risk faktörüdür [81].

En olası patojenik mekanizma, önceden var olan Hashimoto tiroiditi nedeniyle hasarlı olan tiroid bezinin, iyot yüklemesinden sonra akut Wolff-Chaikoff etkisinden kurtulamaması, iyot organifikasyon defekti yaşaması ve normal tiroid hormonu sentezine devam edememesidir [81].

Klinik semptom ve bulgular, diğer etiyolojilere bağlı hipotiroidizmdeki bulgulardan farklı değildir. Tamamen spesifik olmayan bu bulgular arasında kuru cilt, yorgunluk, halsizlik, üşüme hissi ve menoraji yer alır. Uzun süreli veya şiddetli hipotiroidizm, ayrıca ventriküler aritmilerin kötüleşmesinin bir nedeni olabilir [52].

2.1.2.1. Amiodaron ilişkili hipotiroidi tedavisi

Özellikle yaşlı bireylerde, kardiyovasküler olay riskindeki potansiyel artış göz önüne alındığında, subklinik hipotiroidizmin tedavisi gereksiz olabilir [82]. Ancak, aşırı hipotiroidizme ilerleme riski bulunduğundan, tiroid fonksiyonları her 4-6 ayda bir kontrol edilmelidir [52].

Alta yatan kalp rahatsızlığı nedeniyle amiodaron kullanımı zorunluysa, levotiroksin replasman tedavisi ile birlikte devam edilebilir. Tedaviye, günlük 25-50 µg levotiroksin dozları ile başlanır ve hedef TSH değerlerine ulaşıncaya kadar doz kademeli olarak ayarlanır [6]. Serum TSH konsantrasyonu, tedaviyi izlemek için en önemli parametredir. Amiodaron tedavisinin kesilmesi mümkünse, özellikle alta yatan tiroid patolojisi olmayan hastalarda hipotiroidizmin spontan remisyonu sıklıkla gözlenirken, Hashimoto tiroiditi olan hastalarda spontan remisyon beklenmeyebilir [81]. Amiodaronun, T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe eden etkileri göz önüne alındığında, serum TSH'yi normalleştirmek için genellikle daha yüksek dozlarda levotiroksin gerekebilir. Bu hastaların sıklıkla ciddi alta yatan kalp hastalıkları olduğu dikkate alındığında, serum TSH konsantrasyonunun normal aralığın üst yarısında tutulması tavsiye edilir.

2.2. Amiodaron Tedavisi Alan Hastaların Takibi

Amiodaron kullanan hastalarda tiroid bozukluklarının nispeten yaygın olduğu göz önüne alındığında, tedavi öncesinde ve tedavi sırasında her 3 ayda bir tiroid fonksiyonlarının kontrol edilmesi önerilir [59]. Amiodaron tedavisine başlamadan önce TSH, FT4 ve FT3 seviyeleri, anti-TPO ve anti-tiroglobulin antikorları ile tiroid ultrasonu değerlendirilmelidir. İlacın yarılanma ömrü yaklaşık 100 gün olduğundan ve yağ dokusu ile kaslarda birikebildiğinden, amiodaron kesildikten sonra da aynı izleme en az 1 yıl boyunca devam edilmelidir. Amiodaronun kesilmesinden 7 ila 16 ay sonra hastaların %7'sinde tip 2 AİT geliştiği bildirilmiştir [83].



3. AMAÇ

Amiodaron, kardiyak aritmilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan, iyot açısından zengin bir sınıf III antiaritmik ilaçtır. Amiodaron tedavisi gören hastaların %70'inden fazlası ötiroid kalırken, bazı hastalarda amiodaron kaynaklı tirotoksikoz (AİT) veya amiodaron kaynaklı hipotiroidizm (AİH) gibi tiroid fonksiyon bozuklukları gelişebilir. Herhangi bir tiroid fonksiyon bozukluğu, özellikle de tirotoksikoz, altta yatan kalp hastalığının kötüleşmesine neden olabilir. Tiroid hormon seviyelerindeki artış, atriyal ve ventriküler aritmi riskini daha da artırır. Etiyolojik, epidemiyolojik, patofizyolojik ve terapötik özelliklere bağlı olarak iki tip AİT tanımlanmıştır. Ancak AİT sınıflandırmaları bu kadar kesin olmayabilir; Tip I ve Tip II AİT'nin farklı özelliklerinin bir arada bulunduğu mikst formlar da sıklıkla gözlemlenmektedir. Altta yatan patofizyolojiyi anlamak ve AİT tipine ilişkin spesifik bir tanıya ulaşmak, en uygun tedavinin sağlanması açısından büyük önem taşır.

AİT, önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Çoğu zaman, tirotoksikoz tipinin belirlenmesi ve tedavi planlamasında zorluklar yaşanmakta, bu da hasta yönetimini güçleştirebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda takip edilen ve amiodaron kullanan hastalarda, amiodaronun tiroid fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek, risk faktörlerini ve tanı yöntemlerini belirlemek, uygun tedavi düzenlemeleri ile morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Ayrıca, çalışmadan elde edilen verilerle literatüre katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

4. MATERYAL VE METOD

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda, 2014-2023 yılları arasında amiodaron tedavisine başlanmış ve amiodaron ilişkili tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan, en az 3 ay süreyle poliklinik takiplerine devam eden, 18 yaş ve üstü, çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Düzenli takiplere gelmeyen veya bilgilerine ulaşılamayan, ayrıca çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Laboratuvar parametreleri olarak, tedavi öncesi ve sonrası serum total T3, T4, serbest T3, serbest T4, TSH, anti-TPO, anti-Tg ve TRAb (TSH reseptör antikoru) düzeyleri gibi biyokimyasal parametreler incelenmiştir.

Radyolojik değerlendirmede ise sistemde çekilen tiroid Doppler USG ve iyot "uptake" sintigrafisi görüntüleri ve raporları gözden geçirilmiştir. Tiroidin sağ ve sol lob kalınlığı, tiroid volümü, Doppler USG akımı, tiroid nodülü varlığı, var ise nodül sayısı ve boyutları kaydedilmiştir. Tiroid volüm hesaplamasında elipsoid formül kullanılmıştır. Her iki lobun volümleri ayrı ayrı hesaplanarak toplamı alınmıştır [Elipsoid formül: $\pi/6 \times \text{lob genişliği (cm)} \times \text{lob derinliği (cm)} \times \text{lob uzunluğu (cm)}$].

Amiodaron hipotiroidisi gelişen hastalarda levotiroksin tedavisi verilip verilmediği, verildiyse başlangıç dozu ve süresi belirlenmiştir. Amiodarona bağlı tirotoksikoz vakalarında ise antitiroid ilaç verilip verilmediği, hangi antitiroid ilacın kullanıldığı, toplam dozu, süresi, steroid tedavisi verilip verilmediği, verildiyse toplam dozu ve süresi, tedavi ile ötiroid durumu sağlanıp sağlanmadığı ve toplam tedavi süresi kaydedilmiştir. Medikal tedaviyle elde edilen son tiroid fonksiyonu (ötiroid, hipotiroid, hipertiroid) durumu da belgelenmiştir.

Veriler, hasta verilerini depolamak için kullanılan hastanemiz veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve 10.05.2023 tarihinde onaylandı (Ek-1).

4.1. Veri Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 25[©] Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu örneklem sayısına bağlı olarak Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanılmışken, aynı koşullarda normal dağılım gösteren veri One-way ANOVA ile test edilmiştir. Kruskal Wallis H testin sonucuna göre ise, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi çalıştırılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi ve Yates düzeltmesi kullanılmıştır. Bağımlı iki grup analizinde, normal dağılım gösterilmediği için veriler Wilcoxon testi ile incelenmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Amiodaron tedavisi uygulanan ve tanımlanan kriterlere uygun 301 hasta verisi tarandı.

En genci 20, en yaşlısı ise 91 yaşında olan katılımcıların yaş ortalaması $65,67 \pm 12,91$ yıl olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların %65,1'i erkektir (Tablo 5.1).

En fazla görülen ek hastalıklar %75,4 ile hipertansiyon ve %72,1 ile koroner kalp hastalığıdır. Bu hastalıkları %52,2 ile hiperlipidemi takip ederken, %30,2'lik oran ile diyabet en az görülen ek hastalık olmuştur (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Yaş, Cinsiyet ve Ek Hastalıklar

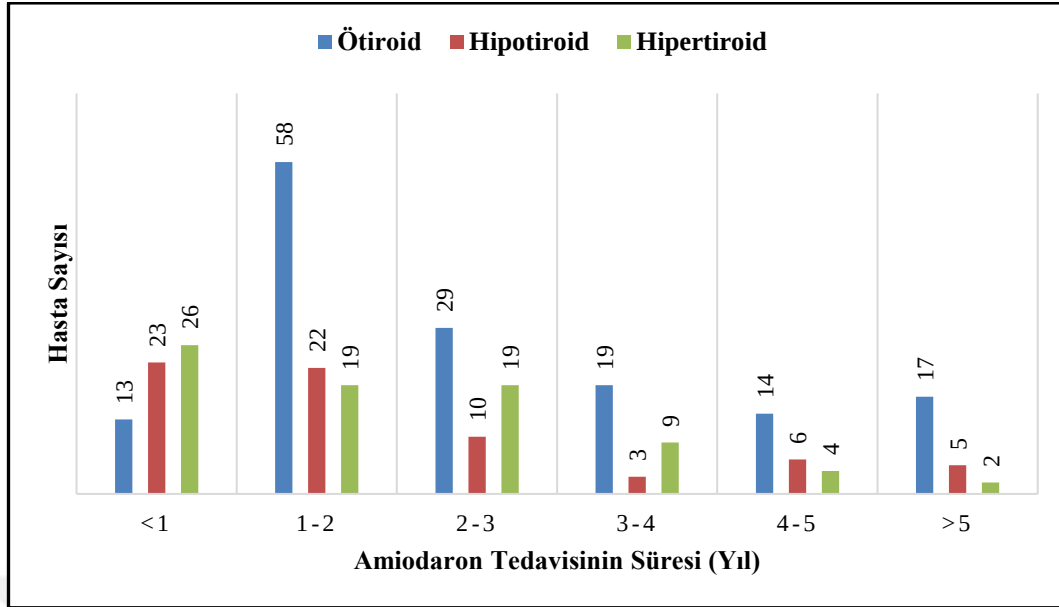
Değişkenler (n=301)	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	65,67±12,91	68 (60-74)	20-91
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Kadın	105	34,9	
Erkek	196	65,1	
Hipertansiyon			
Yok	74	24,6	
Var	227	75,4	
Koroner Kalp Hastalığı			
Yok	84	27,9	
Var	217	72,1	
Hiperlipidemi			
Yok	144	47,8	
Var	157	52,2	
Diyabet			
Yok	210	69,8	
Var	91	30,2	

Amiodaron kullanımı sonrası yapılan değerlendirmede, hastaların %49,8'inin ötiroid kaldığı görülmektedir. Bu dönemde hipotiroidi gelişen hastaların oranı %23,6, hipertiroidi gelişen hastaların oranı ise %26,6 olarak tespit edilmiştir (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. Amiodaron Sonrası Ötiroidi, Hipotiroidi ve Hipertiroidi

Değişkenler (n=301)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ötiroidi		
Yok	151	50,2
Var	150	49,8
Hipotiroidi		
Yok	230	76,4
Var	71	23,6
Hipertiroidi		
Yok	221	73,4
Var	80	26,6

Grafik 5.1'de, uzun süreli Amiodaron tedavisi alan hastalarda tiroid durumunun tedavi süresi ile ilişkisine dair dağılımlar gösterilmektedir. Buna göre, Amiodaron tedavisi 1-2 yıl aralığında iken ötiroid kalan hasta sayısının en yüksek düzeyde olduğu anlaşılmaktadır. 1 yıldan kısa sürede bu tedaviyi alan hastaların sayısına bakıldığında ise, hipotiroidi ve hipertiroidi gelişen hastaların bu zaman aralığında en yüksek sayılara sahip olduğu görülmektedir. Tedavi süresi ilerledikçe, hipotiroidi ve hipertiroidi gelişen hasta sayılarının azaldığı anlaşılmaktadır.



Grafik 5.1. Uzun Süreli Amiodaron Tedavisi Alan Hastalarda Tiroid Durumunun Tedavi Süresi ile İlişkisi

Tablo 5.3'te, ötiroid kalan, hipotiroidi gelişen ve hipertiroidi gelişen hastalarda TSH, sT4 ve sT3 parametrelerinde tedavi öncesine kıyasla tedaviden 3 ay sonraki değişimlerin anlamlılığına ilişkin analiz sonuçları sunulmaktadır.

Ötiroid kalan hastalarda, ST4 ($p<0,001$) ve ST3 ($p<0,001$) parametrelerindeki değişimlerin anlamlı olduğu, ancak TSH'daki ($p=0,754$) değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. ST4'ün tedavi öncesi ortanca değeri 1,2 (1,1-1,4) iken, tedaviden 3 ay sonra bu değer 1,5 (1,4-1,6) olarak hesaplanmıştır. Tedavi sonrası 3 aylık dönemde, 4 hastada ST4 değeri azalırken, 146 hastada artış gözlemlenmiş ve ST4 değeri değişmeyen hasta bulunmamıştır. Tedavi sonrası 133 hastada azalan ST3 parametresinin ortanca değeri ise tedavi öncesinde 2,8 (2,6-3,09) iken, tedaviden 3 ay sonra 2,4 (2,2-2,6) düzeyine gerilemiştir. Bu süreçte 4 hastanın ST3 değeri artarken, 1 hastanın ST3 değerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Hipotiroidi gelişen hastalarda, üç parametrede de zaman içinde anlamlı değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir. TSH'da, 8 hastada düşüş ve 46 hastada artış görülmüş; tedaviden 3 ay sonra TSH değerinde anlamlı bir artış saptanmıştır ($z=-5,963$; $p<0,001$). Bu süreçte TSH değerinde değişiklik olmayan 1 hasta bulunmaktadır. ST4'te ise 36 hastada değerlerin düştüğü, 18 hastada ise artış olduğu

görülmüş; 4 hastanın ST4 değerinde değişiklik olmamıştır. Tedavi öncesine kıyasla, tedaviden 3 ay sonra ST4'ün anlamlı şekilde düştüğü tespit edilmiştir ($z=-2,417$; $p=0,016$). Tedavi öncesi ortanca değeri 2,7 (2,3-2,95) olan ST3, tedaviden 3 ay sonra istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 2,35 (2-2,8) seviyesine gerilemiştir. Bu süreçte, 23 hastanın ST3 değerinde düşüş, 9 hastada ise artış görülmüş; 1 hastanın değerinde ise herhangi bir değişiklik olmamıştır.

Hipertiroidi gelişen hastalara ilişkin yapılan analiz sonuçlarına göre, TSH, ST4 ve ST3 parametrelerinin tamamı, tedaviden 3 ay sonra tedavi öncesine kıyasla anlamlı değişiklikler göstermiştir ($p<0,05$). TSH ve ST3 parametreleri bu süreçte anlamlı bir şekilde düşerken, ST4 değerlerinde tedaviden 3 ay sonra anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. TSH parametresinde, 47 hastanın değeri düşmüş, 18 hastanın değeri yükselmiştir; TSH değeri değişmeyen hasta bulunmamaktadır. ST4 parametresinde ise 13 hastada düşüş, 51 hastada artış görülmüş ve sadece 1 hastanın ST4 değerinde bir değişiklik olmamıştır. ST3 parametresinde, tedavi öncesine kıyasla tedaviden 3 ay sonraki ölçümlerde değeri değişmeyen hasta bulunmamaktadır. Hastaların 32'sinde ST3 değerinin düştüğü, 11 hastada ise arttığı belirlenmiştir.

Ayrıca, Tablo 5.3'te amiodaron tedavisi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki TSH, ST4 ve ST3 değerlerinin tiroid durumlarına göre anlamlı farklılık gösterip göstermediğine ilişkin analiz sonuçları yer almaktadır. TSH parametresinde, her iki ölçüm zamanında da gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0,001$). Anlamlı farklılığın hangi tiroid durumları arasında olduğunu belirlemek amacıyla yapılan ileri analizler sonucunda, hipotiroidi gelişen hastaların amiodaron tedavisi öncesi ve tedaviden 3 ay sonrası TSH değerlerinin, ötiroid kalanlara ve hipertiroidi gelişen hastalara göre daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, her iki ölçüm zamanında da hipertiroidi gelişen hastaların tedavi öncesi TSH değerlerinin, ötiroid kalan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür. ST4 parametresinin amiodaron öncesi ölçüm değerleri gruplar arasında benzer bulunmuş ($p=0,487$), ancak tedaviden 3 ay sonra yapılan ölçümlerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0,001$). İleri analizler, söz konusu farklılıkların hipotiroidi gelişen ile ötiroid kalan hasta grupları arasında ($p<0,001$) ve hipotiroidi ile hipertiroidi gelişen gruplar ($p<0,001$) arasında

olduğunu göstermektedir. Hipotiroidi gelişen hastalarda, tedaviden 3 ay sonra ölçülen ST4 değerinin diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Son olarak, ST3 ile ilgili analizler, tedavi öncesinde gruplar arasında ST3'ün anlamlı bir farklılık göstermediğini ($p=0,076$), ancak tedaviden 3 ay sonraki dönemde anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır ($p=0,023$). Bu ölçüm zamanındaki anlamlı farklılık, ötiroid kalan ve hipertiroidi gelişen gruplar arasında olup ($p=0,026$), hipertiroidi gelişen hastalarda tedaviden 3 ay sonraki ST3 değeri, ötiroidi grubundaki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 5.3. Nihai Tiroid Durumuna Göre Amiodaron Kullanımı Öncesi ve Tedaviden 3 Ay Sonraki TSH, ST4 ve ST3 Ölçümleri

Değişkenler	Toplam	Ötiroidi	Hipotiroidi	Hipertiroidi	p^k	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
TSH								
Amiodaron Öncesi	1,7 (1,1-2,6)	1,7 (1,1-2,4)	3,2 (2,1-4,3)	1,11 (0,8-1,9)	<0,001	<0,001	0,002	<0,001
Tedaviden 3 Ay Sonra	1,8 (0,99-3,4)	1,6 (1,1-2,5)	8,1 (4,3-14,1)	0,7 (0,34-1,7)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ST4								
Amiodaron Öncesi	1,2 (1,12-1,4)	1,2 (1,1-1,4)	1,2 (1,17-1,4)	1,29 (1,16-1,4)	0,487	-	-	-
Tedaviden 3 Ay Sonra	1,5 (1,3-1,6)	1,5 (1,4-1,6)	1,2 (0,9-1,4)	1,55 (1,4-1,7)	<0,001	<0,001	>0,999	<0,001
ST3								
Amiodaron Öncesi	2,8 (2,5-3,07)	2,8 (2,6-3,09)	2,7 (2,3-2,95)	2,8 (2,4-3,09)	0,076	-	-	-
Tedaviden 3 Ay Sonra	2,4 (2,1-2,65)	2,4 (2,2-2,6)	2,35 (2-2,8)	2,6 (2,2-3)	0,023	>0,999	0,026	0,086

^k Kruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi, *Med (IQR)*

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

- 1: Ötiroidi
- 2: Hipotiroidi
- 3: Hipertiroidi

Tablo 5.4'te ise, cinsiyet ve yaş dağılımlarının nihai tiroid durumuna göre anlamlı farklılık göstermediği görülmektedir ($p_{YAŞ}=0,147$, $p_{CİNSİYET}=0,115$).

Tablo 5.4. Nihai Tiroid Durumuna Göre Yaş ve Cinsiyet

Değişkenler	Toplam		Ötiroidi		Hipotiroidi		Hipertiroidi		p
	Ort±SS	Med (IQR)	Ort±SS	Med (IQR)	Ort±SS	Med (IQR)	Ort±SS	Med (IQR)	
Yaş (Yıl)	65,67±12,91	68 (60-74)	66,89±12,54	69 (61-75)	64,72±12,84	67 (60-72)	64,23±13,58	66,5 (55,5-74)	0,147 ^k
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		
Cinsiyet									0,115*
Kadın	105 (34,9)		52 (34,7)		31 (43,7)		22 (27,5)		
Erkek	196 (65,1)		98 (65,3)		40 (56,3)		58 (72,5)		

^k Kruskal-Wallis H Test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, n (%)

Tablo 5.5'te, nihai tiroid durumuna göre amiodaron kullanımı öncesi tiroid hastalığı varlığı ve türleri ile eşlik eden ek hastalıkların dağılımları gösterilmektedir. Tablodaki değişkenlerden yalnızca amiodaron kullanımı öncesi tiroid hastalığı olan gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Anlamlı farklılığın hangi alt değişkende olduğunu belirlemek amacıyla yapılan ileri analiz sonucunda, hipotiroidi gelişen hastalarda amiodaron kullanımı öncesi tiroid hastalığı bulunma sıklığının diğer iki gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, hipertiroidi gelişen hastaların %98'inin amiodaron tedavisine başlanmadan önce tiroid açısından sağlıklı olduğu görülmüştür. Bunun dışında, amiodaron kullanımı öncesinde Graves hastalığının bulunma oranı, hipotiroidi gelişen hastalarda ötiroid kalan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 5.5. Nihai Tiroid Durumuna Göre Amiodaron Öncesi Tiroid Hastalığı ve Eşlik Eden Hastalıkları

Değişkenler	Toplam n (%)	Ötiroidi n (%)	Hipotiroidi n (%)	Hipertiroidi n (%)	p*
Amiodaron Öncesi Tiroit Hastalığı					<0,001
Yok	274 (91,0)	143 (95,3) ^a	52 (73,2) ^b	79 (98,8) ^a	
Hipotiroidi	19 (6,3)	5 (3,3) ^a	14 (19,7) ^b	0 (0) ^a	
MNG	4 (1,3)	2 (1,3) ^a	1 (1,4) ^a	1 (1,3) ^a	
Tiroidit	1 (0,3)	0 (0) ^a	1 (1,4) ^a	0 (0) ^a	
Graves	3 (1,0)	0 (0) ^a	3 (4,2) ^b	0 (0) ^{a,b}	
Koroner Kalp Hastalığı					0,857
Yok	84 (27,9)	44 (29,3)	19 (26,8)	21 (26,3)	
Var	217 (72,1)	106 (70,7)	52 (73,2)	59 (73,8)	
Diabetes Mellitus					0,988
Yok	210 (69,8)	105 (70)	49 (69)	56 (70)	
Var	91 (30,2)	45 (30)	22 (31)	24 (30)	
Hiperlipidemi					0,285
Yok	144 (47,8)	72 (48)	29 (40,8)	43 (53,8)	
Var	157 (52,2)	78 (52)	42 (59,2)	37 (46,3)	
Hipertansiyon					0,362
Yok	74 (24,6)	42 (28)	16 (22,5)	16 (20)	
Var	227 (75,4)	108 (72)	55 (77,5)	64 (80)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, Yates Düzeltmesi, n (%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Anti-TPO, Anti-HTG ve Trab varlıklarının tamamı, nihai tiroid durumuna göre anlamlı farklılıklar göstermektedir ($p < 0,001$). Anti-TPO varlığı, hipotiroidi gelişen hastalarda diğer iki gruptaki hastalara göre daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Anti-HTG varlığı ise, ötiroid kalan hastalarda diğer iki gruba kıyasla anlamlı şekilde daha düşük oranlarda bulunmuştur. Trab varlığı ise hipertiroidi görülen hastalarda, diğer iki gruptaki hastalara göre daha yüksek bir oranda gözlemlenmiştir (Tablo 5.6).

Tablo 5.6. Nihai Tiroid Durumuna Göre Anti-TPO, Anti-HTG ve Trab Varlığı

Değişkenler	Toplam	Ötiroidi n (%)	Hipotiroidi n (%)	Hipertiroidi n (%)	p*
	n (%)				
Anti-TPO					<0,001
Yok	270 (89,7)	146 (97,3) ^a	52 (73,2) ^b	72 (90) ^a	
Var	31 (10,3)	4 (2,7) ^a	19 (26,8) ^b	8 (10) ^a	
Anti-HTG					<0,001
Yok	274 (91)	146 (97,3) ^a	57 (80,3) ^b	71 (88,8) ^b	
Var	27 (9)	4 (2,7) ^a	14 (19,7) ^b	9 (11,3) ^b	
Trab					<0,001
Yok	289 (96)	149 (99,3) ^a	70 (98,6) ^a	70 (87,5) ^b	
Var	12 (4)	1 (0,7) ^a	1 (1,4) ^a	10 (12,5) ^b	

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, Yates Düzeltmesi, n (%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Nihai tiroid durumuna bağlı olarak tiroid hacminin, tiroid ultrason (US) sonucunun ve tiroid Doppler sonucunun farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yapılan analiz sonuçları, Tablo 5.7’de görülen tüm değişkenlerin gruplar arasında anlamlı şekilde farklılaştığını ortaya koymaktadır. Tiroid hacminin hangi tiroid durumları arasında farklılık gösterdiğini belirlemek amacıyla yapılan ileri analizler sonucunda, hipertiroidi hastalarında tiroid hacminin diğer iki tiroid durumuna göre daha büyük olduğu tespit edilmiştir. Tiroid ultrasonografisi (US) ile yapılan ileri analizler, hipotiroidi gelişen hastalarda tek nodül görülme sıklığının hipertiroidi olan hastalara göre daha yüksek olduğunu; çoklu nodül görülme sıklığının ise hipertiroidi görülen hastalarda diğer iki gruptaki hastalara kıyasla daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tiroid Doppler sonuçlarına ilişkin yapılan ileri analizler, ötiroidi durumunda olan hastalarda tiroid Doppler incelemelerinde patoloji görülme oranının diğer iki gruba göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde, tiroid dopplerde patoloji olmaması durumu, hipotiroidiye sahip hastalarda hipertiroidi olanlara göre daha yüksek bir orana sahiptir. Hipertiroidi görülen hastalarda ise kanlanmada artış, diğer iki gruba göre anlamlı

şekilde yüksektir. Kanlanmada azalma ise, hipertiroidi görülen hastalarda yalnızca ötiroidi hastalarına göre daha yüksek bir oranla tespit edilmiştir.

Tablo 5.7. Nihai Tiroid Durumuna Göre Tiroid US’de ve Tiroid Doppler’de Nodül Varlığı ve Nodül Hacmi

Değişkenler	Toplam	Ötiroidi	Hipotiroidi	Hipertiroidi	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
Tiroid Hacmi (cc)	19,65±16,22	17,34±10,16	11,01±6,43	27,72±19,48	<0,001^Δ	0,090	0,029	<0,001
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
Tiroid US					0,002			
Yok	91 (48,9)	34 (64,2) ^a	25 (42,4) ^a	32 (43,2) ^a				
Tek Nodül	53 (28,5)	12 (22,6) ^{a,b}	25 (42,4) ^b	16 (21,6) ^a				
Çoklu Nodül	42 (22,6)	7 (13,2) ^a	9 (15,3) ^a	26 (35,1) ^b				
Tiroid Doppler					<0,001*			
Patoloji yok	107 (58,5)	46 (93,9) ^a	39 (67,2) ^b	22 (28,9) ^c				
Kanlanmada Artış	41 (22,4)	1 (2) ^a	8 (13,8) ^a	32 (42,1) ^b				
Kanlanmada Azalma	35 (19,1)	2 (4,1) ^a	11 (19) ^{a,b}	22 (28,9) ^b				

^Δ One-way ANOVA, Games-Howell Post-Hoc test, Ort±SD

* Pearson Ki-Kare Testi, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, Yates Düzeltmesi, n (%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Çalışmanın bu bölümünden itibaren, hastaların gelişen tiroid türüne göre hipotiroidi ve hipertiroidi olarak iki gruba ayrılarak, belirli parametreler çerçevesinde farklılık gösterip göstermediklerine ilişkin analizlere yer verilmiştir.

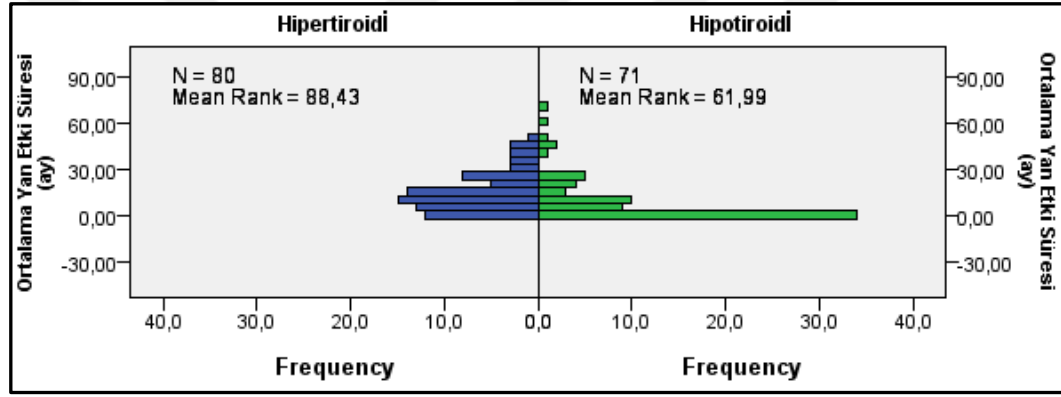
Ortalama yan etki süresi, gelişen tiroid türüne göre anlamlı şekilde farklılık göstermektedir (p<0,001). Hipertiroidi gelişen hastalarda ortalama yan etki süresi [13,5 (7-24,5) ay], hipotiroidi gelişen hastalardakine [5 (3-16) ay] göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu anlamlı farklılık, Grafik 5.2’de de gösterilmektedir. Söz konusu grafikte, iki grubun ortalama yan etki süresi skorlarının Mann-Whitney U testi dağılımları yer almaktadır. Grafiğin X eksenindeki değerler hasta sayısını, Y eksenindeki değerler ise ortalama yan etki süresi birleşik skorlarını temsil etmektedir. Grafikte yer alan “mean rank (sıra ortalaması)” ifadesi, Mann-Whitney U testinin iki grubu karşılaştırırken kullandığı temel parametreyi ifade etmektedir.

Bu test, tüm değerleri düşükten yükseğe doğru sıralar ve ardından iki grubu ortalamalarına göre karşılaştırır.

Tablo 5.8. Gelişen Tiroidi Türüne Göre Ortalama Yan Etki Süresi

Değişkenler	Hipotiroidi		Hipertiroidi		p ^u
	Ort±SS	Med (IQR)	Ort±SS	Med (IQR)	
Ortalama Yan Etki Süresi (Ay)	11,69±15,2	5 (3-16)	16,51±12,46	13,5 (7-24,5)	<0,001

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)



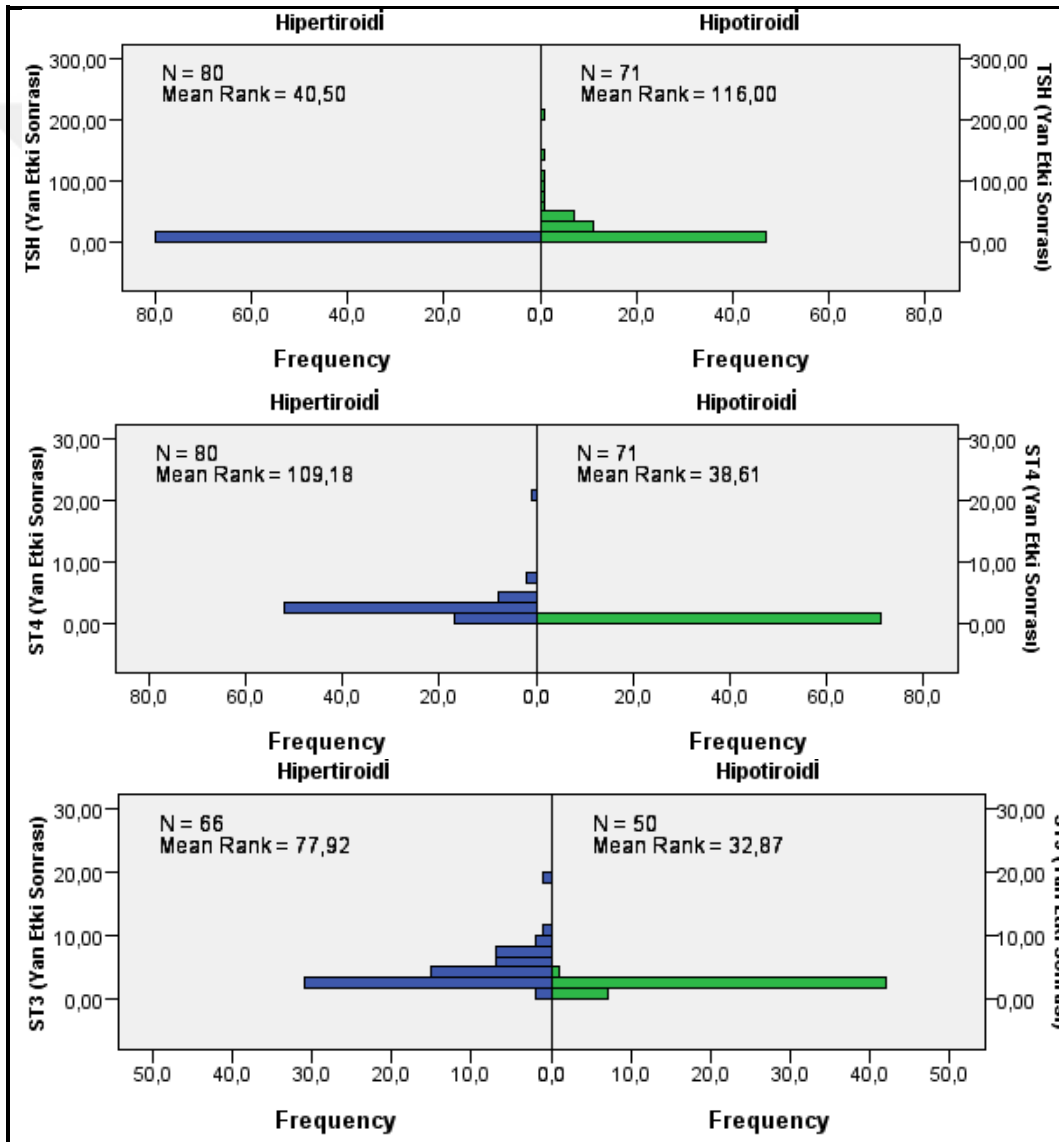
Grafik 5.2. Gelişen Tiroidi Türüne Göre Ortalama Yan Etki Süresi

Hipotiroidi gelişen hastalarda yan etki sonrası TSH değerleri, hipertiroidi görülen hastalara göre anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$). Yan etki sonrası görülen ST4 ve ST3 değerleri ise hipotiroidi gelişen hastalarda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$, Tablo 5.9, Grafik 5.3).

Tablo 5.9. Gelişen Tiroidi Türüne Göre Yan Etki Sonrası TSH, ST4 ve ST3 Ölçümleri

Değişkenler	Hipotiroidi		Hipertiroidi		p ^u
	Ort±SS	Med (IQR)	Ort±SS	Med (IQR)	
TSH	24,63±32,18	13,4 (10-20,07)	0,1±0,12	0,04 (0,01-0,18)	<0,001
ST4	0,96±0,3	0,96 (0,8-1,2)	2,56±2,45	2,03 (1,7-2,56)	<0,001
ST3	2,27±0,55	2,2 (1,9-2,6)	4,33±2,73	3,35 (2,8-5,1)	<0,001

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)



Grafik 5.3. Gelişen Tiroidi Türüne Göre Yan Etki Sonrası TSH, ST4 ve ST3 Ölçümleri

Tablo 5.10’da gelişen tiroid türüne göre amiodaron kullanımına ilişkin istatistiksel dağılımlar gösterilmektedir. Hipotiroidi ve hipertiroidi gelişen hastaların ortalama amiodaron kullanım dozları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hipotiroidi gelişen hastaların %61,4’ünde, hipertiroidi gelişen hastaların ise %75’inde amiodaron tedavisi kesilmiştir.

Tablo 5.10. Gelişen Tiroidi Türüne Göre Amiodaron Kullanım Bilgileri

Değişkenler	Hipotiroidi		Hipertiroidi		p
	Ort±SS	Med (IQR)	Ort±SS	Med (IQR)	
Amiodaron Doz (mg)	263,38±149,51	200 (200-200)	261,25±115,28	200 (200-400)	0,441 ^μ
Amiodaron Kullanım Süresi (Ay)	22,87±22,77	15 (6-28)	21,76±16,53	18 (9-30)	0,399 ^μ
	n (%)		n (%)		
Amiodaron Kesilme Durumu					0,074*
Yok	27 (38,6)		20 (25)		
Var	43 (61,4)		60 (75)		

Spontan remisyon varlığı, hipertiroidi gelişen hastalarda (%26,7), hipotiroidi gelişen hastalara (%8,7) kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,010, Tablo 5.11).

Tablo 5.11. Gelişen Tiroidi Türüne Göre Spontan Remisyon

Değişkenler	Tiroidi Türü		p
	Hipotiroidi	Hipertiroidi	
Spontan Remisyon			0,010*
Yok	63 (91,3)	55 (73,3)	
Var	6 (8,7)	20 (26,7)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n (%)

Tablo 5.12’de, sırasıyla hipotiroidi ve hipertiroidi gelişen hastalarda TSH, ST4 ve ST3 parametrelerinin, hipotiroidi ve hipertiroidi tedavisinin 3. ve 6. ayındaki ölçüm değerlerinde anlamlı bir değişim olup olmadığına ilişkin analiz sonuçları yer almaktadır.

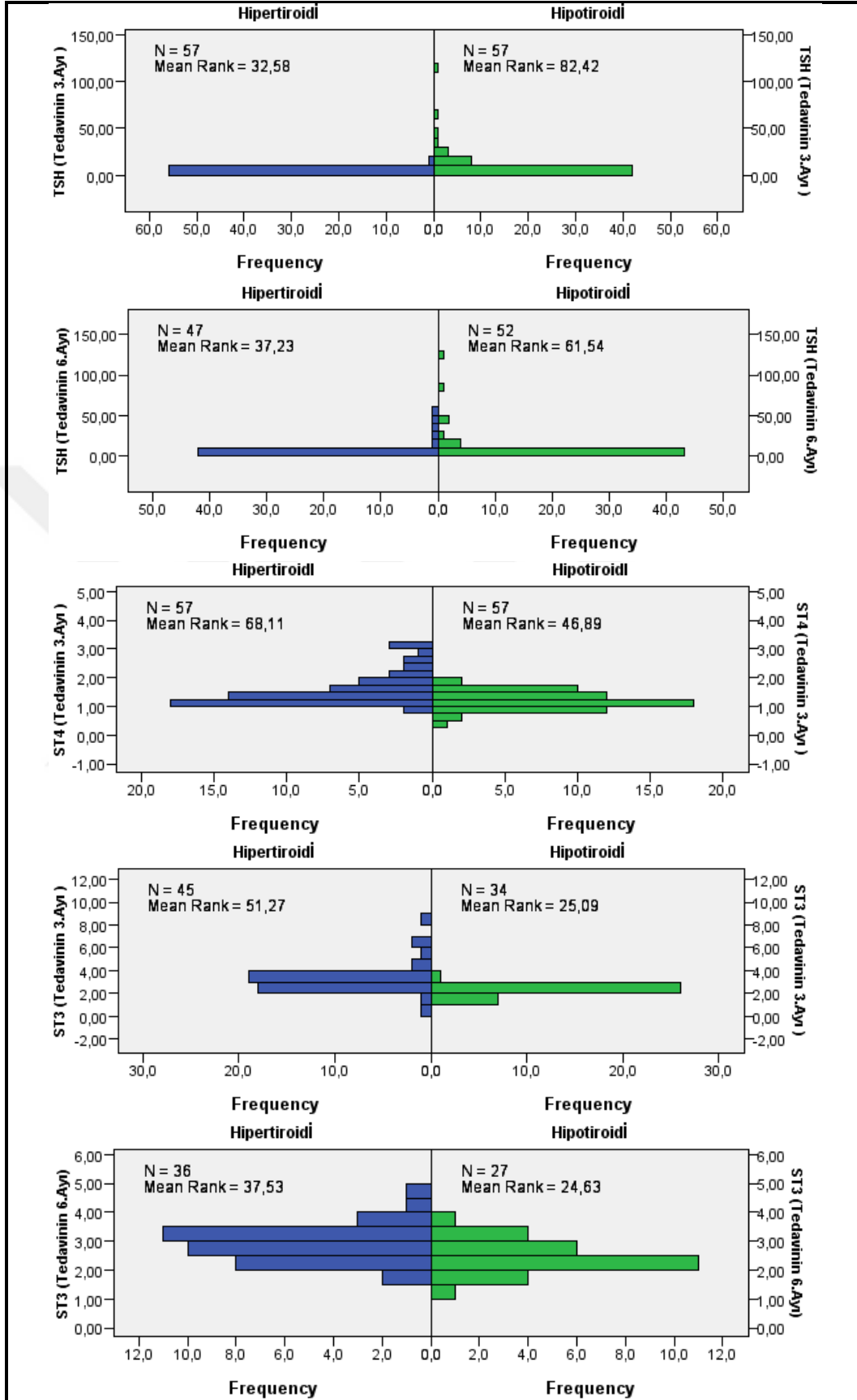
Buna göre, hipotiroidi hastalarında bu dönem içerisinde yalnızca TSH değerlerinde anlamlı bir değişim tespit edilmiştir ($z=-3,750$, $p<0,001$). Levotiroksin tedavisinin 3. ay ölçümüne kıyasla 6. ay ölçümünde, 48 hipotiroidi hastasında TSH değerinde düşüş gözlemlenirken, 11 hipotiroidi hastasında ise TSH değeri artış göstermiştir. Sonuç olarak, 6. ayda TSH değerinin anlamlı şekilde düştüğü saptanmıştır.

Hipertiroidi hastalarında ise bu dönem içerisinde tüm parametrelerde anlamlı değişimler saptanmıştır ($p<0,05$). TSH değerlerinde, 9 hastada düşüş, 36 hastada artış görülmüş; 2 hastada ise herhangi bir değişim olmamıştır. Bu durum, tedavinin 6. ayında TSH parametresinde anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir ($z=-4,137$; $p<0,001$). 3. ayda 1,33 (1,2-1,8) olarak ölçülen ST4 değeri, 6. ayda istatistiksel açıdan anlamlı şekilde 1,2 (1,04-1,4)'ye gerilemiştir. ST4 parametresinde, 34 hastanın değerinin düştüğü, 11 hastanın değerinin yükseldiği ve 2 hastanın değerinin değişmediği tespit edilmiştir. ST3 parametresinde ise, 22 hastanın değeri düşerken, 8 hastada artış gözlenmiştir; 3 hastanın ST3 değerinde ise değişiklik olmamıştır. 3. aya kıyasla, 6. ayda ST3 değerinin anlamlı şekilde düştüğü saptanmıştır ($z=-2,483$; $p=0,013$).

Tablo 5.12. Gelişen Tiroid Türüne Göre Tedavinin 3. Ay ve 6. Ay TSH, ST4 ve ST3 Ölçümleri

Değişkenler	Tiroidi Türü		p ^u
	Hipotiroidi	Hipertiroidi	
TSH			
3. Ay	6,01 (3,7-11,5)	0,37 (0,02-1,4)	<0,001
6. Ay	3,5 (2,3-6,2)	1,5 (0,51-3,3)	<0,001
ST4			
3. Ay	1,2 (0,98-1,4)	1,33 (1,2-1,8)	0,001
6. Ay	1,3 (1,11-1,5)	1,2 (1,04-1,4)	0,120
ST3			
3. Ay	2,35 (2,06-2,6)	3,03 (2,6-3,4)	<0,001
6. Ay	2,4 (2-2,8)	2,85 (2,4-3,1)	0,006

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)



Grafik 5.4. Gelişen Tiroid Türüne Göre 3. Ay ve 6. Ay TSH, ST4 ve ST3 Ölçümleri

Tablo 5.13'te, gelişen tiroid türüne göre levotiroksin kullanımına ilişkin bilgiler yer almaktadır. Hipotiroidi gelişen hastaların %90'ına levotiroksin tedavisi başlandığı görülmüştür. Levotiroksin tedavisi başlanan hastaların yalnızca %15'inde bu tedavi sonlandırılabilmiştir.

Tablo 5.13. Hipotiroidi Gelişen Hastaların Levotiroksin Kullanım Bilgileri

Değişkenler	Hipotiroidi	
	Ort±SS	Med (IQR)
I4 Doz (mg)	64,48±33,77	50 (50-75)
I4 Kullanım Süresi (Ay)	12,89±10,12	12 (6-17)
Ötiroid Olana Kadar Geçen Süre	4,65±3,36	3 (3-6)
n (%)		
I4 Alma Durumu		
Yok	7 (10)	
Var	63 (90)	
I4 Kesilme Durumu		
Yok	51 (85)	
Var	9 (15)	

^a Mann Whitney U test, Med (IQR)

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Exact Test, n (%).

na= Hipertiroidi görülen hastalarda I4 kullanım süresine ilişkin veri olmamasından dolayı analiz yapılamamıştır.

Hipotiroidi gelişen hastalarda, hipotiroidi türüne göre levotiroksin tedavisi alma durumu anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,242). Levotiroksin başlanan hasta oranı, aşikâr hipotiroidi grubunda %94,6 iken, subklinik hipotiroidi grubunda %84,8 olarak tespit edilmiştir (Tablo 5.14).

Tablo 5.14. Hipotiroidi Gelişen Hastalarda Hipotiroidi Türüne Göre Tedavi

Değişkenler	Hipotiroidi Türü		p
	Aşikâr Hipotiroidi	Subklinik Hipotiroidi	
L4 Alma Durumu			0,242*
Yok	2 (5,4)	5 (15,2)	
Var	35 (94,6)	28 (84,8)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Exact Test, n (%).

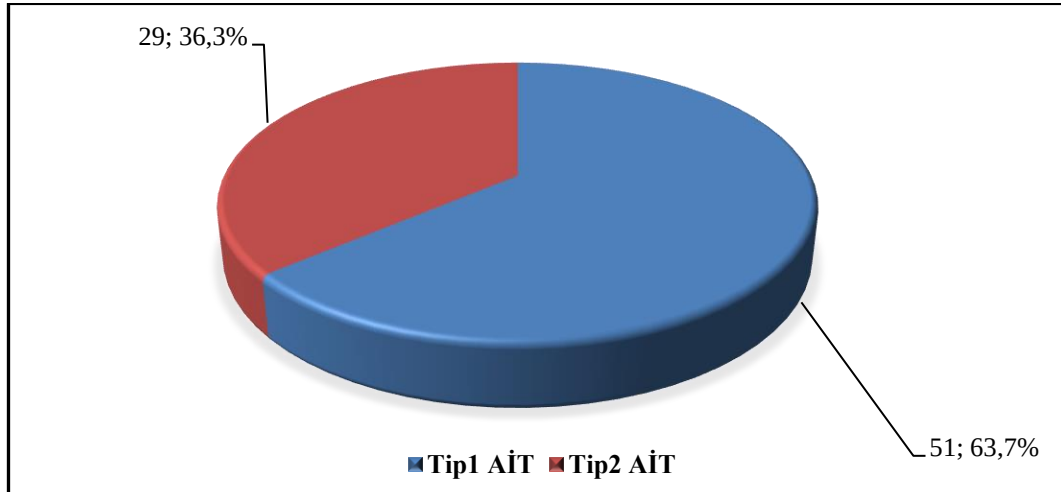
Hipertiroidi gelişen hastalarda, hipertiroidi türüne göre metimazol alma durumunda anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,348$). Metimazol alma durumu, aşikâr hipertiroidi grubunda %75,9 oranında iken, subklinik hipertiroidi grubunda %61,9 olarak saptanmıştır (Tablo 5.15).

Tablo 5.15. Hipertiroidi Gelişen Hastalarda Hipertiroidi Türüne Göre Tedavi

Değişkenler	Hipertiroidi Türü		p
	Aşikâr Hipertiroidi	Klinik Hipertiroidi	
Metimazol Alma Durumu			0,348*
Yok	14 (24,1)	8 (38,1)	
Var	44 (75,9)	13 (61,9)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n (%).

Grafik 5.5'te, bu bölümden itibaren analiz edilecek olan hipertiroidi gelişen hastalardaki AİT tiplerinin dağılımı gösterilmektedir. Buna göre, Tip 1 AİT grubunda yer alan hastaların oranı %63,7 iken, hipertiroidi gelişen hastaların %36,3'ü Tip 2 AİT grubunda yer almaktadır.



Grafik 5.5. Hipertiroidi Gelişen Hastalarda AİT Tipleri

AİT tipine göre yaş ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Örneğin, Tip 1 AİT'de yaşın ortanca değeri 67 (62-74) yıl iken, Tip 2 AİT'de bu değer 65 (49-73) yıl olarak saptanmıştır. Her iki değer de istatistiksel açıdan benzerlik göstermektedir ($p=0,178$, Tablo 5.16).

Tablo 5.16. Hipertiroidi Gelişen Hastalarda AİT Tipine Göre Değişkenler

Değişkenler	AİT Tipi				p
	Tip 1		Tip 2		
	Ort±SS	Med (IQR)	Ort±SS	Med (IQR)	
Yaş (Yıl)	66,69±10,18	67 (62-74)	59,90±17,47	65 (49-73)	0,178
	n (%)		n (%)		
Cinsiyet					0,066*
Kadın	10 (19,6)		12 (41,4)		
Erkek	41 (80,4)		17 (58,6)		
Değişkenler	Tip 1		Tip 2		p*
Anti-TPO					0,704
Yok	45 (88,2)		27 (93,1)		
Var	6 (11,8)		2 (6,9)		
Anti-HTG					0,476
Yok	44 (86,3)		27 (93,1)		
Var	7 (13,7)		2 (6,9)		
Trab					0,314
Yok	43 (84,3)		27 (93,1)		
Var	8 (15,7)		2 (6,9)		
Tiroid Hacmi (cc)	25,45 (17,10-32,60)		20,50 (10,80-23,50)		0,108 ^µ
Tiroid US					<0,001*
Yok	15 (29,4) ^a		17 (73,9) ^b		
Tek Nodül	14 (27,5) ^a		2 (8,7) ^a		
Çoklu Nodül	22 (43,1) ^a		4 (17,4) ^b		
Tiroid Doppler					0,002
Yok	18 (35,3) ^a		4 (16) ^a		
Kanlanmada Artış	32 (62,7) ^a		0 (0) ^b		
Kanlanmada Azalma	1 (2) ^a		21 (84) ^b		
Sintigrafi					0,355
Doğal	7 (13,7)		3 (10,7)		
Suprese	40 (78,4)		25 (89,3)		
Toksik Nodül	4 (7,8)		0 (0)		
ST4/ST3	0,63 (0,48-0,69)		0,65 (0,52-0,75)		0,239 ^µ
Spontan Remisyon					<0,001
Yok	51 (100)		6 (23,07)		
Var	0 (0)		20 (76,93)		

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, n (%).

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, Yates Düzeltmesi, n (%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir

Anti-TPO, Anti-HTG ve TRAb varlıkları, AİT tipine göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Örneğin, Anti-HTG varlığı Tip 1 AİT’de %13,7 iken, Tip 2 AİT’de %6,9 olarak ölçülmüştür. İstatistiksel açıdan bu iki oran birbirine benzer kabul edilmiştir ($p=0,476$, Tablo 5.16).

Tiroid parametreleri arasında, tiroid US ($p<0,001$) ve tiroid Doppler ($p=0,002$) değişkenlerinde AİT tipine göre anlamlı farklılıklar bulunurken, tiroid hacminin iki grup arasında benzerlik gösterdiği saptanmıştır ($p=0,108$). İleri analizler sonucunda, tiroid US parametresinde nodül görülme sıklığının Tip 2 AİT grubunda diğer gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık, çoklu nodül varlığı Tip 1 AİT grubunda anlamlı şekilde daha fazladır. Tiroid Doppler sonuçlarına göre, Tip 1 grubunda kanlanmada artış görülme sıklığı, Tip 2 grubunda ise kanlanmada azalma sıklığı daha yüksek oranlarda gözlenmiştir.

AİT tipine göre sintigrafi parametresi ($p=0,355$) ve ST4/ST3 oranı ($p=0,239$) anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

ST4/ST3 oranı, Tip 1 AİT’de ortalama 0,63 (0,48-0,69) olarak saptanırken, bu değer Tip 2 AİT’de 0,65 (0,52-0,75) olarak ölçülmüştür.

Tip 1 AİT grubundaki hipertiroidi hastalarında spontan remisyon görülmezken, Tip 2 AİT grubundaki hipertiroidi hastalarının 76,93’ünde spontan remisyon mevcuttur. Buna göre, spontan remisyon varlığı anlamlı şekilde Tip 2 AİT grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

AİT tipine göre tedavi yaklaşımlarının farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin analiz sonuçları Tablo 5.17’de sunulmuştur. Tabloya bakıldığında, yalnızca metimazol tedavisi alma durumu ($p<0,001$), metimazol ve steroid tedavisini birlikte alma durumu ($p=0,002$) ve metimazol, steroid, plazmaferez ve tiredektomi tedavisini birlikte alma durumu ($p=0,044$) iki grup arasında anlamlı şekilde farklılık göstermektedir. Yalnızca metimazol tedavisi alma durumu Tip 1 AİT grubunda daha yüksek oranlarda görülürken, metimazol ve steroid tedavisini birlikte alma durumu ile metimazol, steroid, plazmaferez ve tiredektomi tedavisini birlikte alma durumu Tip 2 AİT grubunda daha yüksek oranlara sahiptir.

Tablo 5.17. Hipertiroidi Gelişen Hastalarda AİT Tipine Göre Tedaviler

Değişkenler	AİT Tipi		p*
	Tip 1	Tip 2	
Sadece Metimazol Alma Durumu			<0,001
Yok	6 (11,8)	29 (100)	
Var	45 (88,2)	0 (0)	
Metimazol ve Rai Birlikte Alma Durumu			0,153
Yok	46 (90,2)	29 (100)	
Var	5 (9,8)	0 (0)	
Metimazol, Plazmaferez ve Tiroidektomi Birlikte Alma Durumu			0,133
Yok	50 (98,1)	29 (100)	
Var	1 (1,9)	0 (0)	
Metimazol ve Steroid Birlikte Alma Durumu			0,002
Yok	51 (100)	26 (89,7)	
Var	0 (0)	3 (10,3)	
Metimazol, Steroid, Plazmaferez ve Tiroidektomi Birlikte Alma Durumu			0,044
Yok	51 (100)	26 (89,7)	
Var	0 (0)	3 (10,3)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, *n* (%).

Hipertiroidi gelişen hastalarda, plazmaferez tedavisi süresi en az 3 gün, en fazla 44 gün olmak üzere ortalama $18,25 \pm 18,96$ gün olarak hesaplanmıştır. Steroid tedavisinde verilen dozlar 16 ile 60 mg arasında değişmekte olup, ortalama doz $36,67 \pm 14,4$ mg olarak belirlenmiştir. RAI tedavisinde verilen dozlar 15 ile 20 mCi arasında değişmekte olup, ortalama doz $18 \pm 2,74$ mCi olarak ölçülmüştür. Metimazol tedavisinde ise verilen dozlar 5 ile 40 birim arasında değişmekte olup, ortalama doz $13,51 \pm 9,45$ birim olarak hesaplanmıştır. Metimazol kullanım süresi ise hipertiroidi hastalarında en kısa 1 ay, en uzun 74 ay olmak üzere, ortalama $11,75 \pm 12,1$ ay olarak saptanmıştır (Tablo 5.18).

Tablo 5.18. Hipertiroidi Gelişen Hastalarda Bazı Parametrelere İlişkin Bilgiler

Değişkenler	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Plazmaferez Gün Sayısı	18,25±18,96	13 (4-32,5)	3-44
Steroid Doz (mg)	36,67±14,4	36 (32-40)	16-60
Rai Doz (mcı)	18±2,74	20 (15-20)	15-20
Metimazol Doz (mg)	13,51±9,45	10 (5-20)	5-40
Metimazol Kullanım Süresi (ay)	11,75±12,1	8 (6-14)	1-74

6. TARTIŞMA

Amiodaron, negatif inotropik etkisi olmadığından, atriyal ve ventriküler aritmilerin tedavisinde kritik öneme sahip ve yaygın olarak kullanılan bir antiaritmiktir. Bu yaygın kullanım, hastalarda amiodaron ile ilişkili tiroid disfonksiyonu riskini artırmaktadır. Amiodaron tedavisine başlanan hastalar, hipotiroidi ve hipertiroidi gelişme riski açısından yakından izlenmelidir.

Amiodaron ilişkili tirotoksikoz iyot alımının az olduğu bölgelerde görülürken, amiodaron ilişkili hipotiroidi iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde daha çok görülmektedir [30]. Genel olarak, amiodaron ilişkili tirotoksikoz insidansı %1-23, amiodaron ilişkili hipotiroidi insidansı ise %1-32 arasında değişmektedir. İyot alımı dikkate alınmadığında, amiodaronun neden olduğu tiroid disfonksiyonu insidansı %14-18'dir [52, 84]. Amiodaron kullanımı ve tiroid disfonksiyonu alanındaki ilk önemli çalışma, Albert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır [33]. Bu çalışmada, 99 hasta (68 erkek, 31 kadın) incelenmiştir. Hastalara 7 gün boyunca 1400 mg/gün, aritminin nüksü durumunda ek olarak 5 gün 1400 mg/gün ve ardından idame tedavisi olarak 200 mg/gün amiodaron verilmiştir. İzlem süresince 32 hastada hipotiroidi, 5 hastada ise hipertiroidi saptanmıştır. Tiroid disfonksiyonu, hastaların çoğunda amiodaron tedavisine başlandıktan sonraki ilk 18 ay içinde, özellikle %49'unda birinci ayda tespit edilmiştir. Lee ve arkadaşlarının [85] Hong Kong Çin popülasyonunda 390 hastanın ortalama 43 ay boyunca izlendiği çalışmasında, hastaların %22'sinde amiodaron ilişkili hipotiroidi, %6'sında ise amiodaron ilişkili hipertiroidi saptanmıştır. Huang ve arkadaşlarının [86] Tayvan popülasyonunda retrospektif olarak incelenen 527 hastanın çalışmasında, amiodaron ilişkili hipotiroidi %13,6, amiodaron ilişkili hipertiroidi ise %4 olarak tespit edilmiştir. Farhan ve arkadaşlarının [87] Umman popülasyonunda 59 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada, hastaların %19'unda tiroid disfonksiyonu saptanmıştır. Amiodaron ilişkili hipotiroidi %12, amiodaron ilişkili hipertiroidi ise %5 oranında izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise ötiroid kalan hastaların oranı %49,8, hipotiroidi gelişen hastaların oranı %23,6 ve hipertiroidi gelişen hastaların oranı %26,6'dır. Türkiye, orta-ciddi iyot eksikliği bölgesidir; bu da çalışmamızdaki amiodaron ilişkili hipertiroidi insidansının daha yüksek olmasını

açıklayabilir. Ancak ülkemizde amiodaron kaynaklı tiroid disfonksiyonu prevalansı ile ilgili maalesef yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamız, genel insidans ile uyumlu olmakla birlikte, tiroid disfonksiyonu insidansındaki bu geniş aralık hastaların etnik kökenine, coğrafi farklılıklara, takip sürelerine ve ortamdaki iyot alımındaki farklılıklara bağlı olabilir.

Amiodaron ile tedavi edilen hastalarda hormonlar üzerindeki etkiler tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olsa da, D2 deiyodinaz inhibisyonunun hormon düzeylerindeki değişikliklerin arkasındaki temel mekanizma olduğu düşünülmektedir. Deiyodinazların inhibisyonu, T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünün geçici olarak durmasına yol açar. Bu durum, serum T4 ve rT3 seviyelerinde artışa, T3 seviyelerinde ise azalmaya neden olur [21]. Aanderud ve arkadaşları, izole edilmiş sıçan hepatositlerini amiodarona maruz bırakarak tiroksinin (T4) 3,5,3'-triiodotironine (T3) dönüşümünde önemli bir azalma meydana getirmiştir [88]. Iervasi ve arkadaşları ise amiodaron kullanımının başlangıç aşamasında tiroid hormonu ve TSH düzeylerindeki değişiklikleri değerlendirmiştir. TSH konsantrasyonu, tedavinin 10. gününde başlangıç değerinin 2,7 katına çıkmıştır. Toplam T4 ve serbest T4 (FT4) seviyeleri, tedavinin beşinci gününde yükselme eğilimi göstermiştir. TSH seviyelerindeki artışa paralel olarak rT3 seviyelerinde de artış gözlenmiş, T3 seviyeleri ise izlem süresince düşme eğilimi göstermiş ve 10. günde başlangıç seviyesinin yaklaşık %19'una ulaşmıştır [24]. Nademanee ve arkadaşlarının [80] 76 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, tedavinin 3. ayında T4 düzeyinde %42, rT3 düzeyinde %172 artış ve T3 düzeyinde %16 azalma gözlenmiş; tiroid uyarıcı hormon (TSH) üzerinde ise önemli bir etki tespit edilmemiştir. Çalışmamızda da amiodaron başlandıktan 3 ay sonra, hem ötiroid kalan hem de hipotiroidi ve hipertiroidi gelişen gruplarda T4 düzeyinde anlamlı artış, T3 düzeyinde ise anlamlı düşüş saptanmıştır. Ötiroid kalan hastalarda TSH düzeyinde anlamlı bir değişiklik izlenmezken, hipotiroidi gelişen hastalarda tedavinin 3. ayında TSH düzeyinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Hipertiroidi gelişen hastalarda ise amiodaron tedavisinin 3. ayında TSH düzeyinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bazal TSH değeri yüksek olan hastalarda amiodaron ilişkili hipotiroidi gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bazal TSH seviyesi 4,0 mIU/L'den yüksek olduğunda,

amiodaron ilişkili hipotiroidi gelişme riski 4,7 kat artmıştır [85]. Albert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hipotiroidi gelişen hastaların başlangıçtaki TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur [33]. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise başlangıç TSH düzeyinin $>1,5$ mU/L olması, amiodaron ilişkili hipotiroidi gelişimi için artan bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, başlangıç TSH düzeyindeki her 1 mU/L'lik artışın, amiodaron ilişkili hipotiroidi insidansının artmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir [86]. Ahmed ve arkadaşlarının 303 hastayla yaptığı bir çalışmada, amiodaron ile ilişkili tirotoksikozu olan hastaların başlangıç TSH değeri, amiodaron ile ilişkili hipotiroidizmi olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur [89]. Bizim çalışmamızda da hipotiroidi gelişen hastaların amiodaron tedavisine başlamadan önceki TSH düzeyi, ortalama 3,2 ile ö tiroit kalan ve hipertiroidi gelişen hasta gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hipertiroidi gelişen hastaların başlangıç TSH düzeyi ise 1,1 olup, ö tiroit kalan ve hipotiroidi gelişen hastalara kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Aritmiye eşlik eden hastalıklar değerlendirildiğinde, Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diabetes mellitus %21,8, hipertansiyon %59,8 ve koroner arter hastalığı %28,3 oranında tespit edilmiştir. Acet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise diabetes mellitus %16,9, hipertansiyon %52,3 ve koroner arter hastalığı %51,5 oranında bulunmuştur. Her iki çalışmada da ö tiroit kalan, hipertiroidi ve hipotiroidi gelişen gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir [86, 90]. Çalışmamızda, diabetes mellitus %30,2, hipertansiyon %75,4, koroner arter hastalığı %72,1 ve hiperlipidemi %52,2 oranında saptanmış olup, alt gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Yapılan önceki çalışmalarda, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığının amiodaron ilişkili hipertiroidi ve hipotiroidi gelişiminde risk faktörü olmadığı gösterilmiştir; bu bulgular çalışmamızla uyumludur.

Amiodaron ilişkili hipotiroidi ve hipertiroidi gelişimi ile amiodaron dozu ve tedavi süresi arasındaki ilişki, literatürde tutarsız bir şekilde rapor edilmiştir [85, 89, 91, 92]. Çalışmamızda da hipotiroidi ve hipertiroidi gelişen hastaların ortalama amiodaron kullanım dozu ve süresi benzer olup, anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Hastalarımızın çoğunluğu idame olarak 200 mg/gün amiodaron

kullanılmaktaydı; bu nedenle amiodaron dozu ile tiroid disfonksiyonu gelişimi arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya koyulamamıştır.

Literatüre göre, amiodaron ilişkili hipertiroidi ile karşılaştırıldığında, amiodaron ilişkili hipotiroidi daha kısa sürede gelişmektedir [31, 79, 81, 93-95]. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 365 günden daha az süreyle amiodaron alan hastalarda, tedavi süresi 1 yıldan fazla olan hastalara kıyasla, amiodaron ilişkili hipotiroidi gelişme olasılığının 1,89 kat arttığı gösterilmiştir [86]. Takeuchi ve arkadaşlarının 131 hastayla gerçekleştirdiği çalışmada ise amiodaron başlandıktan ortalama 10 ay sonra amiodaron ilişkili hipotiroidi geliştiği saptanmıştır [96]. Literatürde, amiodaron ilişkili hipertiroidinin amiodaron tedavisinin başlangıcında veya yıllar sonra gelişebileceği gösterilmiştir [97]. İlacın ve metabolitlerinin dokularda depolanması ve bunların yavaş salınması nedeniyle amiodaronun etkisi uzun süre devam edebilmektedir. Bu nedenle, ilacın kesilmesinden aylar sonra bile AİT'nin (Amiodaron İlişkili Hipertiroidi) geliştiği görülmüştür [30]. Trip ve arkadaşları [31], amiodaron ilişkili hipertiroidi gelişmeden önce amiodaron tedavisinin ortalama süresinin 3 yıl olduğunu, hastalığın 18 ay sonra %2,5, 48 ay sonra ise %33,5 olasılıkla ortaya çıktığını gözlemlemiştir. Martino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iki hastada tedavinin başlangıcından sırasıyla 12 ve 29 ay sonra amiodaron ilişkili hipertiroidi geliştiği bildirilmiştir [98]. Mariotti ve arkadaşları [99] 21-47 aylık amiodaron tedavisinin ardından amiodaron ilişkili hipertiroidi geliştiğini rapor etmiştir. Çalışmamızda ise hipertiroidi gelişen hastalarda ortalama yan etki süresi [13,5 (7-24,5) ay], hipotiroidi görülen hastalara [5 (3-16) ay] kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, bu bulgular literatürle uyumludur.

Literatürde, amiodaron ilişkili hipotiroidinin kadınlarda daha sık görüldüğü ve kadın/erkek oranının 1,5:1 olduğu belirtilmiştir [30]. Farhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hipotiroidi gelişen hastaların çoğunluğu kadın olarak tespit edilmiştir [87]. Ancak, Ahmed ve arkadaşları [89], Mohammadi ve arkadaşları [100], Sidhu ve arkadaşları [101], Kinoshita ve arkadaşlarının [95] yaptığı çalışmalarda her iki cinsiyette de amiodaron ilişkili hipotiroidi prevalansının oldukça benzer olduğu ve anlamlı bir fark bulunmadığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda da hipotiroidi gelişen hastalarda anlamlı bir cinsiyet farkı

saptanmamıştır. Amiodaron ilişkili hipertiroidi ise erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha fazla görülmektedir [33]. Sidhu ve arkadaşlarının [101] çalışmasında da amiodaron ilişkili hipertiroidinin erkeklerde anlamlı derecede daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Çalışmamızda hipertiroidi gelişen hastalarda erkek cinsiyet oranı %72,5 olarak bulunmuş olup, bu sonuç literatürle uyumludur.

Amiodaron ilişkili hipotiroidi hastalarının yaş ortalaması, amiodaron ilişkili hipertiroidi hastalarından daha yüksektir [78]. Huang ve arkadaşlarının Tayvan’da yaptığı çalışmada, amiodaron ilişkili tirotoksikozun daha genç yaşla ilişkili olduğu ve amiodaron ilişkili hipotiroidi için ileri yaşın bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [86]. Zosin ve arkadaşlarının [102], Ahmed ve arkadaşlarının [89] yaptığı çalışmalarda da ileri yaş, amiodaron ilişkili hipotiroidi için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Ancak, Albert ve arkadaşlarının [33] ile Farhan ve arkadaşlarının [87] çalışmalarında hastaların yaşları arasında anlamlı bir fark bulunamamış olup, bu bulgular bizim çalışmamızla da uyumludur.

Önceden var olan Hashimoto tiroiditi, amiodaron ilişkili hipotiroidinin gelişimi ve kalıcılığı için kanıtlanmış bir risk faktörüdür [25, 81, 103]. Martino ve arkadaşlarının 28 amiodaron ilişkili hipotiroidi hastası üzerinde yaptığı çalışmada, 19 hastada (%68) altta yatan tiroid anormallikleri bulunurken, geri kalan 9 hastada (%32) saptanabilir herhangi bir anormallik tespit edilmemiştir [81]. Çalışmamızda ise hipotiroidi gelişen 81 hastanın 14’ünde (%19,7) amiodaron tedavisine başlanmadan önce hipotiroidi mevcuttur. Hipertiroidi gelişen hiçbir hastada önceden hipotiroidi bulunmazken, ötiroid kalan hastaların yalnızca %3,3’ünde amiodaron tedavisi öncesi hipotiroidi tespit edilmiştir. Bu bulgu, amiodaron tedavisine başlanmadan önce hipotiroidi hastalığının varlığının, hipotiroidi gelişim riskini artırdığını desteklemektedir.

Anti-TPO pozitifliği, amiodaron ilişkili hipotiroidi gelişimi için önemli bir risk faktörüdür [31, 81, 103]. Farhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hipotiroidi gelişen yedi hastanın beşinde (%71) anti-tiroid antikorlarının pozitif olduğu tespit edilmiştir [87]. Martino ve arkadaşlarının amiodaron ilişkili hipotiroidi gelişen 28 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların 10’unda (%53) anti-tiroid antikorlarının pozitif olduğu belirlenmiştir [81]. Zosin ve arkadaşları, anti-TPO düzeylerini değerlendirmiş ve hipotiroidi gelişen 41 hastanın 11’inde

(%26,8) pozitiflik saptamışlardır [102]. Bizim çalışmamızda ise hipotiroidi gelişen 81 hastanın 19'unda (%26,8) anti-TPO pozitifliği tespit edilmiş olup, bu sonuç Zosin ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olup artmış risk ile ilişkilidir.

Çalışmamızda, hipotiroidi gelişen hastaların ultrasonografi incelemelerinde %57,7 oranında tiroid nodülü tespit edilmiş olup, tiroid hacmi ötiroid kalan ve hipertiroidi gelişen hastalara göre azalmış bulunmuştur. Literatürde, amiodaron ilişkili hipotiroidi gelişimi ile tiroid nodülü ve hacmi arasında kanıtlanmış bir risk bulunamamıştır. Ancak Hashimoto tiroiditi, hipotiroidizm gelişimi açısından kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Tespit ettiğimiz ultrasonografi bulguları, hipotiroidi gelişen hastalarda, daha önce saptanamamış Hashimoto tiroiditinin var olabileceğini düşündürmektedir.

Altta yatan aritmi nedeniyle amiodaron kullanımı gerekli ise, levotiroksin replasmanı ile birlikte devam edilebilir [104]. Amiodaronun kesilmesi mümkünse, özellikle altta yatan tiroid patolojisi olmayan hastalarda hipotiroidizmin spontan remisyonu sıklıkla gözlenirken; Hashimoto tiroiditi olan hastalarda ise spontan remisyona olasılığı daha düşüktür [81]. Çalışmamızda hipotiroidi gelişen hastaların %10'unda spontan remisyona gözlenirken, hastaların %90'ına levotiroksin tedavisi başlanmıştır. Spontan remisyona giren hastaların hiçbirinde anti-TPO pozitifliği saptanmazken, spontan remisyona gözlenmeyen hastaların %28,6'sında anti-TPO pozitifliği tespit edilmiştir; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hipotiroidi gelişen hastaların %61'inde amiodaron tedavisi kesilmiştir. Hipotiroidi gelişen hastalarda levotiroksin tedavisinin süresi ve tedavinin zamanla kesilip kesilemeyeceği konusunda veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda, takip süresi boyunca hastaların yalnızca %15'inde levotiroksin tedavisi kesilebilmiş ve bu hastalarda nüks gözlenmemiştir. Ancak kesin sonuçlar elde edebilmek için hastaların daha uzun süre izlenmesi gerekmektedir. Hastalara ortalama 64,48 mg levotiroksin tedavisi uygulanmış olup, tedavinin 3. ve 6. aylarında anlamlı TSH düşüşü gözlenmiştir.

Amiodarona bağlı tirotoksikoz, Tip 1 ve Tip 2 AİT olarak iki sınıfta değerlendirilmektedir ve çoğu zaman bu ayrımı yapmak kolay değildir. Tip 1 AİT, tipik olarak altta yatan nodüler guatr veya Graves hastalığına sekonder olarak gelişen, iyot yüküne yanıt olarak tiroid dokusu tarafından aşırı ve kontrolsüz tiroid

hormonu biyosentezinin neden olduğu, iyot kaynaklı bir hipertiroidizm şeklidir [49]. Ayrıca iyot eksikliği olan bir bölgede yaşamak, artan iyot alımının tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını uyardığı, dolayısıyla klinik olarak belirgin bir hipertiroidizme (Jod-Basedow fenomeni) yol açtığı düşünülmektedir [37]. Tip 2 AİT ise sağlıklı tiroid bezinde ortaya çıkan yıkıcı bir tiroidittir [18, 29, 49]. Toksik multinodüler guatr vakalarının düşük olduğu, iyot açısından yeterli bir ülke olan Japonya’da yalnızca Tip 2 AİT gözlemlenmiştir [105]. Yine Japonya’da Uchida ve arkadaşlarının 225 hasta ile yaptığı çalışmada, ortalama 1295 günlük takip süresi boyunca 13 hastaya (%5,8) amiodaron kaynaklı AİT tanısı konulmuş olup, bu hastaların tamamı Tip 2 AİT olarak değerlendirilmiştir [106]. Çalışmamızda ise Tip 1 AİT grubunda yer alan hastaların oranı %63,7 iken, hipertiroidi gelişen hastaların %36,3’ü Tip 2 AİT grubundadır. Çalışmamızda Tip 1 AİT oranının daha yüksek bulunmasının nedeni, ülkemizin orta-ciddi iyot eksikliği bölgesinde yer almasıyla açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda Tip 2 AİT gelişen hastaların tamamı tiroid açısından sağlıklıdır. Tip 1 AİT gelişen hastaların yalnızca birinde, amiodaron tedavisine başlanmadan önce multinodüler guatr saptanmıştır.

TRAb ve Anti-TPO gibi otoantikorların ölçümü, Tip 1 ve Tip 2 AİT arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir. Tip 1 hastalarında sıklıkla diffüz veya nodüler guatr ya da Graves hastalığı (yüksek TSH reseptör antikorları ile birlikte) gibi altta yatan tiroid patolojileri bulunduğundan, TRAb pozitifliği daha yaygındır [42]. Tip 2 AİT’nin ise otoimmünite ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir [107, 108]. Bununla birlikte, TRAb ve Anti-TPO otoantikorlarının varlığı, Tip 2 AİT teşhisini ekarte etmez. Tip 2 AİT tanısı alan bazı hastalarda tiroid otoantikorları pozitif bulunmuş olup, bu durumun glukokortikoidlerle farmakolojik tedaviye yanıt üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir [42]. Cappellani ve arkadaşlarının 309 AİT hastasıyla yaptığı bir çalışmada, hastaların %7’sinde (21 hasta) TRAb pozitifliği saptanmış ve TRAb pozitif AİT hastalarının %60’ı Tip 2 AİT olarak değerlendirilmiştir [109]. Clark ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise TRAb pozitifliği ile Tip 1 ve Tip 2 AİT arasında bir ilişki bulunamamıştır [110]. Çalışmamızda AİT gelişen hastaların %10’unda TRAb pozitifliği saptanmış olup, bu oran ötiroid kalan ve hipotiroidi gelişen hastalara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak, TRAb ve Anti-TPO pozitifliği Tip 1 AİT hastalarında daha

yüksek oranda olmasına rağmen, Tip 1 ve Tip 2 AİT hastaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bulgular literatürle uyumlu olup, Tip 1 ve Tip 2 AİT ayırımında otoantikörlerin kullanımının önerilmediği sonucuna varılmıştır.

Günümüzde renkli akış Doppler sonografi (CFDS), hastalığın iki tipini ayırt etmede altın standart olarak kabul edilmektedir. Tiroid ultrasonu, çoğunlukla Tip 1 AİT’de artan tiroid hacmi, hipoekoik doku yapısı ve nodüler değişiklikleri gösterirken, Tip 2 AİT’de normal bulgular saptanır [111]. Tip 1 AİT’de tiroid bezi, Doppler US’de normal veya artmış vaskülarizasyon gösterirken, Tip 2 AİT’de inflamatuvar tiroidite bağlı olarak tiroid bezinde normal veya azalmış vaskülarite görülür [47]. Fradkin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AİT hastalarının %85’inde nodüler guatr tespit edilmiştir ve büyük nodüler guatlara sahip yaşlı kişiler, AİT gelişimi açısından daha yüksek risk altında kabul edilmiştir [112]. Bogazzi ve arkadaşlarının 55 AİT hastasıyla yaptığı çalışmada, tüm Tip 1 AİT hastalarının tiroid Doppler ultrasonunda normal veya artmış tiroid vaskülaritesi mevcutken, Tip 2 AİT hastalarında vaskülarite saptanmamıştır [113]. Çalışmamızda, AİT gelişen hastaların tiroid hacmi belirgin derecede yüksek olup, hastaların %56’sında tiroid nodülü tespit edilmiştir. Ancak, Tip 1 ve Tip 2 AİT hastalarının tiroid hacimleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tip 1 AİT hastalarının %70’inde tiroid nodülü tespit edilirken, bu oran Tip 2 AİT hastalarında yalnızca %26’dır. Tiroid Doppler ultrasonunda ise Tip 1 AİT hastalarında çoğunlukla vaskülaritede artış tespit edilirken, Tip 2 AİT hastalarında yüksek oranda vaskülaritede azalma saptanmıştır.

Nükleer görüntüleme teknikleri (RAIU) başka bir yararlı tanı aracıdır. RAIU genellikle Tip 2 AİT’de çok düşüktür (<%3), Tip 1 AİT’de ise düşük-normal, normal ve hatta yüksek olabilir [18]. İyot eksikliği bulunmayan tüm hastalarda, 24 saatlik RAIU yoktur ve AİT ayırımı için yararlı değildir [48]. Mariotti ve arkadaşlarının 19 AİT hastasıyla yaptığı bir çalışmada, 6 hasta Tip 1 AİT, 9 hasta Tip 2 AİT, 4 hasta ise miks tip olarak kabul edilmiştir. Tip 1 AİT hastalarının tamamında yüksek ve homojen RAI tutulumu gösterilirken, Tip 2 AİT hastalarının tamamında RAI tutulumu saptanmamıştır [114]. Daniels’in yaptığı bir çalışmada ise Tip 1 ve Tip 2 AİT hastalarının tamamında RAIU neredeyse sıfır olarak bulunmuştur [115]. Çalışmamızda, Tip 1 AİT hastalarının %78,4’ünde ve Tip 2

AİT hastalarının %89,3'ünde RAIU azalmış olup, tip ayırımında sintigrafi kullanılmamıştır.

Tiroid hormon konsantrasyonlarının Tip 1 ve Tip 2 AİT'yi ayırt etmede yararlı olmadığı, ancak Tip 2 AİT'de daha yüksek olma eğiliminde olduğu bilinmektedir [29, 116]. Geçmişte, artan T4/T3 oranının (> 4) Tip 2 AİT'nin bir özelliği olduğu düşünülmekteydi [109, 116]; ancak, yapılan iki çalışmada bu oranların her iki AİT tipi arasında benzer olduğu bulunmuştur [29, 116]. Yine de, mevcut olduğu takdirde bu parametre değerlendirilebilir. Çalışmamızda, her iki tipte de T4/T3 oranı 4'ten küçük olup, oranlar benzer bulunmuştur.

Tip 1 AİT hastalarında spontan remisyon gözlenmezken, Tip 2 AİT genellikle geçici olup amiodaronun kesilmesiyle düzelir. Ancak, bazen amiodaron kullanımına devam edilmesine rağmen spontan remisyon meydana gelebilir [117, 118]. Çalışmamızda, Tip 2 AİT hastalarının %80'inde spontan remisyon gözlenmiş olup, spontan remisyon gözlenen hastaların tamamı Tip 2 AİT'ti.

Raghavan P ve arkadaşları, e-posta aracılığıyla endokrinologlar arasında amiodaron tirotoksikozunun yönetimi ile ilgili bir anket çalışması yapmış ve doktorların tipik bir AİT'li hastaya tanı ve tedavi yaklaşımlarını öğrenmeyi amaçlamıştır. Tip 1 AİT'nin başlangıç tedavisinde, hekimlerin %74'ü tionamidleri tek başına, %5,7'si ise glukokortikoidlerle kombine olarak kullanmıştır. Bu oranların, ETA (European Thyroid Association) araştırmasında bildirilen oranların oldukça altında olduğu görülmüştür. ETA çalışmasında %1 olarak belirlenen "bekle ve izle" yaklaşımının bu çalışmada %6 olarak saptanması, ayrıca potasyum perklorat ile tionamidlerin kombine edilme oranları arasındaki farkın (%1,9 ve %31) dikkat çekici olduğu vurgulanmıştır [119]. Tip 2 AİT tedavisinde, hekimlerin %30,8'i glukokortikoidleri tek başına, %35,6'sı ise glukokortikoidleri tionamid ile kombine ederek kullanmıştır. Hekimlerin %25'i ise tionamidleri tek başına kullanacağını bildirmiştir [120].

Erdoğan ve arkadaşları, AİT'de basamaklı tedavi yaklaşımının etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışmada, AİT'li 20 hastaya başlangıç olarak bir ay boyunca 30-50 mg/gün metimazol ve 1000 mg/gün potasyum perklorat verilmiştir. Hastaların 12'sinde (7'si Tip I, 5'i Tip II) ötiroidizm veya serum tiroid hormon düzeylerinde anlamlı bir azalma sağlanabilmiştir. Yanıt vermeyen 8 hastaya (7 Tip

I, 1 Tip II) 40-48 mg/gün prednizolon eklenmiş ve tüm hastalarda ötiroidizm sağlanmıştır. Çalışmada, başlangıçta yapılan sınıflamanın gereksiz steroid kullanımına yol açabileceği ve basamaklı tedavi yaklaşımının iyi bir seçenek olabileceği bildirilmiştir [121]. Tip 2 AİT hastalarında, steroid tedavisinin tek başına veya antitiroid ilaçlar ya da plazmaferez ile kombinasyon halinde uygulanmasının sonuçları, yapılan çoğu çalışmada olumlu bulunmuştur [62, 122-124]. Bogazzi ve arkadaşlarının 42 Tip 2 AİT hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada, hastalar 40 gün boyunca glukokortikoid veya metimazol ile tedavi edilmiştir. Kırk gün sonunda hala tirotoksik olan hastalar, glukokortikoid grubunda $\%23,8 \pm \%9,3$, metimazol grubunda ise $\%85,7 \pm \%7,6$ olarak saptanmıştır. Metimazol grubundaki hastalar glukokortikoidlerle tedavi edildiğinde, $\%94,1$ 'i 40 gün içinde ötiroidizme ulaşmıştır. Bu çalışma, Tip 2 AİT'de steroid tedavisinin önemini ortaya koymuştur [61]. Bizim çalışmamızda, Tip 1 AİT hastalarının $\%88,2$ 'si yalnızca metimazol ile tedavi edilmiş olup, ortalama $13,51 \pm 9,45$ mg dozunda metimazol ortalama $11,75 \pm 12,1$ ay boyunca verilmiştir. Ortalama 3 ay sonra ötiroidizm sağlanmıştır. Tip 1 AİT hastalarında, RAIU değerlerinin yeterli olması şartıyla kalıcı tedavi radyoaktif iyot (RAI) ile gerçekleştirilebilir [29]. Çalışmamızda, 5 Tip 1 AİT hastasına metimazol ile ötiroidizm sağlandıktan sonra kalıcı tedavi olarak RAI uygulanmış ve hastaların hepsinin sintigrafisinde toksik nodül tespit edilmiştir. Sadece bir Tip 1 AİT hastasına metimazol başlanmış, ancak ötiroidizm sağlanamayınca plazmaferez sonrası tiroidektomi yapılmıştır. Tip 2 AİT hastalarının $\%80$ 'i spontan remisyona girmiş olup, yalnızca 6 hastaya tedavi verilmiştir. Bu 6 hastanın 3'üne metimazol ve steroid kombine tedavisi uygulanmıştır. Diğer 3 hastaya ise metimazol ve steroid eş zamanlı başlanmış, ancak ötiroidizm sağlanamayınca plazmaferez sonrası tiroidektomi yapılmıştır.

Ülkemizde, AİT ile ilgili yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır [121, 125]. Bu çalışmalardaki hasta sayıları sırasıyla 20 ve 4'tür. Ülkemizde, endokrinologların AİT tanısında ve sınıflandırmasında kullandıkları tanı araçları ile tedavi yaklaşımlarını belirleyen çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Amiodaronun neden olabileceği tiroid disfonksiyonlarının önceden tahmin edilmesi zordur. Bu nedenle, amiodaron tedavisine başlanan her hasta, tiroid disfonksiyonu risk faktörleri açısından değerlendirilerek yakın takibe alınmalıdır. Hipertiroidi ve hipotiroidi, kardiyak aritmileri tetikleyebileceği için erken dönemde teşhis edilmeli, hızlı ve doğru bir şekilde sınıflandırılarak tedavi süreci ivedilikle planlanmalıdır. Eğer amiodaron kardiyak aritmiler için vazgeçilmezse, hastalar ablatif tedavi yöntemleri açısından da değerlendirilmelidir.



8. ÖZET

Amiodaronun Neden Olduğu Tiroid Bozukluklarının, Tanı ve Tedavi Yöntemlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Amiodaron, kardiyak aritmilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antiaritmik ilaç olup, tiroid üzerinde hipotiroidi ve hipertiroidi gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu çalışmada, amiodaronun tiroid üzerinde oluşturabileceği yan etkilerin önceden tahmin edilmesine yönelik olası risk faktörlerinin belirlenmesi, tanı ve sınıflandırmada kullanılabilecek araçların saptanması ile tedavi yöntemlerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Metod: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından amiodaron tedavisine başlanan ve en az 3 ay süreyle amiodaron kullanan, yaş ortalaması $65,67 \pm 12,91$ yıl olan, 105'i (%34,9) kadın toplam 301 hastanın verileri incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 71'inde (%23,6) hipotiroidi, 80'inde (%26,6) ise hipertiroidi saptanmıştır. Tüm gruplarda, amiodaron tedavisinden 3 ay sonra sT4 düzeyi artarken, sT3 düzeyi azalmıştır. Hipotiroidi gelişen hastalarda TSH düzeyi tedaviden 3 ay sonra anlamlı düzeyde artmış, hipertiroidi gelişen hastalarda ise anlamlı düzeyde azalmıştır. Hipertiroidi gelişen hastalar arasında erkek cinsiyet oranı anlamlı derecede yüksek (%72,5) bulunmuş, hipotiroidi gelişen hastalarda ise cinsiyet oranı benzer saptanmıştır. Hipertiroidi gelişen hastaların tiroid hacmi, diğer iki gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek ($27,72 \pm 19,48$ cc) bulunmuştur. Hipertiroidi görülen hastalarda ortalama yan etki süresi [13,5 (7-24,5) ay], hipotiroidi görülen hastalardaki [5 (3-16) ay] süreden anlamlı şekilde daha uzun olmuştur. Hipertiroidi gelişen hastaların %63,7'sinde Tip 1 AİT, %36,3'ünde ise Tip 2 AİT saptanmıştır.

Sonuç: Amiodaronun neden olabileceği tiroid disfonksiyonlarının önceden tahmin edilmesi zordur. Bu nedenle, amiodaron tedavisine başlanan her hasta, tiroid disfonksiyonu risk faktörleri açısından değerlendirilerek yakın takibe alınmalıdır. Hipertiroidi ve hipotiroidi, kardiyak aritmileri tetikleyebileceği için erken dönemde

teşhis edilmeli, hızlı ve doğru bir şekilde sınıflandırılarak tedavi süreci ivedilikle planlanmalıdır. Eğer amiodaron kardiyak aritmiler için vazgeçilmezse, hastalar ablatif tedavi yöntemleri açısından da değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Amiodaron, Hipertiroidi, Hipotiroidi, Kardiyak Aritmi, Tirotoksikoz



9.ABSTRACT

Retrospective Evaluation of the Diagnosis and Treatment Methods of Thyroid Disorders Induced by Amiodarone

Objective: Amiodarone is an antiarrhythmic drug widely used in the treatment of cardiac arrhythmias, which can cause side effects on the thyroid, such as hypothyroidism and hyperthyroidism. This study aims to identify potential risk factors for predicting the side effects amiodarone may have on the thyroid, to determine tools that can be used in diagnosis and classification, and to retrospectively review treatment methods.

Method: Data from a total of 301 patients, with a mean age of 65.67 ± 12.91 years, of whom 105 (34.9%) were women, who started amiodarone therapy under the Department of Cardiology at Akdeniz University Faculty of Medicine and used amiodarone for at least 3 months, were reviewed.

Findings: Hypothyroidism was detected in 71 (23.6%) and hyperthyroidism in 80 (26.6%) of the patients included in the study. In all groups, sT4 levels increased while sT3 levels decreased 3 months after starting amiodarone treatment. In patients who developed hypothyroidism, TSH levels increased significantly 3 months after treatment, whereas in those who developed hyperthyroidism, TSH levels decreased significantly. The proportion of male patients was found to be significantly higher (72.5%) among those who developed hyperthyroidism, whereas the gender distribution was similar in patients who developed hypothyroidism. The thyroid volume of patients who developed hyperthyroidism was found to be significantly higher (27.72 ± 19.48 cc) compared to the other two groups. The mean duration of side effects in patients with hyperthyroidism [13.5 (7-24.5) months] was significantly longer than in those with hypothyroidism [5 (3-16) months]. Type 1 AIT was detected in 63.7% and Type 2 AIT in 36.3% of the patients who developed hyperthyroidism.

Conclusion: It is difficult to predict thyroid dysfunctions that may be caused by amiodarone. Therefore, every patient starting amiodarone therapy should be

evaluated for risk factors of thyroid dysfunction and closely monitored. Since hyperthyroidism and hypothyroidism can trigger cardiac arrhythmias, they should be diagnosed early, classified quickly and accurately, and the treatment process should be planned promptly. If amiodarone is indispensable for managing cardiac arrhythmias, patients should also be evaluated for potential ablative treatment options.

Key Words: Amiodarone, Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Cardiac Arrhythmias, Thyrotoxicosis



10. KAYNAKLAR

1. Reiffel J, Estes 3rd NA, Waldo AL, Prystowsky EN, DiBianco R. A consensus report on antiarrhythmic drug use. *Clin Cardiol* 1994; 17(3): 103-16. doi: 10.1002/clc.4960170303
2. Kapoor JR. Use of Amiodarone - Reply. *JAMA* 2007; 298(22): 2617-8. doi: 10.1001/jama.298.22.2617-a
3. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Arch Inter Med* 2000; 160(12): 1741-8. doi: 10.1001/archinte.160.12.1741
4. Rao R, McCready V, Spathis G. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(3): 563-8. doi: 10.1210/jcem-62-3-563
5. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GC. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J* 1983; 106(4): 840-7. doi: 10.1016/0002-8703(83)90006-6
6. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrin* 2010; 6(1): 34-41. doi: 10.1038/nrendo.2009.225
7. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356(9): 935-41. doi: 10.1056/NEJMct065916
8. Bianco AC, Larsen PR. Cellular and structural biology of the deiodinases. *Thyroid* 2005; 15(8): 777-86. doi: 10.1089/thy.2005.15.777
9. Stathatos N. Thyroid physiology. *Med Clin North Am* 2012; 96(2): 165-73. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.007
10. Maia AL, Goemann IM, Souza Meyyer EL, Wajner SM. Deiodinases: the balance of thyroid hormone Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *J Endocrinol* 2011; 209(3): 283-97. doi: 10.1530/JOE-10-0481
11. Larsen PR, Zavacki AM. Role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *Eur Thyroid J* 2013; 1(4): 232-42. doi: 10.1159/000343922

12. Wiersinga WM. Amiodarone and the thyroid, in *Pharmacotherapeutics of the thyroid gland*. Springer 1997; 225-87.
13. Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD, Litter WA, Ramsden DB, Sheppard MC. Amiodarone and Thyroid Hormone Action. *Clin Endocrin (Oxf)* 1985; 22(3): 257-64. doi: 10.1111/j.1365-2265.1985.tb03238.x
14. Safran M, Fang SL, Bambini G, Pinchera A, Martino E, Braverman LE. Effects of amiodarone and desethylamiodarone on pituitary deiodinase activity and thyrotropin secretion in the rat. *Am J Med Sci* 1986; 292(3): 136-41. doi: 10.1097/00000441-198609000-00003
15. Krenning EP, Docter R, Bernard B, Visser T, Hennemann G. Decreased transport of thyroxine (T₄), 3, 3', 5-triiodothyronine (T₃) and 3, 3', 5'-triiodothyronine (rT₃) into rat hepatocytes in primary culture due to a decrease of cellular ATP content and various drugs. *FEBS Letters* 1982; 140(2): 229-33. doi: 10.1016/0014-5793(82)80900-9
16. Honegger UE, Zuehlke RD, Scuntaro I, Schaefer MH, Toplak H, Wiesmann UN. Cellular accumulation of amiodarone and desethylamiodarone in cultured human cells: Consequences of drug accumulation on cellular lipid metabolism and plasma membrane properties of chronically exposed cells. *Biochem Pharmacol* 1993; 45(2): 349-56. doi: 10.1016/0006-2952(93)90070-d
17. Chiovato L, Martino E, Tonacchera M, Santini F, Lapi P, Mammoli C, et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology* 1994; 134(5): 2277-82. doi: 10.1210/endo.134.5.8156930
18. Martino E, Bartalea L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrin Rev* 2001; 22(2): 240-54. doi: 10.1210/edrv.22.2.0427
19. De Leo S, Braverman LE. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *The Thyroid and Its Diseases: A Comprehensive Guide for the Clinician* 2019; 417-33.
20. Wolff J, Chaikoff IL. The inhibitory action of excessive iodide upon the synthesis of diiodotyrosine and of thyroxine in the thyroid gland of the normal rat. *Endocrinology* 1948; 43(3): 174-9. doi: 10.1210/endo-43-3-174
21. Rosene ML, Wittmann G, e Drigo RA, Singru PS, Lechan RM, Bianco AC. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated

- plasma TSH associated with amiodarone treatment. *Endocrinology* 2010; 151(12): 5961-70. doi: 10.1210/en.2010-0553
22. Christoffolete MA, Ribeiro R, Singru P, Fekete C, da Silva WS, Gordon DF, et al. Atypical expression of type 2 iodothyronine deiodinase in thyrotrophs explains the thyroxine-mediated pituitary thyrotropin feedback mechanism. *Endocrinology* 2006; 147(4): 1735-43. doi: 10.1210/en.2005-1300
 23. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Beraud T, et al. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976; 58(2): 255-9. doi: 10.1172/JCI108466
 24. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; 118(7): 706-14. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.11.028
 25. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Advan Endocrin Metabol* 2011; 2(3): 115-26. doi: 10.1177/2042018811398516
 26. Ursella S, Testa A, Mazzone M, Silveri NG. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10(5): 269.
 27. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and Treatment of Amiodarone-Induced Thyroid Disorders. *J Clin Endocrin Metabol* 2020; 106(1): 226-36. doi: 10.1210/clinem/dgaa686
 28. Balzano S, Sau F, Bartalena L, Ruscazio M, Balestrieri A, Cherchi A, et al. Diagnosis of amiodarone-iodine-induced thyrotoxicosis (AIIT) associated with severe nonthyroidal illness. *J Endocrin Invest* 1987; 10(6): 589-91. doi: 10.1007/BF03347002
 29. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrin Metabol* 2010; 95(6): 2529-35. doi: 10.1210/jc.2010-0180
 30. Martino E, Aghini--Lombardi F, Mariotti S, Bartalennaa L, Braverman L, Pinchera A. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Hormone Res* 1987; 26(1-4): 158-71. doi: 10.1159/000180696

31. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 91(5): 507-11. doi: 10.1016/0002-9343(91)90187-3
32. Stäubli M, Studer H. Amiodarone-treated patients with suppressed TSH test are at risk of thyrotoxicosis. *Klin Wochenschr* 1985; 63(4): 168-75. doi: 10.1007/BF01732171
33. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9(1): 175-83. doi: 10.1016/s0735-1097(87)80098-0
34. Bakker O, Hudig F, Meijssen S, Wiersinga WM. Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249(2): 517-21. doi: 10.1006/bbrc.1998.9174
35. Burman KD, Wartofsky L. Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1(1-2): 19-25. doi: 10.1023/a:1010004218052
36. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018; 7(2): 55-66. doi: 10.1159/000486957
37. Newman C, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998; 79(2): 121-7. doi: 10.1136/hrt.79.2.121
38. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, Martino E, Bogazzi F. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrin* 2014; 171(3): 363-8. doi: 10.1530/EJE-14-0267
39. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol* 2009; 25(7): 421-4. doi: 10.1016/s0828-282x(09)70512-4
40. Bogazzi F, et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol* 2007; 67(4): 533-7.

41. Bogazzi F, et al. Long-term outcome of thyroid function after amiodarone-induced thyrotoxicosis, as compared to subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 694-99.
42. Tomisti L, Urbani C, Rossi G, Latrofa F, Sardella C, Manetti L, Lupi I, et al. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 2016; 39(5): 585-91. doi: 10.1007/s40618-015-0426-0
43. Markantes GK, Michalaki MA, Vagenakis GA, Lamari FN, Pitsi E, Eliopoulou M, et al. Plasma beta-glucuronidase activity: a novel tool to distinguish type 1 from type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis? *Eur Thyroid J* 2019; 8(4): 215-20. doi: 10.1159/000500355
44. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, Brogioni S, Pardini E, Pellegrini G, et al. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13(7): 643-8. doi: 10.1089/105072503322239989
45. Bartalena L, Grasso L, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrin Metabol* 1994; 78(2): 423-7. doi: 10.1210/jcem.78.2.8106631
46. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997; 102(5): 454-8. doi: 10.1016/S0002-9343(97)00047-8
47. Eaton S, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(1): 33-8. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01457.x
48. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 116-30. doi: 10.1007/BF03343825
49. Theodoraki A, Vanderpump MP. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management. *Clin Endocrinol* 2016; 84(2): 172-6. doi: 10.1111/cen.12988

50. Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Mariotti S. The usefulness of ^{99m}Tc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(4): 423-9. doi: 10.1530/EJE-08-0348
51. Pattison DA, Westcott J, Lichtenstein M, Toh HB, Gunawardana D, Better N, et al. Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nucl Med Commun* 2015; 36(4): 356-62. doi: 10.1097/MNM.0000000000000260
52. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Int Med* 1997; 126(1): 63-73. doi: 10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00009
53. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: four cases and a review of the literature. *Postgrad Med J* 1980; 56(655): 356-8. doi: 10.1136/pgmj.56.655.356
54. Lu Y, Won KA, Nelson BJ, Qi D, Rausch DJ, Asinger RW. Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. *Am J Health-Sys Pharm* 2008; 65(10): 947-52. doi: 10.2146/ajhp060415
55. Kurnik D, Loebstein, Farfel Z, Ezra D, Halkin H, Olchovsky D. Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland. *Medicine* 2004; 83(2): 107-13. doi: 10.1097/01.md.0000123095.65294.34
56. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev* 1998; 50(1): 89-105.
57. Martino E, Mariotti S, Aghini-Lombardi F, Morabito S, Baschieri L, Pinchera A, et al. Short term administration of potassium perchlorate restores euthyroidism in amiodarone iodine-induced hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1986; 63(5): 1233-6. doi: 10.1210/jcem-63-5-1233
58. Cooper DS. Long-term antithyroid drug therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021; 28(5): 510-6. doi: 10.1097/MED.0000000000000656
59. Ross D, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10): 1343-421. doi: 10.1089/thy.2016.0229

60. Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Auclair C, Desbiez F, Citron B, Thieblot P, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis recurrence after amiodarone reintroduction. *Am J Cardiol* 2016; 117(7): 1112-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.01.003
61. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, Dell'Unto E, Pepe P, Bartalena L, Martino E. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(10): 3757-62. doi: 10.1210/jc.2009-0940
62. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81(8): 2930-3. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768854
63. Franklyn JA, Gammage MD. Treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(9): 662-6. doi: 10.1038/ncpendmet0592
64. Meurisse M, Hamoir E, D'Silva M, Joris J, Hennen G. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: is there a place for surgery? *World J Surg* 1993; 17(5): 622-6. doi: 10.1007/BF01659125
65. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T, Joris J, Vivario J, Hennen G. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective? *World J Surg* 1998; 22(6): 537-42.; disc 542-3. doi: 10.1007/pl00024613
66. Farwell AP, Abend SL, Huang SK, Patwardhan NA, Braverman LE. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *JAMA* 1990; 263(11): 1526-8.
67. Bogazzi F, et al. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11): 3374-80.
68. Vanderpump MPJ. Use of glucocorticoids in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(12): 650-1. doi: 10.1038/nrendo.2009.218

69. Huestis DW. Mortality in therapeutic haemapheresis. *Lancet* 1983; 321(8332): 1043. doi: 10.1016/s0140-6736(83)92664-8
70. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—Evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22(3): 106-75. doi: 10.1002/jca.20240
71. Sutton D, Nair RC, Rock G. Complications of plasma exchange. *Transfusion* 1989; 29(2): 124-7. doi: 10.1046/j.1537-2995.1989.29289146829.x
72. Tonnelier A, de Flette J, De Becker A, Deweer S, Velkeniers B. Successful pretreatment using plasma exchange before thyroidectomy in a patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur Thyroid J* 2017; 6(2): 108-12. doi: 10.1159/000453578
73. Albino C, Paz-Filho G, Graf H. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). *Clin Endocrinol* 2008; 70(5): 810-1. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03405.x
74. Bogazzi F, Tomisti L, Ceccarelli C, Martino E. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a cautionary note. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 1(72): 133-4. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03600.x
75. Melmed S, Ndemanee K, Reed AW, Hendrickson JA, Singh BN, Mershan JM. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metabol* 1981; 53(5): 997-1001. doi: 10.1210/jcem-53-5-997
76. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 340-8. doi: 10.3275/8298
77. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984; 101(1): 28-34. doi: 10.7326/0003-4819-101-1-28

78. Chevigné-Brancart M, Vandalem J, Hennen F. Etude prospective de l'incidence des dysthyroïdies survenant chez des patients traités par amiodarone. *Rev Med Liege* 1983; 38: 269-75.
79. Borowski GD, Garofano CD, Rose LI, Spielman SR, Rotmensch HR, Greenspan AM, Horowitz LN. Effect of long-term amiodarone therapy on thyroid hormone levels and thyroid function. *Am J Med* 1985; 78(3): 443-50. doi: 10.1016/0002-9343(85)90336-5
80. Nademanee K, Singh BN, Callahan B, Hendrickson JA, Hershman JM. Amiodarone, thyroid hormone indexes, and altered thyroid function: long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 1986; 58(10): 981-6. doi: 10.1016/s0002-9149(86)80023-6
81. Martino E, Aghini-Lombardi F, Marotti S, Bartalena L, Ceccarelli C, Bambini G, et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrin* 1987; 26(2): 227-37. doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00781.x
82. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017; 376(26): 2534-44. doi: 10.1056/NEJMoa1603825
83. Yagishita A, Hachiya H, Kawabata M, Nakamura T, Sugiyama K, Tanaka Y, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis late after amiodarone withdrawal. *Circ J* 2013; 77(12): 2898-903. doi: 10.1253/circj.cj-13-0220
84. Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Braverman LE. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone: a possible consequence of a destructive process in the thyroid. *Arch Inter Med* 1993; 153(7): 886-92.
85. Lee KF, Lee KM, Fung TT. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J* 2010; 16(6): 434-9.
86. Huang C-J, Chen P-J, Chang J-W, Huang D-F, Chang S-L, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in Taiwan: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm* 2014; 36(2): 405-11. doi: 10.1007/s11096-013-9910-9
87. Farhan H, Albulushi A, Taqi A, Al-Hashim A, Al-Saidi K, Al-Rasadi K, Al-Mazroui A, et al. Incidence and pattern of thyroid dysfunction in patients on

- chronic amiodarone therapy: experience at a tertiary care centre in oman. *Open Cardiovasc Med J* 2013; 7: 122-6. doi: 10.2174/1874192401307010122
88. Aanderud S, Sundsfjord J, Aarbakke J. Amiodarone inhibits the conversion of thyroxine to triiodothyronine in isolated rat hepatocytes. *Endocrinology* 1984; 115(4): 1605-8. doi: 10.1210/endo-115-4-1605
 89. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld ACP, Van Veldhuisen DJ, Links TP. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrin* 2011; 75(3): 388-94. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x
 90. Acet H, Ertaş F. Short-term effects of amiodarone on thyroid function on Aegean region population of Turkey: a prospective regional and observational study. *J Clin Exp Invest* 2014; 5(2): 280-5. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2014.02.0403>
 91. Thorne SA, Barnes I, Cullinan P, Somerville J. Amiodarone-associated thyroid dysfunction: risk factors in adults with congenital heart disease. *Circulation* 1999; 100(2): 149-54. doi: 10.1161/01.cir.100.2.149
 92. Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, Leufkens HGM. Amiodarone-induced thyroid dysfunction associated with cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11(7): 601-6. doi: 10.1002/pds.735
 93. Jonckheer M. Amiodarone and the thyroid gland. A review. *Acta Cardiol* 1981; 36(3): 199-205.
 94. Mazonson PD, Williams ML, Cantley LK, Dalldorf FG, Utiger RD, Foster JR. Myxedema coma during long-term amiodarone therapy. *Am J Med* 1984; 77(4): 751-4. doi: 10.1016/0002-9343(84)90379-6
 95. Kinoshita S, Hayashi T, Wada K, Yamato M, Kuwahara T, Anzai T, et al. Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan. *J Arrhythmia* 2016; 32(6): 474-80. doi: 10.1016/j.joa.2016.03.008
 96. Takeuchi D, Honda K, Shinohara T, Inai K, Toyohara K, Nakanishi T. Incidence, clinical course, and risk factors of amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japanese adults with congenital heart disease. *Circ J* 2015; 79(8): 1828-34. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0042
 97. Newnham H, Topliss DJ, Le Grand BA, Chosich N, Harper RW, Stockigt JR. Amiodarone-induced hyperthyroidism: assessment of the predictive value of biochemical testing and response to combined therapy using propylthiouracil

- and potassium perchlorate. *Aust N Z J Med* 1988; 18(1): 37-44. doi: 10.1111/j.1445-5994.1988.tb02237.x
98. Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Grasso L, Loviselli A, Velluzzi F, Pinchera A, et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med* 1994; 154(23): 2722-6. doi: 10.1001/archinte.1994.00420230115013
 99. Mariotti S, Loviselli A, Murenu S, Sau F, Valentino L, Mandas A, et al. High prevalence of thyroid dysfunction in adult patients with β -thalassemia major submitted to amiodarone treatment. *J Endocrinol Invest* 1999; 22(1): 55-63. doi: 10.1007/BF03345479
 100. Mohammadi K, Shafie D, Vakhshoori M, Bondariyan N, Rezvanian H, Heidarpour M. Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism; A systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med* 2023; 33(4): 252-62.
 101. Sidhu J, Jenkins D. Men are at increased risk of amiodarone-associated thyrotoxicosis in the UK. *QJM* 2003; 96(12): 949-50. doi: 10.1093/qjmed/hcg158
 102. Zosin I, Balaş M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. *Endokrynol Polska* 2012; 63(1): 2-9.
 103. Aleksic Z, Aleksic A, Mitov V, Jovic M, Zdravkovic D. Amiodaron treatment and thyroid autoimmunity markers. *Hell J Nucl Med* 2008; 11(2): 105-9.
 104. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22(2): 240-54. doi: 10.1210/edrv.22.2.0427
 105. Sato K, Miyyakawa M, Eto M, Onaba T, Matsuda N, Shiga T, et al. Clinical characteristics of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism in Japan. *Endocr J* 1999; 46(3): 443-51. doi: 10.1507/endocrj.46.443
 106. Uchida T, Kasai T, Takagi A, Sekita G, Komiya K, Tkeno K, et al. Prevalence of amiodarone-induced thyrotoxicosis and associated risk factors in Japanese patients. *Int J Endocrin* 2014; 2014: 534904. doi: 10.1155/2014/534904
 107. Bartalena L, Wiersinga WM, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E, Lai A, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European

- Thyroid Association. Clin Endocrin 2004; 61(4): 494-502. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02119.x
108. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Rago T, Vitti P, Pinchera A, Martino E. Interleukin-6: a marker of thyroid-destructive processes? J Clin Endocrin Metab 1994; 79(5): 1424-7. doi: 10.1210/jcem.79.5.7962338
 109. Cappellani D, De Marco G, Ferrarini E, Torregrossa L, Di Certo AM, Cosentino G, et al. Identification of two different phenotypes of patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and positive thyrotropin receptor antibody tests. Thyroid 2021; 31(10): 1463-71. doi: 10.1089/thy.2021.0118
 110. Clark JE, Stan MN. Thyrotropin-Receptor Antibody Positivity Does Not Correlate with Type 1 or Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Phenotype. Clin Thyroidology 2021; 33(9): 388-90.
 111. Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, Pach D, Ruchala M, Kaminski G, et al. Amiodarone and the thyroid. Endokrynol Polska 2015; 66(2): 176-96. doi: 10.5603/EP.2015.0025
 112. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. Medicine 1983; 62(1): 1-20. doi: 10.1097/00005792-198301000-00001
 113. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, Brogioni S, Cosci C, Aghini-Lombardi F, Ceccarelli C, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. J Endocrinol Invest 2003; 26: 635-40. doi: 10.1007/BF03347021
 114. Mariotti S, et al. 99mTc-Sesta-MIBI thyroid scan in the differential diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. Hormones 2008; 7(suppl 1): 65-65.
 115. Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. J Clin Endocrin Metabol 2001; 86(1): 3-8. doi: 10.1210/jcem.86.1.7119
 116. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, Tomisti L, Mantuano M, Di Certo AM, et al. Comparison between total thyroidectomy and medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105(1): 242-51. doi: 10.1210/clinem/dgz041
 117. Weetman AP, Grossman A. Pharmacotherapeutics of the thyroid gland. Vol. 128. 2012: Springer Science & Business Media.
 118. Trip MD, Düren D, Wiersinga WM. Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs

- while amiodarone was continued. *Br Heart J* 1994; 72(3): 266-8. doi: 10.1136/hrt.72.3.266
119. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Liparulo L, Sassi L, Bogazzi F, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrin* 2008; 69(5): 812-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03268.x
 120. Raghavan RP, Taylor PN, Bhake R, Vaidya B, Martino E, Bartalena L, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis, an overview of UK management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(6): 936-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04435.x
 121. Erdoğan MF, Gulec S, Tutar E, Baskal N, Erdogan G. A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 2003; 13(2): 205-9. doi: 10.1089/105072503321319521
 122. Leger AF, et al. Iodine-induced thyrotoxicosis: analysis of eighty-five consecutive cases. *Eur J Clin Invest* 1984; 14(6): 449-55.
 123. Wimpfheimer C, Staubli M, Shadelin J, Studer H. Prednisone in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Brit Med J (Clin Resed.)* 1982; 284(6332): 1835-6. doi: 10.1136/bmj.284.6332.1835-a
 124. Broussolle C, Ducottet X, Martin C, Barbier Y, Bornet H, Noel G, Orgiazzi J. Rapid effectiveness of prednisone and thionamides combined therapy in severe amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis. Comparison of two groups of patients with apparently normal thyroid glands. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 37-42. doi: 10.1007/BF03349916
 125. Gursoy A, Bascil Tutuncu N, Gencoglu A, Anil C, Nar Demirer A, Guvener Demirag N. Radioactive iodine in the treatment of type-2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Nat Med Assoc* 2008; 100(6): 716-9. doi: 10.1016/s0027-9684(15)31348-1

11. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*