



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COVID-19 HASTALARINDA AKUT DÖNEMDE TİROİD
HORMON DEĞİŞİKLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil İbrahim SABANCI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Bahri EVREN**

MALATYA-2022



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COVID-19 HASTALARINDA AKUT DÖNEMDE TİROİD
HORMON DEĞİŞİKLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Halil İbrahim SABANCI
ORCID ID: 0000-000334393933**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Bahri EVREN**

MALATYA-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi	3
2.2. Tiroid Hormonları ve Fizyolojisi	3
2.3. Tiroid Hormonlarının Etkileri	5
2.4. Tiroid Hastalıkları	7
2.4.1. Subklinik Hipotiroidi	8
2.4.2. Hipotiroidi	11
2.4.3. Subklinik Hipertiroidi.....	20
2.4.4. Hipertiroidi	22
2.2. Covid-19 Hastalığı	33
2.2.1. Epidemiyoloji	33
2.2.2 Klinik Belirti ve Bulgular	33
2.2.3. Hastalık Seyri ve Komplikasyonlar	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Hasta Seçimi.....	35
3.2. İstatiksel Analizler	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR.....	46
KAYNAKLAR	47

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde ilgisini, yakınlığını ve bilgisini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız ve Medikal Onkoloji hocamız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN’a

Çalışmamın oluşturulma sürecinde bilgi ve tecrübesini paylaşan, uzmanlık sürecimde yakınlığını, sabrını esirgemeyen tez danışmanım olan Dr. Öğr. Üyesi Bahri EVREN’e

Geçirdiğim zaman diliminde eğitim ve öğretimime destek olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Asistanlık sürecimde sevincimi ve üzüntümü paylaştığım, her türlü zorluğu birlikte göğüslediğim asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, maddi ve manevi desteklerini üzerimden eksik etmeyen annem Döndü SABANCI, babam RAMAZAN SABANCI ve abim Burak SABANCI’ya,

Uzmanlık eğitimimde güleryüzünü, sabrını ve desteğini eksik etmeyen hayat arkadaşım, değerli eşim Arife SABANCI’ya ve yaşama enerjimi oluşturan, yorgun, bitkin anlarımda bile bana hayat enerjisi veren canım kızım Gülce Beril SABANCI’ya teşekkür ederim.

ÖZET

Covid-19 Hastalarında Akut Dönemde Tiroid Hormon Değişikliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Covid-19 pandemisi 1 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkıp belirli bir süre sonra pandemi haline gelerek tüm dünyayı ekonomik, sağlık başta olmak üzere birçok alanda etkileyen sağlık sorunu olmuştur. Tüm dünyayı etkileyen virüs milyonlarca mortalite ve morbiditeye sebep olmuştur, olmaya devam etmektedir.

Tiroid hormon disfonksiyonu toplumda sık görülmektedir. Otoimmün nedenler, viral nedenler, bakteriyel nedenler, inflamatuvar süreçler, ilaçlar, nodüller gibi çeşitli nedenler hipotiroidi ve hipertiroidiye neden olmaktadır.

Çalışmamızın amacı; Covid-19 hastalığına yakalanan kişilerde tiroid hormon değişikliklerini ve Covid-19 ile tiroid hormon panelleri arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Hipotezimize göre tiroid fonksiyonları Covid-19'a bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Mikrobiyoloji laboratuvarında sürüntü örneğinde PCR tetkikiyle Covid-19 pozitifliği ile tanı konulan, Covid-19 servisinde yatmış 93 kadın 87 erkek olmak üzere 180 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışmaya Covid-19 pozitifliği ile eş zamanlı TSH, serbest T3 (sT3), serbest t4 (sT4), Antitiroid peroksidaz antikor (Anti-TPO), Anti-TSH, ATG, çalışılmış hastalar dahil edildi.

Sonuç olarak, çalışmaya dahil edilen hastaların klinik seyirlerinde yoğun bakımda takip edilmesi gereken hastalarla serviste takip edilen hastalar arasında yaş, TSH ve sT3'ün istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini tespit ettik. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular Covid-19 hastalığının tiroid hormonlarını etkileyerek tiroid disfonksiyonuna neden olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdaki verilerle; Covid-19'un viral tiroidit yaparak tiroid glandında destrüksiyona neden olabileceği, otoimmün mekanizmaları tetikleyerek hormonal paneli değiştirebileceği, hastalık esnasında yüksek inflamatuvar sürecin tiroid fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Covid-19 hastalığı ve tiroid hormon paneli arasındaki ilişki ile ilgili daha net bilgiye sahip olabilmek için daha fazla geniş popülasyonları içeren boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, TFT, Tiroidit.

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Thyroid Hormone Changes in the Acute Period in

Covid-19 Patients

The Covid-19 pandemic emerged in Wuhan, China on December 1, 2019, became a pandemic after a certain period of time and affected the whole world economically, health, etc. it has been a health problem affecting many areas. The virus, which affects millions, has caused and continues to cause mortality and morbidity of millions.

Thyroid hormone dysfunction is a common condition in society. Various reasons cause hypothyroidism and hyperthyroidism. These can be summarized as autoimmune causes, viral causes, bacterial causes, inflammatory processes, drugs, nodules.

The aim of our study was to detect thyroid hormone changes in people with Covid-19 disease and to establish the relationship between Covid-19 and thyroid hormone panels. According to our hypothesis, thyroid functions may change depending on Covid-19.

This study included 180 patients, including 93 females and 87 males, who were hospitalized in Covid-19 Service-1 and Covid-19 Service-2, which were diagnosed with Covid-19 positivity by PCR examination in the swab sample in the microbiology laboratory of the Inonu University Turgut Ozal Medical Center. Patients with positive Covid-19 and TSH, free T3 (fT3), free T4 (fT4), peroxidase antithyroid antibody (Anti-TPO), anti-TSH, and ATG studied were included in this study.

The findings of this study show that age, TSH and fT3 were statistically significantly different between the patients who should be followed up in the intensive care unit and the patients followed in the ward in the clinical course of the patients included in the study. According to our results, we think that Covid-19 disease cause thyroid dysfunction by affecting thyroid hormones. We think that Covid-19 may cause destruction of the thyroid gland by causing viral thyroiditis, may change the hormonal panel by triggering autoimmune mechanisms, and the high inflammatory process during the disease may affect thyroid functions. More studies are needed to have clearer information about the relationship between Covid-19 disease and the thyroid hormone panel.

Keywords: Covid-19, TFT, Thyroiditis.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF	: Atrial Fibrilasyon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti Tg	: Anti Tiroglobulin
Anti TPO	: Antitiroid Peroksidaz Antikor
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATİ	: Anti Tiroid İlaç
CK	: Kreatin Kinaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
IL-6	: İntörlekin-6
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
MNG	: Multinodüler Guatr
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik asit
OTN	: Otonom Toksik Nodül
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
PTU	: Propiltiourasil
RAI	: Radyoaktif İyot
RAI-131	: Radyoaktif İyot 131
rT3	: Revers T3

sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
T3	: Triiodotironin
T4	: Tetraiodotironin (Tiroksin)
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globülin
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
Tg	: Tiroglobulin
TMNG	: Toksik Multinodüler Guatr
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRAb	: TSH Reseptör Antikoru
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon (Tirotropin)

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Tiroid hormonlarının etkileri	7
Tablo 2.2. Subklinik hipotiroidide bildirilen bazı anormallikler	9
Tablo 2.3. Hipotiroidi nedenleri.....	12
Tablo 2.4. Hipotiroidi semptom ve bulguları.....	16
Tablo 2.5. Graves hastalığının genel semptom ve bulguları.....	30
Tablo 4.1. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik tablosu	36
Tablo 4.2. Grup değişkenine göre sayısal değişkenlere ilişkin tanımlayıcı ve analiz tablosu.....	37
Tablo 4.3. Kategorik değişkenler	38
Tablo 4.4. Yatış yerine göre tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücutta birçok endokrin organ olmakla birlikte tiroid bunlar arasında en büyük olanıdır. Dokudan birden fazla hormon salgılsa da ana hormon tiroksindir. Salgılanan tiroksin vücutta tüm metabolik süreçleri serumdaki seviyelerine göre etkilemektedir (1).

Bezden salgılanan hormon vücut fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev almaktadır. Tiroid hormonunun az salgılanması fonksiyonlarda genel bir yavaşlama, fazla salgılanması ise fonksiyonlarda hızlanmaya yol açmaktadır (1).

Hipertiroidizmde artan sT3 ve sT4 birlikte düşük tiroid stimulan hormon (TSH) vardır. Bu tabloya sahip olan hipertiroidi oksijen kullanımının arttığı hipermetabolik bir durumdur (1). Bu hormon değişikliği ile birlikte bazal metabolizma hızı artmaktadır. Hormonal durumla birlikte bazı semptomlar oluşmaktadır. Bu semptomlara örnek olarak; kilo kaybı, çarpıntı, tremor, atrial fibrilasyon, sıcak intoleransı, yaşlı hastalarda ödem, osteoporoz, anksiyete sayılabilir (2). Diğer bir tablo olan subklinik hipertiroidide normal sT3, sT4'e rağmen baskılanmış TSH vardır. Subklinik hipertiroidinin kliniği aşikar hipertiroidi gibi değildir. Klinik bulgular yoktur veya siliktir. Hipertiroidizm nedenleri arasında ilk sırada otoimmün hadise olan graves hastalığı gelir. Diğer otoimmün olaylarda olduğu gibi kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Sigara içen popülasyonda hipertiroidi sıklığı daha fazladır (3).

Hipotiroidide ise bu tablonun tam tersine serumda sT3, sT4 düşüklüğü TSH yüksekliği görülür. Bazal metabolizma yavaşlamıştır. Oksijen kullanımı azalmıştır. Dokuların glukoz kullanımı baskılanmıştır. Dokuların insüline cevabı azalmıştır dolayısıyla insülin direnci vardır (4).

Covid-19 hastalığı pandemiye dönüşerek hastaneye yatış nedenlerinin önemli bir kısmını oluşturmaya başlamıştır ve devam etmektedir. Covid-19 ile hastaneye başvuran, servislerde yatan hastalar çeşitli semptomlara sahiptir. Bu semptomlar spesifik ve nonspesifik olabilmektedir. Bu semptomlar arasında kas ağrısı, boğaz ağrısı, halsizlik, solunum sıkıntısı, diyare, baş ağrısı, tat ve koku kaybı, burun akıntısı ve tıkanıklığı, iştah kaybı, öksürük, kemik ağrısı sayılabilir.

Covid-19 ile yatan hastalar aktif bir inflamatuvar süreçtedirler. İntörlekin-6 (IL-6), ferritin, C-Reaktif protein (CRP), prokalsitonin ve diğer akut faz reaktanları yüksektir.

İnflamatuvar süreç, otoimmunit ve tiroidit sebebiyle yatan hastalarda Covid-19 Tiroid hormon değışikliğı yapabilir. Covid-19 hastalığı toparladığı halde tiroid fonksiyon bozukluklarının sebep olduğı semptomlar tedaviye yanıtı etkileyebilir (5).

Çalışmamızın amacı Covid-19 hastalarında tiroid hormon değışikliğini saptayarak bu hastalarda tedaviye ve takibe yönelik fikir sunmaktır. Hipotezimize göre tiroid hormon değışikliklerinin saptanması ile hastanada yatış süresini kısaltılabilir zaman ve efor kaybı minimize edilebilir, ek maliyetten kaçınılabilir.

İlerde yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla Covid-19 ile tiroid hormonları arasındaki ilişki çizelgesinin oluşturulmasındaki süreçlerde yer almayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezinin kıvamı serttir ve kahverengi renktedir. Yerleşim yeri servikal 5. Ve torakal 1. Vertebrelar arasındadır. Tiroid bezinin ortalama ağırlığı 20 gram olmakla birlikte, 3evreleye iyot oranı ve kişinin ağırlığına göre değişmektedir. Endokrin bezlerinin en büyüklerinden birisi olan tiroid bezi birçok yapı ile önemli komşuluğu bulunmaktadır. Bunlar; özefagus, paratiroid bez, farenks, larenks, rekkürren larengeal sinir ve trakeadır. Tiroid bezi krikoid kıkırdağın altında isthmusla birleşen iki lobdan oluşmaktadır. Tiroidin fonksiyonel birimleri kolloiddan oluşan 15-500 µm çapındaki foliküllerdir. Ortalama olarak 3×10^6 foliküle sahiptirler. Folliküler küboidal-kolumnar epitel ve bunları 3evreleyen bazal memrandan oluşur. Merkezinde TSH kontrolü altında olan epitel hücrelerinden salgılanan kolloid vardır. Hücreyi çevreleyen epitelin boyu tiroid bezinin uyarılmasına göre değişir. Aktif halde iken epitel kolumnar olurken, pasif haldeyken düz konuma geçerler. Tiroid bezi sadece folliküler hücrelerden oluşmamaktadır. Folliküler hücrelerin yanında parafoliküler hücre veya c hücreleri olarak bilinen hücreler de vardır. Parafoliküler hücreler kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinin korunmasında görev alırlar (6-11).

2.2. Tiroid Hormonları ve Fizyolojisi

Tiroid hormonlarının dengesi hipotalamus–hipofiz-tiroid glandı arasında otoregülasyonlarla ayarlanır. TSH tiroidin foksiyonunu ayarlayan temel düzenleyicidir. Hipotalamustan yapılan tiotropin releasing hormon(TRH), hipofizin ön hücrelerine etki ederek TSH sekresyonunu uyarır. TRH hedef hücre üzerinde adenilat siklazı uyararak etkinlik gösterir(1, 12, 13).

TSH ise ön hipofizin tiotrop hücrelerinden yapılır ve salgılanır. Etkinliğini tiroidin foliküler hücrelerinin bazolateral membranında yer alan reseptöre bağlanarak gösterir. TRH gibi TSH da etkinliğini adenilat siklazı uyararak gösterir. Tiroid hormonlarının düzeyine göre TRH, TSH negatif feedback mekanizması düzenlenir.sT3 hipotalamustaki TRH'ın sekresyonunu ve sentezini engeller. Aynı şekilde sT3 hipotalamus üzerinde TSH yapımı için de inhibitördür (13-15).

Tiroid mekanizmasının düzenlenmesinde bezin kendi otheregölasyonu da önemlidir. Tiroid içi organik iyot miktarı ile iyodun tiroide transportu arasında negatif bir denge vardır. Tiroid içindeki organik iyot miktarı artınca iyot alımı ilk önce artarken daha sonra azalmaktadır. İyot alımında artma ile organik iyot miktarında azalmaya Wolff Chaikoff etkisi denir (16).

Bir glikoprotein olan tiroglobulinin tirozil kısmının iyotlanması ile tiroid hormonu sentezlenir. Tiroid hormonunun sentezinde ilk basamak iyotun alınmasıdır. Günlük gereksinim bireyler arası değışkenlik göstermektedir. Çocuklar için 90-120 mcg/gün, yetişkin bireyler için 150 mcg/gün, gebeler için 200 mcg/gün'dür. Kişinin yeterli iyot almasının göstergesi idrar iyotunun 10mcg/dL'nin üzerinde olması ile anlaşılabilir. İyot tutulumunda foliküler hücrenin bazolateral kısmında Na⁺ /I⁻ simporter aracılığıyla olur. Bu işlemden sonra tiroid peroksidaz ile iyodun oksidasyonu gerçekleşir. Bu işlem sonrası tiroid hormonunun öncülü olan monoiyodotirozin ve diiyodotirozin oluşur. Bu işlemi takiben iki diiyodotirozin birleşmesiyle tiroksin (T₄), bir diiyodotirozin bir monoiyodotirozin birleşmesiyle Triiodotironin (T₃) hormonu oluşur. Sentez sonrası T₄ ve T₃ kana verilir. Tiroid bezinden salgılanan ana hormon T₄'dür. Bunun nedeni T₃ %20 civarı tiroid bezinden salgılanırken geri kalanı periferde T₄'den T₃'e dönüşür. T₃, T₄'ten dört kat daha güçlüdür fakat yarı ömrü daha kısadır (17, 18, 19).

Tiroid ven akımında T₄, T₃ dışında az miktarda reverse triiyodotironin (rT₃) bulunur. rT₃ aktif değildir(20). rT₃ de normal T₃ gibi T₄'den oluşturulur. Bu oluşum deiodinasyon ile olur. Bunu sağlayan en az 3 tane enzim vardır. Bunlardan birisi, 5'-deiodinazdır. Yaygın olanıdır ve büyük ölçüde böbrek ve karaciğerde, az oranda da iskelet ve kalp kasları ve diğer dokularda bulunur. Plazmada T₃ ün oluşumunu sağlayan enzim 5'-deiodinazdır. 5'-deiodinaz enzimi propiltiourasil ile inhibe olur. Metimazolden etkilenmez. İnhibisyon sonucu T₄'ün T₃'e dönüşümü azalır. T₄ ün T₃ e dönüşümünü engelleyen diğer durumlardan bazıları ise şunlardır; karaciğer yetmezliği, yeterli oral alım alamama, ağır sistemik hastalık, steroid kullanımı, beta reseptör blokaj, iyotlu kontrast ajanlar ve amiodaran kullanımıdır. Tip 2 5'-deiodinaz büyük oranda beyin ve hipofizde bulunur. Bu enzim ise propiltiourasile dirençlidir. Serumdaki T₄'e ise çok duyarlıdır. Bulunduğu yerler itibariyle en önemli görevi santral sinir sistemindeki T₃ miktarını ayarlamaktır. Artan T₄ düzeyi sonrası bu enzim azalır ve T₃ miktarı sabit tutulur. Tip 3 5'-deiodinaz plasentada ve santral sinir sistemindeki glial hücrelerde bulunur. T₄ 'ü rT₃' e, T₃' ü ise 3,3'-

diiodotironin'e dönüştürerek inaktive eder. Plasenta ve beyinde bulunduğu için bu yapıları fazla tiroid hormonundan korur (11).

Tiroid hormonları serumda proteinlere bağlanarak gezer. Bağlandıkları yapılar albümin, tiroksin bağlayan globülin ve tiroksin bağlayan prealbümindir. Tiroid hormonlarına afinitesi en yüksek olan TBG'dir. Büyük çoğunluğu TBG'e bağlı taşınır (20).

Tiroksin bağlayıcı globülinin (TBG) serum seviyesini arttıran nedenler arasında klofibrat, gebelik, eroin, trankilizanlar, kullanımı vardır. TBG serum seviyesini azaltan nedenler ise androjenler, glukokortikoidler, L-asparajinaz, danazol, kullanımı sayılabilir. Bunun neticesinde santral sinir sisteminden salgılanan TSH serumdaki serbest tiroid hormon düzeylerini tekrar normal düzeylerine getirir. Bu negatif feed-back ile normal hala getirilir. TBG azaldığında ise mekanizma ters çalışır (20) .

2.3. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Protein Sentezi Üzerine Etkileri: Tiroid hormonları stoplazmada hücrenin DNA sına yakın yerlerde bulunan reseptörlere bağlanır ve çok sayıda Mesajcı ribonükleik asit (mRNA) sekrete edilmesine neden olur. mRNA sekresyonu sonucu ribozomdan RNA okunması sonucu yeni enzimler, proteinler sekrete edilir. Bu etkisinden dolayı tiroid hormonları vücut yenilenme, büyüme ve gelişiminde önemli rol oynar (21).

Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri: Tiroid hormonu karbonhidrat metabolizmasında birçok şekilde etki eder. Sayılacak olursa; glikolizde artma, barsakta glikoz emiliminde artma, glikozun hücre tutulumunda artma, hatta dolaylı yoldan insülin sekresyonunu bile uyarmaktadır. Tiroid hücre metabolik enzimlerin hepsinde artış sağladığı için karbonhidratlar üzerine de bu şekilde etki etmektedir(19).

Lipid ve Vitamin Metabolizması Üzerine Etkileri: Tiroid hormonu karbonhidratlar da olduğu gibi lipid metabolizmasını da her yönüyle artırır. Yağ dokusunda bulunan lipidlerin hızlıca yıkılıp yağ asitlerine döndürülmesini sağlar. Lipidler karbonhidrat ve proteinlere göre tiroid etkisiyle daha fazla yıkılarak vücuttaki oranı daha hızlı azalır. Tiroid etkisiyle lipidler yıkılır, kanda serbest yağ asitleri artar ve yağ asitlerinin oksidasyonu da artar. Kanda yağ asiti oranı artmasına rağmen plazmadaki fosfolipit, kolesterol ve trigliserit oranı azalır. Bunun aksine tiroid hormonları azalırsa kolesterol, fosfolipit ve trigliserit artacak ve karaciğerde bunların birikmesi ve yağ depolanmasına yol açacaktır. Bu sebeple uzun süreli hipotiroidi kolesterol miktarlarını artıracak ve

ateroskleroza neden olacaktır. Tiroid hormonunun kolesterolü azaltıcı diğer mekanizması safra kolesterolün atılma hızını artıracak ve bu şekilde kolesterol bağırsak yoluyla atılacaktır. Tiroid hormonunun kolesterol salgısını artırmasındaki olası mekanizma, karaciğer hücrelerindeki düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerini artırması, bunun düşük dansiteli lipoproteinlerin plazmadan hızla uzaklaşmasına yol açması ve sonunda karaciğer hücreleri tarafından bu lipoproteinlerdeki kolesterolün salgılanmasıdır (19).

Tiroid hormonu birçok enzimin sekresyonunu ve hızını arttırdığından bu enzimler için gerekli olan vitaminlere de göreceli olarak ihtiyac artacaktır (19).

Büyüme Üzerine Olan Etkileri: Tiroid hormonu hem büyüme hormonunu hem de büyüme hormonunu bağlandığı reseptörü artırdığı için büyümeyi ve gelişmeyi artırır. Bu etki insan hayatında özellikle büyümenin baskın olduğu çocukluk döneminde belirgindir. Bu şekilde hipotiroidizmlı çocukta büyüme geri kalırken, hipertiroidizmlı çocukta hızlı bir büyüme gözlenir. Fakat kemikler daha hızlı olgunlaştığı ve epifizler daha erken kapandığı için büyüme süresi kısalmıştır, neticede ulaşacağı boy da kısalmıştır. Tiroid hormonunun önemli etkilerinden birisi de fetal hayatta ve doğumdan sonraki birkaç yılda beyin gelişimi ve büyümesini sağlamaktır. Fetal dönem ve doğumu izleyen birkaç yılda salgılanmazsa beyin olması gerekenden küçük olacaktır. Doğumdan sonra hipotiroidi ile seyreden çocuğa uygun tedavi sağlanmazsa zehinsel engelli olarak kalacaktır (19).

Metabolik Aktivite Üzerine Etkileri: Tiroid hormonları genel olarak vücuttaki tüm aktiviteyi arttırmaktadır. Yeterli miktarda salgılanan tiroid hormonu vücuttaki metabolizma hızını %60-100 artırır. Böylelikle enerji için kullanılan maddelerin yıkılım hızı artacaktır. Protein sentezlenme hızı arttığı gibi protein katabolizma hızı da artar. Genç kişilerde büyüme hızı artar. Epifiz plakları erken kapanacağı için büyüme artsa da boy kısa kalabilir. Zihinsel işlevler hızlanır. Diğer endokrin bezlerin hızını da artırır. Tiroid hormonunun etkisiyle enerji ihtiyacı artacağı için mitokondri sayısı ve hızı da artar. Tiroid hormonuna cevap olarak artan enzimlerden bir tanesi de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ ' dır. Bu enzim hücre zarından enerji ile elektrolit taşımasında rol alır. Bu olay vücut ısını arttırdığından ve enerji kullandığı için, tiroid hormonunun vücudun metabolizma hızını artırma mekanizmalarından birisi de bu olabilir (19). Tiroid hormonları süperoksit dismutaz enzim düzeyinin düşürerek serbest radikal üretiminde artışa neden olur (22).

Tiroid hormon düzeyinin artması vücut ağırlığını azaltır, hormon düzeylerinin azalması ise vücut ağırlığını arttırır. Fakat bu etkiler her kişide görülmeyebilir. Çünkü tiroid hormonu iştahı da arttırdığı için metabolizma hızındaki gereksinimi karşılayabilir (19).

Tablo 2.1. Tiroid hormonlarının etkileri (17, 23)

Sistem	Etkileri
Kardiyovasküler sistem	Kan akımında ve kalp debisinde artma, kalp hızında artma, kalbin atım gücünde artma, sistolik basınçta artış – diyastolik basınçta düşüş
Solunum sistemi	Solunum derinliğinde ve hızında artma
Gastrointestinal sistem	İştah artışı, sindirim salgılarında ve mide-barsak kanalının hareketlerinde artma
Nöromusküler sistem	Sinapslarda uyarıcı etkiler, kaslarda protein katabolizması
Endokrin sistem	Endokrin bezlerin çoğunda salgı hızında artma, dokuların hormon ihtiyacında artma
Hematopoetik sistem	Eritrosit ve kan kitlesinde artma

2.4. Tiroid Hastalıkları

Tiroid hormon bozuklukları, fonksiyon değişiklikleri toplumda sık görülmektedir ve özellikle yaşlılarda mortalite, morbidite ve yaşam kalitesini etkilemektedir (24-28). Tiroid panelini değerlendirirken başlangıç olarak bakılması gerekenler TSH, sT3 ve sT4 düzeyidir. Genel olarak hipofiz ve hipotalamik hastalıklar dışında serum TSH değeri hedef organdaki tiroid hormon aktivitesinin en önemli indiktörü olduğu yönündedir (29). Tiroid hormonu yaşla değişikli göstermekle birlikte, genel kabul edilebilir sınırlar aşağıda belirtilmiştir:

- Sağlıklı genç bireylerde TSH üst sınırı 4 mIU/L
- 70–79 yaş arası TSH üst sınırı 6 mIU/L
- 80 yaş üzeri TSH üst sınırı 7,5 mIU/L
- Gebelik planlayanlarda TSH üst sınırı ilk trimester için 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 3,0 mIU/L (2).

2.4.1. Subklinik Hipotiroidi

En sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur (30, 31). Bu durumu TSH yükselmişken, serum sT3 ve serum sT4 normal aralıkta olması ifade eder (32-36). Bu durumda klinik belirti hiç olmayabilir veya çok az bir klinik belirtide verebilir. Bu klinik durumundan dolayı subklinik hipotiroidiyi tanımlamak için ‘hafif hipotiroidi’, ‘kompanse hipotiroidi’, ‘erken, latent, minimal semptomatik, asemptomatik hipotiroidi’ ve ‘preklinik hipotiroidi’ gibi isimler de kullanılmıştır (37-43).

Prevelans

Yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidinin prevelansı toplumun demografik yapısı, cinsiyet ve yaşına göre değişkenlik göstermekle birlikte %1-6 civarındadır (44-48). Bazı kaynaklarda bu oran daha yüksek gösterilmiştir. Gençlerde daha az görülüyorken yaşla birlikte subklinik hipotiroidi prevalansı artmaktadır (44-46, 49-54).

Kadınlar erkeklere göre daha risklidirler. Özellikle 60 yaş üstü kadınlarda oran %20'lere kadar çıkmaktadır (35, 36, 55-58).

Subklinik hipotiroidinin klinik hipotiroidiye gitme riski vardır. Bu gidişatı etkileyen risk faktörleri; kadın cinsiyet, 60 yaşının üstünde olmak, başlangıç TSH değerinin 10 mIU/L üzerinde olması ve tiroid otoantikör düzeylerinin yüksek titrede olmasıdır (54, 59). Başlangıç TSH değerinin yüksekliği ile klinik hipotiroidiye gitme olasılığı doğru orantılıdır. İlerleyen yıllarda klinik hipotiroidiye geçiş oranı %30'lara kadar yükselmektedir.

Etyoloji

Subklinik hipotiroidinin etyolojisi birçok nedene bağlı olmakla birlikte dünyadaki en sık nedeni iyot alımındaki yetersizliktir. Yeterli iyot alımının olduğu durumlarda diğer önemli nedenler hashimoto tiroiditi, tiroid ablasyon ve cerrahisi, boyun bölgesine alınan radyasyondur. İlaçlarda bu tabloya neden olabilmektedirler bunlar lityum, amiodaron, interferon alfa vb'dir (60).

Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

Subklinik hipotiroidili hastalar genelde asemptomatiktir. Fakat hastaların %30 kadarlık bir kısmı klinik hipotiroidi semptomlarına sahip olabilir (43).

Yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidili hastaların semptomları araştırılmış ve %28'inde ciltte kuruluk, %24'ünde hafızada zayıflama, %22'sinde düşünce hızında

azalma, %22'side kas güçsüzlüğü, %18'inde halsizlik, %17'sinde kas krampları, %15'inde soğuğa karşı intolerans, %12'sinde periorbital şişlik, %8'inde konspitasyon ve %7'sinde sesde kalınlaşma tespit edilmiştir (45).

Subklinik hipotiroidili hastalarda genelde semptom beklenmemekle birlikte bazı çalışmalarda Tablo 2.2'de gösterilen anormallikler gösterilmiştir (22).

Tablo 2.2. Subklinik hipotiroidide bildirilen bazı anormallikler

Semptomlar
Kognitif fonksiyonların azalması
Ruhsal durum bozuklukları (depresyon gibi)
Hipotiroidik somatik yakınmalar
Bulgular
Azalmış miyokard kontraktilitesi
Uzamış sistolik zaman intervalleri
Sinir ileti bozuklukları
Uzamış aşıl tendon refleksi zamanı
Düşük istirahat enerji harcanması
Azalmış stapediaal refleks
Biyokimya
Yüksek Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol
Düşük Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol
Yüksek Kreatin kinaz (CK) seviyesi
Yüksek prokollajen 2 peptid düzeyi
Yüksek myogloblin düzeyi

Ayrıcı Tanı

TSH'ı yükseltip sT3 ve sT4'ü normal hale getiren belli başlı durumlar vardır. Bunları muhakkak ayırt etmek gerekir. Bu durumlar TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormonu rezistans sendromu, TSH heterofil antikorlara bağlı TSH yüksekliği, primer adrenal yetmezlik, kronik böbrek hastalığı, metoklopromid ve domperidon gibi ilaçların kullanımı, postpartum tiroidit, subakut granülamatoz tiroiditin iyileşme dönemi ve klinik hipotiroidinin yetersiz tedavi edilmesidir (4, 42).

Tanı

Subklinik hipotiroidi TSH düzeylerine göre sınıflandırılır. TSH 4–10 mIU/L olanlar hafif subklinik hipotiroidi, TSH>10 mIU/L ağır subklinik hipotiroidi olarak adlandırılır (45).

Subklinik Hipotiroidi Tanısı- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Önerisi

- 35 yaş üzeri kişilerde riskten dolayı 5 yılda bir TSH ölçümü yapılması
- Gebelik isteyenlerde ve gebelerde risk faktörü ve klinik varsa TSH bakılmalıdır
- Subklinik hipotiroidi düşündüğümüz kişilerde 3 aylık dönemde iki kez TSH ölçümü yapılarak TSH yüksekliği kanıtlanmalıdır. (2)

Tedavi

Tedaviye karar vermeden önce TSH yüksekliğinin kalıcı mı, geçici mi olduğuna dikkat edilmedir. Tanıya karar verirken TSH değerinin 3 aylık dönemde en az iki kez yüksek olduğuna bakılmalıdır. Ölçüm yöntemleriyle ilgili sıkıntılar, heterofil antikor varlığı, tiroid dışı hastalarda iyileşme dönemi, santral hipotiroidi, tiroid hormon direnci, postpartum sessiz tiroidit gibi durumlar dışlandıktan sonra tedaviye karar verilmelidir.

TSH>10 mIU/L ve serum sT3 ve sT4 düzeyi normal olan hastalar TSH seviyesinden dolayı tedavi edilmelidir. Serum sT3, sT4 normal, TSH düzeyi 4–10 mIU/L olan hastalar ise aşağıdaki durumların varlığında tedavi edilmelidirler (2):

- Gebelik veya gebelik planı olanlar, ovulatuvar disfonksiyonu olan ve infertilitesi olanlarda
- Tiroid otoantikorları (Anti-TPO ve/veya Anti-TG) pozitif olanlar
- Guatr hastaları
- TSH değeri giderek artan hastalar
- Manik, depresif ve bipolar duygu durum bozukluğu olan hastalar

Belirtilen bu özellikleri olmayan TSH 5-10mIU/L arasında olan hastalarda tedavi önerilmez (43, 61).

Tedavi levotiroksin ile yapılmalıdır. Düşük dozdan başlanarak semptom ve klinik takibe göre karar verilmelidir. Tedavi sırasında iyatrejonik hipertiroididen kaçınılmalıdır.

Levotiroksin Replasmanında Hedef TSH Değerleri

- Risk taşımayan gençlerde TSH 0,5–2,5 mIU/L’tur.
- İleri osteoporozu olanlarda, Atrial fibrilasyonu (AF) olanlarda ve kardiyovasküler risk faktörü olanlarda TSH 1–4 mIU/L
- Gebelikte ilk trimesterde TSH 0,5–2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimesterde 0,5–3 mIU/L. (2)

Tedavi Takibi

TSH takipleri 6-8 haftada bir bakılmalıdır. Bakılan aralıklarda gerekirse doz artırılıp azaltılmalıdır. Hedeflenen düzeye gelindikten sonra 6-12 ay sonra TSH değerine bakılmalıdır(2).

Subklinik hipotiroidili hastalarda tedavinin amacı semptomların geriletilmesi, klinik hipotiroidiye gidişin engellenmesi, kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması, gebeliğin sağlıklı geçirilmesi ve infertiliteyi engellemektir. Bu görüşe karşıt görüşler vardır ve bunun sebebi ötiroid takip edilen hastalarda da benzer semptomların gösterilmesi, subklinik hipotiroidinin tedavi edildikten sonra mortalite ve morbiditeye katkısının belirtildiği çalışmalar olmaması, kardiyak aritmiler olmasından dolayıdır (62).

2.4.2. Hipotiroidi

Tanımı hipofiz bezinden yapılan hormonların eksik olmasıdır. Yüksek TSH ve düşük sT4, düşük sT3 laboratuvar olarak hipotiroidinin karşılığıdır (2).

Prevalans

Hipotiroidi her yaşta görülebilir. Etyoloji ne olursa olsun kadınlarda daha sık görülmektedir. Toplumda en sık görülen endokrinolojik hormon eksikliği hipotiroididir. İngiltere’de yapılmış olan Whickham çalışmasında; kadınlarda %7,5, erkeklerde ise %2,8 oranında yüksek TSH düzeyleri saptanmıştır (63). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan NHANES III araştırmasında ise %4,6 bireyde TSH değerleri yüksek saptanmıştır (44). Bu oranın %0,3’ü klinik hipotiroidi, %4,3’ü ise subklinik hipotiroidi olgularından oluşmaktadır. 65 yaş ve üstü bireyler araştırıldığında klinik hipotiroidi oranı %1,7’ye çıkmaktadır (44, 52). Primer hipotiroidi kadınlarda %2, erişkin erkeklerde %0,1-0,2

görülmektedir. Santral hipotiroidi ise toplumda %0,005 oranında görülmektedir. Çalışmalar kadınlarda hipotiroidi erkeklere göre 10 kat fazla görüldüğünü göstermektedir (52).

Etyoloji

Hipotiroidizmin en sık nedeni iyot eksikliğidir (64). İyotun yeterli alındığı yerlerde ise hipotiridimin en sık nedenleri otoimmün hastalıklar ve iyatrojenik nedenlerdir.

1-Primer Hipotiroidizm: Tüm hipotiroidili hastaların %95'ini primer hipotiroidizmlili hastalar oluşturmaktadır. Tiroid bezinden kaynaklanan sorunlar nedeniyle tiroid hormonunun yetersiz salgılanmasıdır. Bu tablo tiroid bezinde hasara yol açan nedenler, tiroid hormon sentezine engel olan hastalıklar ve bazı tedaviler sonucunda meydana gelmektedir. Primer hipotiroidinin en sık nedeni otoimmün (Hashimoto) tiroidittir (22, 65). Bazal TSH seviyesindeki artış primer hipotiroidinin ilk laboratuvar bulgusudur. Bunu takiben zamanla sT4 ve sT3 düzeyleri de düşmekte primer hipotiroidinin klasik tablosu TSH yükselmiş, sT4 ve sT3 düzeyleri düşük bulunmaktadır.

2-Sekonder Hipotiroidizm: TSH salınımını sağlayan hipofiz bezinin hasar görmesiyle meydana gelen tablodur (2).

3-Tersiyer Hipotiroidizm: Hipofizi kontrol eden hipotalamik TRH eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır (2).

Klinikte sekonder ve tersiyer hipotiroidizm tablosunu ayırımını yapmak kolay değildir. Bu iki tabloya da santral hipotiroidizm denilmektedir. Santral hipotiroidizme genel olarak hipofiz ve hipotalamik bölgede hasara bağlı tiroid glandın yetersiz uyarılması olarak tanımlanabilir (66). Santral hipotiroididen hem TSH düşük hem de sT4 düşükse şüphe edilmelidir (67).

Bu tablonun tersi olarak hem TSH yüksek hem de sT4 yüksekse burada iki tablodan şüphelenilebilir tiroid hormon direnci veya TSH salgılayan hipofiz adenomu akla gelmelidir. Tiroid hormon direncinde dokular tiroid hormonuna cevap vermemektedir. Burada nükleer tiroid hormon reseptörü TR-Beta mutasyonu vardır (2, 68, 69, 70).

Tablo 2.3. Hipotiroidi nedenleri

Primer hipotiroidi nedenleri
Tiroid dokusunun kaybı ve hasarı
• Kronik otoimmün tiroidit
• Geçici otoimmün tiroidit (sessiz ve postpartum tiroidit)
• Cerrahi (total/subtotal tiroidektomi)
• Radyasyon (baş-boyun bölgesine radyoterapi, Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi)
• İnfiltratif ve enfeksiyöz hastalıklar
• Tiroid agenezis ya da disgenezisi
Tiroid hormon sentez ve salınımında fonksiyonel eksiklikler
• Tiroid hormon sentezinde konjenital defektler
• İyot eksikliği ya da fazlalığı
• İlaçlar (antitiroid ilaçlar, lityum, iyot, kontrast maddeler)
Santral (hipotalamik ya da hipofizer) hipotiroidi nedenleri
Fonksiyonel doku kaybı
• Tümörler (hipofiz adenomu, kraniofarenjiom, meningiom, disgerminom, gliom, metastazlar)
• Travma (cerrahi, kafa travması, radyoterapi)
• Vasküler nedenler (hemoraji, iskemik nekroz, hipofiz sapı etkilenmesi)
• Enfeksiyonlar (abse, tüberküloz, sifiliz, toksoplazmozis)
• İnfiltratif nedenler (sarkoidoz, histiozis, hemokramatozis)
• Lenfositik hipofizit
• Konjenital nedenler (hipofiz hipoplazisi, septooptik displazi)
TSH sentez ve salınımında fonksiyonel bozukluklar
• TRH reseptör kodlayan gen, TSH B veya pit-1 mutasyonu
• Hipotalamik nedenlerle TRH eksikliği
• TSH'nın molekülündeki defekt sonucu etkisizliği
• Hipofizden kaynaklanan nedenlerle TSH eksikliği
• İlaçlar (dopamin, glukokortikoidler, L-tiroksin kesilmesi)
Tiroid dışı nedenler
• Tiroid hormon direnci
Ayrırcı Tanı

Ayrırcı tanı için benzer klinik durumların olduğu hastalıklar akla getirilmelidir. Yüzde şişlik, periferik ödem, anemi, halsizlik, yumuşak deri gibi durumlar gözlenen

hastalıklar ayırıcı tanıya girebilir. Özellikle nefrotik sendrom ve hipoalbuminemiye neden olan renal hastalıklar akılda tutulmalıdır. Renal hastalığı olanlarda tiroid hastalıklarının sıklığı artmıştır. Özellikle tiroid nodüllerinde bir artış vardır. Bu grup hastada da sT4 azalmamıştır fakat TSH düzeylerinde artma yoktur. (2)

Hipotiroidizm Tanısı

Primer Hipotiroidi: Hipofiz ve hipotalamik aks normal olmasına karşın tiroid bezinden kaynaklanan sorunlar nedeniyle gelişen hipotiroididir.

Sekonder Hipotiroidi: Hipofiz bezindeki sorunlar nedeniyle TSH yetersizliğine bağlı gelişen tablodur.

Tersiyer Hipotiroidi: Hipotalamik hasardan dolayı TRH yetersizliğine bağlı gelişen hipotiroididir.

Hastaların çoğunda semptomlar nonspesifik olduğu için tanı koymak için spesifik tarzda bir semptom bulunmamaktadır. Ailede tiroid hastalığının varlığı ve kendisinde diğer otoimmün hastalıkların varlığı tanıdan şüphelenmek için yardımcı olabilir (71).

Klinik şüphelerden sonra hipotiroidizmin birçok laboratuvar bulgusu vardır. Bunlarda spesifik değildir. Aspartat aminotransferaz /Alanin aminotransferaz (AST/ALT) yüksekliği, hiponatremi, anemi, homosistein yüksekliği, kreatin yüksekliği, hiperkolesterolomi, hiperprolaktinemi, kreatinin kinaz ve laktat dehidrogenaz artışı hipotiroidinin laboratuvar bulguları olarak söylenebilir (2, 71). Ekokardiyografik olarak miyokard kontraktilitesinde bozulma ve azalma, perikardial efüzyon görülebilir. Radyolojik olarak plevral efüzyon görülebilir. Elektrokardiyografide düşük voltaj ve T dalgalarında düzleşme saptanabilir (72-74).

Hipotiroidizimli hastaların büyük çoğunluğunu primer hipotiroidili hastalar oluşturmaktadır. Bu tabloda TSH değeri yüksek, sT3 ve/veya sT4 seviyeleri düşüktür. Sekonder ve tersiyer nedenler daha nadir görülmektedir. Hipofiz ve hipotalamus bezinde hasar vardır. Düşük saptanan sT4 değerine karşın, düşük ya da normal TSH değerinin eşlik ettiği görülür (73).

Hipotiroidi tanısında USG ve tiroid sintigrafisinin kullanılmasına gerek yoktur. Muayenede şüphelenilen bir durum olması halinde başvurulabilir.

Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

Hipotiroidili hastaların klinik tabloları asemptomatik olmaktan başlayıp miksödem komasına kadar gidebilir. Klinik olarak değişken bir tablo gösterebilir. Klinik hipotiroidinin gelişme hızına göre, hastanın yaşına göre, hipotiroidi derecesine göre değişkenlik gösterebilir. Genel olarak yavaş ilerlediği için klinik gürültülü gitmemekte olup semptomlar yavaş yavaş oturmaktadır. İlk belirtiler nonspesifiktir; genelde yorgunluk, kabızlık, soğuk intöleransı görülür. Bunlar nonspesifik semptomlardır. Nonspesifik bulgular önemsenmediği takdirde diğer organlardan farklı semptom ve şikayetler doğurabilir.

Klinik hipotiroidide en sık görülen semptomlar; yorgunluk, halsizlik, adet düzensizliği, infertilite, ödem, ciltte kuruluk, uykuya meyil, kabızlık, unutkanlıktır.

Hastalarda genellikle bradikardi, gode bırakmayan ödem, konuşmada yavaşlama, hiporefleksi, hareketlerde yavaşlama görülür (75). Tipik bulguların yanı sıra daha nadir olarak hastalar konjektif kalp yetmezliği, plevral efüzyon, koagülopati, depresyon, koma, nöbet, psikoz, ileus gibi bulgularla da karşımıza çıkabilir (36). Yaşlı hastalarda bulgular daha silik ve nonspesifiktir (76).

Hipotiroidizm bebeklik ve çocukluk döneminde daha tehlikelidir. Bebeklik dönemi mental geriliğin en sık nedeni hipotiroidizmdir. Bebeklerde mental ve fiziksel gerilme yapar. Geri dönüşümü bebeklik döneminde yoktur. Çocukluk ve ergenlik döneminde ise mental ve fiziksel gerileme geri döndürülebilir (77).

Bahsedilen semptom ve bulgular nonspesifiktir. Hastanın yaşına göre, hipotiroidinin gelişme hızına göre ve ek hastalıklara göre değişkenlik gösterir. Fizik muayenede bradikardi, ödem, kırılğan saçlar, hipotansiyon veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve konuşmada yavaşlama görülebilir (73, 74). Hipotiroidi semptom ve bulguları Tablo 2.4'te gösterilmiştir (22).

Kronik otoimmün tirodite (Hashimoto) bağlı gelişen hipotiroidide otoimmün birliktelik sık görülür. Bunlara pernisiyöz anemi, romatoid artrit, tip 1 Diyabetes mellitüs (DM), addison, vitiligo örnek verilebilir (2, 50, 68, 70, 78-80).

Tablo 2.4. Hipotiroidi semptom ve bulguları

Semptomlar bulgular	• Halsizlik ve yorgunluk	• Kuru ve kırılğan saçlar
• Kuru ve kaba deri	• Soğuk intoleransı	• Kabızlık
• Miyalji	• Artralji	• Libido azalması
• Adet düzensizlikleri (menoraji, oligomenore)	• Kas güçsüzlüğü	• Guatr
• Şiş gözler	• Hafıza zayıflığı	• İştahsızlık ve kilo alımı
• Depresyon ve psikoz	• Sağırılık	• Anemi
• Kuru ve zayıf saçlar	• Kuru deri	• Hipotermi
• Kaşların dökülmesi	• Eklemlerde zayıflık	• Yavaş refleksler
• Myotomi	• Proksimal miyopati	• Muskuler hipertrofi
• Guatr	• Periorbital ödem	• Mental fonksiyonlarda yavaşlama
• Aşırı kilo	• Sağırılık	• Hipertansiyon
• Bradikardi	• Kalp yetmezliği	• Perikardiyal efüzyon

Yüz görünümü, Cilt ve Eklemler: Hipotiroidi dokularda ve özellikle dermiste hyaluronik asit birikimi sonucu ödeme neden olur. Saçlarda dökülme, kabalaşma, kuru ve soğuk cilt, kuruma neticesinde kaşıntı, tırnaklarda kırılma, ciltte sarı renkli değişimler görülebilir (2, 81-83).

Gastrointestinal Sistem: Kabızlık ve iştahsızlık en sık şikayetlerdir. Gastrointestinal sistemde boşalma ve bağırsak hareketleri genel olarak azalmıştır. Bunla birlikte safra kesesi motilitesi de azalmıştır(71). Gaza bağlı distansiyon, ileus görülebilir. Asite nadir olarak rastlanır. Serum AST, ALT, Laktat dehidrogenaz (LDH) ve CK düzeyleri yüksek bulunabilir (71).

Sinir Sistemi: Nörolojik olarak birçok semptom verebilir. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz; pareteziler, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, sağırılık, derin tendon reflekslerinde azalma ve karpal tünel sendromu.

Kardiyovasküler Sistem: Tiroid hormonlarının kalp üzerine hem inotropik hem kronotropik etkileri bulunmaktadır. Tiroid hormonlarının azalmasıyla atım hızı ve atım hacmi azalmaktadır (84,85). Kalp kasının kasılma kabiliyeti azalır. Genellikle diyastolik hipertansiyon beklensede %10 kadar bir hastada sistolik hipertansiyon da görülmektedir. Bu durumlar tedavi ile birlikte düzelmektedir. Tedavisiz kalan hipotiroidide

kardiyomegali ve perikardial efüzyon görülebilir. EKG’de voltaj düşüklüğü, sinüs bradikardisi, T dalgasında negatifleşme, genişlemiş QRS kompleksi ve PR mesafesinde uzama görülebilir. Nadir olarak AV tam blok görülebilir (72).

Genitoüriner Sistem: Hipotiroidi sonucu renal kan akımında azalma görülür. Buna bağlı olarak glomeruler filtrasyon hızı azalmıştır. Eskiye nazaran idrara az çıkma görülebilir. Renal kan akımının azalmasına bağlı olarak hafif kreatin yüksekliği görülebilir. Genel olarak kreatin seviyeleri normal aralıktadır. Ovolemik hiponatreminin en sık nedeni olan uygunsuz ADH sendromuna neden olabilir (2, 86). Tedaviyle birlikte düzelmesi beklenmektedir. Hem erkek hem kadında libido azalmıştır. Erkeklerde impotans, kadınlarda ise ovulasyon düzensizliğine bağlı olarak infertilite görülebilir (87, 88).

Kas-İskelet Sistemi: Kaslarda güçsüzlük, kramplar, kas ağrıları, çabuk yorulma sık görülür. Eklem ağrıları, eklem hareketinde azalma, eklem içi efüzyon ve karpal tünel sendromu sık görülür. Kemik üzerine etkisi azalmış kemik dönüşümü ve parathormonun etkisine direnç vardır. Fakat kalsiyum ve fosfor genel olarak normaldir. Parathormona direnç olduğu için parathormon hafif yüksektir ve bunun neticesinde 1.25 (OH)-2 vitD3 düzeyleri yüksek bulunabilir (4,22).

Hematopoetik Sistem: Sedimantasyon hızı hafif yüksek görülebilir. Kemik iliğinde yapım mekanizmasının yavaşlamasına ikincil plazma volümü, eritrosit kütlesi ve kan volümü azalabilir (89). Hafif düzeyde anemi beklenebilir. Bu anemi normokrom normositerdir (90). Otoimmünitenin artışına bağlı olarak pernisiyöz anemi görülebilir (91, 92).

Solunum sistemi: En sık görülen semptom dispnedir (93). Solunum kaslarında yavaşlama, güçsüzlüğe neden olabilir. Bu da alveolar hipoventilasyona neden olmaktadır. Üst solunum yolunda gelişen kas hasarları neticesinde üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir (94-96). Solunum yolu enfeksiyonları artmıştır. Tek taraflı veya bilateral plevral efüzyon gelişebilir. Hipotiroidi tedavisiyle birlikte plevral efüzyon geriler (97-99).

Hipotiroidizm Tedavisi

Hipotiroidizmin tedavisi eksik olan hormonun yerine koyması ile olur. Tiroid bezinden salgılanan asıl hormon sT4 hormonudur. Tiroid hormonlarının asıl etkili olduğu hormon türü ise sT3’dür. sT4, sT3 için bir prohormon olarak görev görür.

Hipotiroidizm tedavisi için hormon preparatları şunlardır; levotiroksin sodyum (L-tiroksin, LT4) , liotriks (1/4 oranında hazırlanmış T3 ve T4 kombinasyonu), tiroid USP (1/4 oranında T3 ve T4 içeren domuz tiroid bezi ekstresi) ve liotriks (1/4 oranında hazırlanmış T3 ve T4 kombinasyonu)' dur. Tedavide kullanılan T3 içeren preparatlarda T3/T4 oranı 1/4 'dür. Fakat tiroid bezinden salgılanan fizyolojik T3/T4 oranı 1/15'dir. Tedavi preparatlarında en çok tercih edilen hormon LT4'dür. Avantajı tiroid bezinden salgılanan T4'e çok benzerdir. İlaç kullanımı aç olarak yapılmalıdır. Açken tiroid hormon Emilimi tokkenkine göre daha yüksektir. Emilim büyük oranda jejunumdan olmaktadır. İki doz arasında ilaç seviyesinde dalgalanma olmaz. Yarılanma ömrü 7 gündür. Bunların dışında kombine preparatlarda kullanılır (liotriks ve tiroid USP). Bunlar da hızlı bir şekilde emilir fakat serumda dalgalanma gösterdiği için 6-8 saat sonra yüksek seviyelere çıkar ve çarpıntıya neden olabilir.

Tedavideki amacımız hastayı ötiroidik hale getirmektir. Primer hipotiroidizmli hastayı belirli aralıklarla çağırıp TSH kontrolü yapılması gerekmektedir. Primer hipotiroidizmli hastanın takibini TSH seviyesinden yapılması lazımdır. Sekonder veya tersiyer hipotiroidizmli hasta takibi ise sT4 kullanılmalıdır (2).

Tedaviye başlama dozumuz hastanın yaşına, ek hastalığına göre değişmektedir. Sağlıklı ek rahatsızlığı olmayan hastalarda tam replasman dozu 1,6 mcg/kg/gün ile başlanabilir (100). Yaşlı hastalarda ise daha düşük dozlardan başlamak önerilmektedir. Bu doz ortalama olarak 1 mcg/kg olarak hesaplanmalıdır (65). Yaşlı hastalarda, kardiyak sorunları olanlarda, tolerasyon problemi olan hastalarda ilaç dozu düşük dozlardan başlanmalı. Hastanın şikayetinin olması halinde ilaca ara verilmeli. Ara verildikten sonra düşük dozdan tekrar başlanmalıdır. Hastaların takip sıklığı artırılmalıdır (73). Kalp hastalığı varlığında ise başlangıç dozu 25 mcg/gün'ü geçmemelidir. Serum TSH düzeyi değişmesi 6-8 haftayı bulabilir. Bunun için doz arttırılması için acele edilmemesi gerekmektedir. Doz yetersiz ise ortalama olarak %10'luk bir artış yapılabilir. Tedavide TSH değerimiz 0,5-2,0 mUI/L arasında tutmaktır. Bu değere ulaştıktan sonra 6-12 ayda kontrol TSH ve T4 ölçümü yeterlidir. Takip sıklığının artırıldığı durum gebeliktir. Çünkü gebelikte levotiroksin ihtiyacı artar (101). Bu sebepten gebelikte takip edilen hastalarda 3-4 haftada bir kontrol yapılmalıdır(101).

Levotiroksin preparatları emilimden etkilenirler. Levotiroksin asit ortamda çözüldüğünden mide asitinin baskılandığı durumlarda etkilenir. Bu yüzden proton pompa inhibitörleri kullanan hastalarda, gastrointestinal emilim bozukluğunda ve

çölyak hastalığında etkilenir. Bunla birlikte birçok ilaç levotiroksin emilimi ile etkileşir. Bu ilaçlar kalsiyum karbonat, kolestiramin, sukralfat, alüminyum hidroksit gibi antiasitler, demir preparatları, fenitoin, fenobarbital, rifampisinidir. Bu sebepten dolayı bu ilaçlar levotiroksin ile aralarında 4 saat fark olmalıdır (101).

Primer Hipotiroidi Tedavisi-TEMD önerisi

- Tedavide levotiroksin kullanılmalıdır.
- Kardiyovasküler risk faktörleri olanlarda daha düşük dozlardan başlanması lazım. TSH hedeflerine 6-8 haftalık takiplerle ulaşılır. Genç hastalarda, ek rahatsızlığı olmayanlarda yarı dozdan başlanıp 4-6 haftada tam doza çıkarılabilir. (2)

Miks Ödem Koması

Tanım olarak hipotiroidinin tedavisiz kalıp ağırlaştığı ve hayatı tehdit eden bir durumdur. Miks ödem komasını başlatıcı faktörler şunlardır; soğuğa maruziyet, santral sinir sistemi hasarı, sepsis ve travmadır. sT3-sT4 düşük, TSH>10 mIU/L ve bunlarla birlikte organ yetmezliği varsa miksödem koması akla gelmelidir. Hastada bradikardi, hipotermi, kardiyovasküler kollaps ve solunum yetersizli görülebilir (73). Hastaların takibi yoğun bakımda yapılmalıdır. Tedaviye kortikosteroidler ve IV levotiroksin verilmelidir(2).

Tedavi Takibi

Tedavi başladıktan sonra tedavi takibi 6-8 hafta aralıklarla TSH değerine bakılarak yapılmalıdır. Bu periyotlarda değerlendirmeden sonra doz artışı 12,5–25 mcg/kg olarak düşük dozlarda olmalıdır.

Hedef tedavi tutturulduktan sonra tedavi takibi 6 ay -1 yıllık aralarla yapılabilir.

Sekonder hipotiroidide izlem sT4 ile yapılmalıdır (2).

Levotiroksin Replasman Tedavisinde TSH Hedefleri

- Kardiyovasküler riskli kişilerde, 65 yaş üzerinde, ileri osteoporozu olanlarda atrial fibrilasyonu olanlarda TSH 1–4 mIU/L'dir
- Gebelerde ilk trimesterde 0,1–2,5 mIU/L , ikinci trimesterde 0,2–3 mIU/L ve üçüncü trimester için n 0,3–3 mIU/L'dir
- Ek risk faktörü olmayan genç hastalarda 0,5–2,5 mIU/L'dir (2).

2.4.3. Subklinik Hipertiroidi

Bu durum TSH normal düzeyin altında iken, serum sT3 ve sT4 'ün normal sınırlarda olması olarak tanımlanır. (102, 103).

Genel olarak hastalar asemptomatiktir veya hafif semptomları vardır. (104-107). Serum TSH düzeyi ne kadar baskılanmış ise semptom olma ihtimali o kadar yüksektir.

Prevalans

Bilinen ek hastalığı olmayan kişilerde yapılan taramalarda hipertiroidi prevalansı %2-16 arasında bulunmuştur (108). İleri yaş hastalığı olan ve tiroidinde nodül olan hastalarda hipertiroidi prevalansı daha yüksektir. Cinsiyet olarak kadınlarda erkeklerde daha fazladır(108)

ABD'de yapılan araştırmada toplumda %1,8'inde TSH<0,1 mIU/L, İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise toplumun %6'sında TSH< 0,5 mIU/L bulunmuştur (63, 109).

Subklinik hipertiroidili hastanın klinik hipertiroidiye ilerlemesi nadiren görülür. Bu oran yapılan bir çalışmada % 4,3 olarak tespit edilmiştir. Nodül sayısı çok olan veya multinodüler guatrı olan hastaların klinik hipertiroidiye gitme olasılığı daha yüksek bir olasılıktır. Bu hastalarda yıllık oran %5 civarındadır (110).

TSH düzeyi minimal baskılanmış olan hastalarda TSH düzeyin normale dönme ihtimali 1 yıllık sürede %40-60 civarındadır (54, 111).

Etyoloji

Etyoloji eksojen ve endojen olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Fakat en çok izlenen ekzojendir. Ejzojen nedenler arasında en çok karşılaştığımız ise levotiroksin kullanımıdır (112).

Endojen Subklinik Hipertiroidi: Endojen nedenler arasında; toksik nodüler guatr, graves hastalığının erken dönemi, tiroiditler ve yeterince tedavi edilememiş hipertiroidi sayılabilir (113). Bunların arasında en sık neden ise; multinodüler guatr ve otonomi kazanmış soliter adenomdur. Bir çalışmada 55 yaşın üstünde Multinodüler guatra (MNG) bağlı hipertiroidilerin %57 si subklinikdir, graves hastalarında ise bu oran %6'dır (114). Ayrıca bazı kadınlarda trofoblastik hastalığı olanlarda veya hiperemezis gravidarumu olanlarda serum koryonik gonadotropin düzeyi çok yüksek ise subklinik hipertiroidi görülebilir (112).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıya giren durumlar şunlardır; santral hipotiroidi, hipertiroidinin iyileşme evresi ve tiroidal olmayan hastalıklardır (65).

İzole TSH düşüklüğü olan nedenler şu şekilde sıralanabilir;

1. Santral hipotiroidi
2. Düşük TSH ile giden kronik hastalık durumu
3. Subklinik hipertiroidi
4. Gebeliğin ilk trimesterinde sonlarına doğru TSH' da düşüklük görülebilir.

Subklinik hipertiroidi iki grup şeklinde değerlendirilebilir;

1. TSH düzeyi $0,1 < \text{TSH} < 0,5$ mIU/L olanlar
2. TSH daha fazla baskılanmış düzeyde olanlar ($\text{TSH} < 0,1$ mIU/L).

TSH sınıflandırılması hasta takibi ve tedavi planı açısından önemlidir.

Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

Kardiyovasküler sistem ve iskelet sistemi subklinik hipertiroidisi olan hastalarda en çok etkilenen iki sistemdir. Kardiyovasküler olarak atrial ve ventriküler erken vurular, atrial fibrilasyon ve taşikardi görülebilir (115-118). Bu hastaların çoğu hipertansiyon ile takip edilmektedir. Kardiyovasküler olarak en önemli ve takip edilmesi gereken durum atrial fibrilasyondur. Bu hastalarda af sıklığı artmıştır (119-121). Fakat bu durum ötiroidi hale gelmesi ile düzelebilir (122). Kemik ve iskelet sistemi üzerine etkileri ise kemik yapım ve yıkımını arttırmasıdır. Kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kemik bütünlüğünde bozulma beklenir. Bu şekilde kemik kırık riski artmıştır. Yapılan bir çalışmada $\text{TSH} < 0,1$ olan kişilerde kalça kırığı riski normal kişilere göre daha yüksek bulunmuştur (123, 124). İdrarda kemik kollejenlerinden hidroksiprolin ve pyridinoline atılımı artar. Subklinik hipertiroidisi olan hastalar psikiyatrik yakınmalar da olabilir. Bunlar anksiyete, dikkat azalması ve iritabilitadır. Bunlar yaşla birlikte görülen yakınmalar gibi de algılanabilir (55, 108).

Serum total kolesterol ve LDL düzeyleri azalmıştır (125). Kas gücünde azalma vardır. Tedavi sonrası kas gücü yerine gelir (126). Serum CK düzeyleri azalmıştır (127). Egzersiz toleransında azalma ve fonksiyonlarda zayıflama görülmüştür (128).

Tedavi

Tedavi planında ilk olarak değerlendirilmesi gereken bu durumun kalıcı olup olmamasıdır. Buna karar verebilmek için aylık takiplerde 3 kez TSH ölçümünün yapılması gereklidir. Görüntüleme yöntemleri bu konuda yardımcı olabilir. Tiroid sintigrafisi ve iyot uptake testi istenebilir.

Yaşlılarda daha hassas olunmalıdır. Yaşlılarda kardiyak problemler, özellikle atrial fibrilasyon insidansı daha yüksek olduğu için tedavinin daha hızlı planlanması gerekmektedir.

Genç hastalarda ek rahatsızlık yoksa ve asemptomatikse tedavi verilmeden 6 ay 1 senelik periyotlarda takip edilebilir (2).

TSH düzeyi baskılı olan hastalarda belli durumlarda tedavi başlama endikasyonları vardır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

1. 60 yaşının üstünde olmak
2. Kanıtlanmış osteopeni ve/veya osteoporozu olanlar
3. Kardiyak problemi olan hastalar (özellikle AF)

Subklinik hipertiroidisi olan hastalarda beta bloker kullanımı adrenerjik aktiviteyi azaltır ve taşikardi, anksiyete gibi semptomların giderilmesinde etkilidir (2).

2.4.4. Hipertiroidi

Tiroid bezinin farklı nedenlerden dolayı fazla çalışması sonucu serumdaki sT4 ve sT3 seviyesinin yükselmesi durumudur (129).

Laboratuvar olarak hipertiroidi tablosu serumda yüksek sT3, sT4 ve baskılanmış TSH düzeylerinin bulunduğu durumdur (2). Çoğu zaman tiroid bezinden kaynaklansa da ektopik olarak metastatik foliküler kanser ve struma ovarii gibi durumlarda da görülebilmektedir. Sebebi ne olursa olsun hepsinin adı tirotoksikozdur (81).

Prevalans

Tipik olarak 20-50 yaşlarında ortaya çıkmaktadır (81). Hipertiroidi prevalansı değişiklik göstermektedir. Daha çok iyot alımına bağlı ortaya çıkmaktadır. Graves tirotoksikozların %50-80 'ini oluşturmaktadır. Hipertiroidi, subklinik hipertiroidi gibi kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Yaklaşık olarak kadınlarda erkeklerden 10 kat daha fazla görülmektedir (130, 131). Yaşın ilerlemesi ile hipertiroidi insidansının arttığı bildirilmiştir (74).

Etyoloji

Hipertiroidinin birçok nedeni olmakla birlikte en sık görülenler toksik multinodüler guatr, toksik adenom ve gravestir. Aşırı T4 tedavisi ve tiroiditler de nadiren tirotoksikozu neden olabilir. Tirotoksikoz nedenleri aşağıda gösterilmiştir (22);

Hipertiroidi Nedenleri

1) Radyoaktif iyot tutulumu artmış olanlar

a. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Hashitoksikozis

Graves Hastalığı

b. TSH Bağımlı Hipertiroidizm

TSH salgılayan hipofizer adenom

Nonneoplastik TSH bağımlı hipertiroidizm

c. Human koryonik gonadotropin (HCG) Bağımlı Hipertiroidizm

Trofoblastik hastalık (hidatiform mol, koriyokarsinom)

Hiperemesis gravidarum

d. Otonomi Kazanmış Tiroid Dokusu

Toksik Multinodüler Guatr

Toksik adenom

2) Radyoaktif iyot tutulumu azalmış olanlar

a. Eksojen Tiroid Hormon Alımı

Aşırı replasman tedavisi

Tirotoksikozis Factitious

Yetersiz supresyon tedavisi

b. Subakut Tiroiditler

Subakut lenfositik tiroidit

Subakut granüloamatöz tiroidit (de Quervain's)

Postpartum tiroidit

c. Ektopik Hipertiroidizm

Struma ovarii

Metastatik folliküler tiroid kanseri

Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

Fizik muayenesi yapılan ve anemnezi alınan hastalarda hipertiroidiye bağlı bulgular görülür. Bunlar iştah artışı, iştah artışına rağmen metabolizmadaki artıştan dolayı kilo kaybı, tremor, sinirlilik, sıcak intoleransı, çarpıntı, irritabilite, aşırı terleme, yorgunluk, uyku bozuklukları, bağırsak motilitesinde artış, dispne, fotofobi, diplopi ve kadınlarda adet kanamaları ile ilgili değişikliklerdir (81).

Konsantrasyon bozukluğu ve uyku problemlerinden dolayı ileri yaştaki hastalarda depresyonla karışabilirler (81).

Hipertiroidi semptom ve bulguları aşağıda belirtilmiştir:

Semptomlar ve Bulgular

- Çarpıntı
- Kilo kaybı
- Terleme artışı
- Sinirlilik
- Sıcak intoleransı
- Göz yakınmaları
- Güçsüzlük ve halsizlik
- İshal

- Taşikardi
- Hiperaktivite ve irritabilite
- Tremor
- Taşikardi
- Atrial fibrilasyon
- Cilt değişiklikleri (sıcak ve nemli cilt)
- Hepatosplenomegali
- Oligomenore
- Libido azalması
- Hepatosplenomegali
- Kas zayıflığı ve proksimal myopati

Tedavi ve takibi yapılmayan hastalar klinik olarak kötüleşebilir. Tedavisizliğe bağlı komplikasyonlar ve mortalite nedenleri olabilir.

Hipertiroidizm Tanı ve Ayırıcı Tanısı

Tanı koyulmasında her hastalıkta olduğu gibi fizik muayene ve anemnez çok önemlidir. Fizik muayene ve anemnez alındıktan sonra şüphelenilen hastada laboratuvar olarak serum sT4, sT3 ve TSH düzeyleri istenmelidir. TSH ve sT4 istenen durumda tiroid hormon panelinin değerlendirilmesi eksik olacaktır. Laboratuvar olarak tanısı; düşük TSH, yüksek sT3 ve sT4 düzeyidir (103, 132). Tiroid hormon direnci ve TSH adenomu ise sT4 düzeyinin yüksek ve TSH düzeyinin normal olması ile kendini gösterir. Bu tetkikler yapıldıktan sonra görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıya yardımcı olur. Radyoaktif İyot Uptake'ine göre düşük, normal veya yüksek tutulumla ilgili olarak ayırıcı tanıları sınıflandırılır. Toksik multinodüler guatr (TMNG) ve otonom toksik nodül (OTN) tanısında tiroid sintigrafisi hiperaktif nodülleri ayırt ederek tanıya destek olabilir (2).

Eksojen tiroid hormon kullanımına bağlı tirotoksikozun ayırıcı tanısında Tg kullanılabilir (2). Otoantikorlar da tiroid hastalıklarının ayırt edilmesinde yardımcıdır. Tiroid stimulan hormon reseptörü antikoru Graves'in ayırıcı tanısında Graves lehine kullanılır (133).

Hipertiroidi Tanısı – TEMD Önerisi (2)

- Hipertiroidi tanısı yüksek sT3 ve sT4 ve baskılı TSH düzeyleri ile konulur
- Hipertiroidi ayırıcı tanısında kuşku varsa RAIU (veya 99mTc uptake) yapılmalıdır.
- Otoimmün tiroid hastalığı düşünüldüğünde Anti-TPO ölçülmelidir.
- Uptake yapılamadığı durumlarda tiroid sintigrafisi kullanılabilir.

Hipertiroidizm Tedavisi

Tedavinin amacı hastanın serumda yükselen tiroid hormon düzeylerinin normal aralığına getirmek ve bu hormonların neden olduğu semptomları gidermektir. Hastanın kişisel özelliklerine göre tedavi seçeneği belirlenir. Bunlar; hastanın ek hastalıkları, yaşı, gebelik planı, emzirme durumu ve gebelik devamıdır. Kişisel belirteçlere göre tedavi seçenekleri belirlenir. Tedavi seçenekleri; anti tiroid ilaç tedavisi, beta blokaj, cerrahi tedavi ve RAI tedavisidir (72,134).

Tedavi için sık kullanılan ilaçlar metimazol ve propiltiourasil'dir. Karbimazol daha nadir kullanılır. Bu ilaçların benzer etkileri vardır. Ana etkileri tiroid peroksidazı baskılayarak tiroid bezindeki follikül hücrelerinden T3 ve T4 yapımını engellemektir. Propiltiourasil bu etkisinden farklı olarak bir diğer mekanizması ise periferde T4 den T3 geçişini baskılar. Bunu da tip 1 deiyodinazı bloke ederek yapar. Metimazol Propiltiourasil'in yaptığı gibi T4 T3 geçişini baskılamaz fakat etkisi Propiltiourasile göre 10 kat daha güçlüdür (81).

Propiltiourasil ve metimazolün antitiroid etkilerinin yanında immüniteyi baskılayıcı özelliklerinin olduğu düşünülmektedir (135).

Metimazolun enzimler üzerine etkisi daha güvenilir olduğu için kullanımı daha güvenlidir. Sistem üzerinde oluşturduğu yan etki Propiltiourasil'e göre daha azdır. Yarılanma süresi olarak da metimazol 4-8 saatte yarılanır, Propiltiourasil ise 1-3 saatte yarılanmaktadır. Propiltiourasil'in Metimazole üstün olduğu durum ise gebeliktir. Gebelikte Propiltiourasil kullanılması önerilmektedir. İki ilacın da dozu serum sT4 düzeyine göre ayarlanır. İlaç kullanımı ötiroid hale getirebilen en düşük dozdan önerilir. Tavan doz olarak metimazol günde 40 mg'a kadar, propiltiourasil ise günde 300 mg'a kadar kullanılabilir. Etkinin izlenmesi için belirli aralıklarla tiroid hormon fonksiyon testleri yapılmalıdır. İlacı bağı yan etkilerin de takip edilmesi gerekir. Yan etkiler en

yüksek oranda ilacın başlandığı birkaç ayda beklenir. Yan etki ile karşılaşıldığı durumlarda ilaç kesilebilir. İlacın kesilemediği durumlarda ise doz azaltımı yapılabilir. Kesin kesilmesi gereken durumlar agranülositoz ve hepatotoksisitedir (21, 26, 28, 29).

Gebelerde görülen hipertiroidi mortalite veya morbiditeye neden olabilir. Erken doğum, düşük, ölü doğum, preeklamsi ve kalp yetmezliğine neden olabilir (136). Propiltiourasilin gebelerde daha güvenilir olmasının sebebi plasentadan daha az oranda geçmesidir (101, 136). Gebelerde hipertiroidinin tedavi nedeni anne sağlığının yanında bebekte hipotiroidi gelişmesini engellemektir. Hipotiroidi bebek için tehlikeli bir durumdur, bunun için tiroid hormon paneli doğumdan önce her ay düzenli kontrol edilmelidir. Doğum sonrası ise gebe ve çocuğun hormon paneli bakılmalıdır. Annenin tiroid fonksiyon testlerine 6 aya kadar bakılmaya devam edilmedir. Çünkü doğum sonrası daha agresif seyreden durumlar olabilmektedir. Eğer anne tiroid tedavisini tolere edemiyor, istenen yanıt alınamıyorsa gebeliğin ikinci trimesterinde cerrahi düşünülür (101, 136).

Antitiroid ilaçların en sık görülen yan etkileri; ateş, cilt döküntüleri, kaşıntı ve artraljidir (61). En korkulan yan etkileri ise agranülositoz ve nötropenidir (61). Propiltiourasil (PTU) kullanımı karaciğer fonksiyon testlerinde hafif bir yükseklik görülebilir. Aplastik anemi, hepatit, vaskülit çok daha nadir görülür (137-139).

Hipertiroidi adrenerjik sistemi de uyarıp semptomların oluşmasına neden olur. Yani beta-adrenerjik uyarı hipertiroidi semptomlarının çoğundan sorumludur. Beta-blokerlerin de taşikardi, çarpıntı, anksiyete, titreme ve ısı intoleransına iyi geldiği bilinmektedir (140). Yapılan bir çalışmada tek başına anti tiroid ilaç alan hastalarda antitiroid ilaçla birlikte beta-bloker alan hastalara göre daha fazla semptom görüldüğü bildirilmiştir (141). Ayrıca beta-blokerlerin pratikte önemsenmeyecek kadar sT4-sT3 geçişini bloke ettiği bilinmektedir. Semptomatik tedavide en sık ve en güvenilir olarak kullanılan ilaç propranololdur (61).

Antitiroid ilaç tedavisinin yanında diğer tedavi seçenekleri olarak RAI tedavisi ve cerrahi tedaviler mevcuttur. Antitiroid ilaç tedavisi uzun süreli verilmek istenmemektedir. Çünkü yan etki profili, kullanım zorluğu, takip ve ilaç kullanım zorlukları mevcuttur. RAI tedavisi özellikle Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik otonom nodüllerde kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi endikasyonu ise ilacın kullanılamadığı durumlarda, RAI tedavisine uygun olmayan durumlarda, tiroidin fazla

büyümesi sonrası kozmetik soruna neden olduğu durumlarda ve bazen hasta tercihine bağlı olarak uygulanabilir (67, 81).

Yaşlı hastalarda hipertiroidi saptanırsa kardiyak sorunlar, kırık riski ve atrial fibrilasyon riskinden dolayı tedavi başlanmalıdır. Kalıcı hipertiroidizme ilerleme riski yaşlı hastalarda daha yüksektir. Bunun için hastayı tedavisiz bırakmak doğru değildir. TA, TMNG ve Graves hastalarında hasta ötiroid hale getirildikten sonra kalıcı tedavi açısından plan yapılmaktadır. Hasta kalıcı tedavi düşünmüyorsa düşük doz antitiroid ilaçla birlikte takip edilebilir. Tiroid dokusu bası semptomu yapmışsa, malignite riski varsa cerrahi ön planda düşünülebilir (2, 3, 142, 143).

Toksik Multinodüler Guatr ve Otonom Nodül Tedavi Yaklaşımı – TEMD Önerisi

- TMNG ve OTN’de hipertiroidi tedavisi kalıcı (ablatif) tedavi olmalıdır.
- TMNG tedavisi, Anti tiroid ilaç (ATİ) ile ötiroidi sağlandıktan sonra cerrahi veya Radyoaktif iyot 131 (RAI-131) ile olmalıdır.
- Kalıcı tedavi öncesi hazırlık amacı ile ötiroidi sağlanıncaya kadar ATİ verilebilir.
- Genç, asemptomatik, hafif hipertiroidisi olan hastalar ATİ almadan RAI tedavisi alabilirler.
- Genç ve sağlıklı erişkinde, büyük ve intratorasik guatr veya kanser şüphesi bulunan hastalarda cerrahi tedavi seçilmesi daha uygundur
- Tek veya sınırlı sayıda hiperaktif nodül varlığında ve bası belirtisi olmayan hastalarda RAI-131 verilebilir. (2)

Yaşlı Hastalarda Hipertiroidi Tanı ve Tedavisi – TEMD Önerisi

- Yaşlı hastalarda hipertiroidi tanısı düşük TSH, yüksek sT4 ve/veya yüksek sT3 ile konur.
- Tanıyı değerlendirirken TSH düşüklüğü yapabilecek ilaçlar (özellikle iyotlu ilaçlar) ve tiroid dışı hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır
- Hastaların hızlı bir şekilde ATİ ile (öncelikle metimazol ile) ötiroid hale gelmeleri sağlanmalıdır.

- Toksik adenomlar için, ötiroidizm sonrası RAI-131 ve seçilmiş hastalarda cerrahi ile kesin tedavi düşünülmelidir
- Kesin tedaviyi istemeyen ve genel durumu buna izin vermeyen hastalarda uzun süreli düşük ATİ seçeneklerden biri olabilir. (2)

Gebelikte Hipertiroidi Tanı ve Tedavisi – TEMD Önerisi

- Gebelikte hipertiroidi tanısı düşük TSH, yüksek T4/sT4, sT4 indeksi ve yüksek sT3 düzeylerine göre konur.
- Gebelikte total T4'ün üst sınırı normalin 1,5 katı olarak kabul edilmelidir
- Geçici gestasyonel tirotoksikoz ayırımı ilk 12 hafta için yapılmalıdır. 12 haftadan uzun hipertiroidisi olan vakalar hipertiroidi tedavisi açısından değerlendirilmelidir.
- Gebelikte hipertiroidi tedavisi, tanı kesinleştikten ve özellikle geçici gestasyonel tirotoksikoz ile ayırıcı tanı yapıldıktan sonra 150–300 mg/gün PTU ile yapılmalıdır.
- Amaç hastanın hafif hipertiroid/ötiroid durumda tutulmasıdır. Sık aralıklarla (4 hafta) kontrol yapılmalı ve hipotiroidiye (T4'ün düşmesine) izin verilmemelidir
- İdame yüksek doz (PTU>150 mg/gün) ilaç ihtiyacı gösteren ağır hipertiroidide uygun dönemde cerrahi tedavi düşünülebilir.
- İlk trimesterde PTU tercih edilmelidir
- Gestasyonel tirotoksikozu ekarte etmek ve neonatal hipertiroidi riskini azaltmak için 2. trimesterde TSH reseptör antikoru bakılmalıdır (2).

Graves Hastalığı

Graves hastalığı başta hipertiroidizm, göz hastalığı ve bazen lokalize, sistemik ödemden oluşan tiroid bezinin otoimmün hastalığıdır. Graves hastalığının en önemli yanı hipertiroididir ve her hastayı etkiler. Diğer belirtilen etkiler her hastada görülmeyebilir. Graves etyolojisinde üç antikor vardır. Bunlar; Tiroid Peroksidaz (TPO), Tiroglobulin (Tg) ve TSH reseptör bloke eden antikordur. TSH antikoru Graves hastalığında primer nedendir. Diğerleri minimal katkılarından bahsedilebilir (3).

Graves hastalığında otoantijenler, fibroblastlarda, kemik hücrelerinde, adipositlerde bulunsa da asıl yeri tiroid bezindeki tiroid uyarıcı hormon reseptörüdür. Bu otoantikör TSH gibi etki gösterir ve tiroid bezinden hormon sentezi sağlar. Normal popülasyonda bu otoantikörler bulunmadığı için tanıda destekleyici ve spesifikklik oluşturmaktadır (145,146).

Epidemiyoloji: Hipertiroidi vakalarının %60-80 ' ini Graves hastalığı oluşturmaktadır. Prevelansı ortalama olarak %1-2'dir (147). Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda daha fazladır. Ortalama olarak 5 kat daha fazla görülür ve görülme yaş ortalaması 30-40'lı yaşlardır (148).

Klinik Belirtiler: Graves hastalığında daha önceden bahsettiğimiz hipertiroidizm bulguları ve graveze özgü klinik, fizik muayene belirtileri vardır.

Diğer otoimmün hastalarda görülen dokunun işlevinin azalmasının aksine graves hastalığında hiperfonksiyon vardır. Bu hiperfonksiyon tiroid dokusunda büyüme ve tirotoksikozu neden olur (30).

Tablo 2.5. Graves hastalığının genel semptom ve bulguları

SEMPATOM	BULGU
Endişe	Taşikardi
Çarpıntı	Hiperaktivite
Sıcak intoleransı, terleme	Atriyal fibrilasyon
Yorgunluk	Sistolik hipertansiyon
İştah artışı	Sıcak ve nemli cilt
Menstrüasyon düzensizliği	Guatr
Kilo kaybı	Kas güçsüzlüğü

Laboratuvar Testleri ve Tanı: Graves hastalığının tanısı semptom, bulgu ve laboratuvar testlerinin yardımıyla konulur. Anemnez, fizik muayenede tirotoksikoz semptom ve bulguları ile Graves'ten şüphelenilir. Fakat tanıyı koymak için ek tetkikler yapılmalıdır. Tiroid sintigrafisi ve TSH reseptör antikoru (TRAb) konsantrasyonuna tanı amaçlı başvurulabilir. Graves'te sintigrafide diffüz bir tutulum vardır. TRAb konsantrasyonu ise spesifiktir. TRAb tanı için kullanılabilir fakat takipte kullanılması uygun değildir (149).

Graves Hastalığında Tedavi Seçimi – TEMD Önerisi

- Tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz yönleri hastaya ayrıntılı olarak anlatılmalı ve tedavi kararı hastayla birlikte verilmelidir
- İlk başvuruda her üç tedavi için gerekli olan endikasyonlar (gebelikte ATİ kullanımı, büyük veya nodüllü guatrda cerrahi seçimi gibi) dışında ATİ, RAI-131 ve cerrahi tedavi tercih sırası tavsiye edilir
- Yeterli süre ATİ kullanımı sonrasında nüks geliştiğinde sırası ile RAI-131 ve cerrahi tedavi önerilir.
- Anti tiroid ilaç tedavisi sırasında takip başlangıçta 3–6 haftalık aralıklar ile sonrasında ise 2 ayda bir TSH ve sT4, sT3 düzeyi ölçümü ile yapılmalıdır
- Tedavi öncesinde tam kan sayımı AST/ALT bakılmalıdır, sonuçlarda bozukluk varsa takip edilmelidir.
- Yüksek ATİ dozlarında AST, ALT takibi yapılmalıdır(2).

Tiroiditler

Farklı nedenlere bağlı olarak tiroid dokusunun inflamasyonu ile sonuçlanan bir hastalık grubunu kapsar. Alt gruplarından bahsedilecek olursa ağırlı olan, klinik olarak belirgin olmayan, daha sessiz seyirli olan, kendini tiroid hormon değişikliği ve tiroid bezindeki büyümelerle gösterenler olarak ayrılabilir (150,151).

TEMD’ e göre tiroiditler şu şekilde sınıflandırılabilirler; (2)

- Ağırlı tiroidit
 - İnfeksiyöz tiroidit
 - Subakut granülomatöz tiroidit
 - Radyasyon tiroiditi
 - Travmaya bağlı tiroidit
- Ağrısız tiroidit
 - Postpartum tiroidit
 - Subakut lenfositik tiroidit (sessiz tiroidit)
 - İlaça bağlı tiroidit (IFN- α , IL-6, amiodaron)

- Fibröz tiroidit (Reidel tiroiditi)
- Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)

Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi): Hashimoto tiroiditi (kronik otoimmün tiroidit), yeterli iyot alan bölgelerde hipotiroidinin en sık nedenidir (150-151). Tiroid bezinin otoimmün bir süreci başlattığı kronik bir yıkımın olduğu tiroidit formudur. En sık görülen tiroidittir (152) .

Hashimoto tiroiditinde otoantikörler önemlidir. Hastaların %90'ında Anti-TPO , %80'inde Anti tiroglobulin (Anti-Tg) pozitifdir (153, 154).

Hashimoto tiroiditinde en korkulan ve takip edilmesi gereken komplikasyon lenfomadır (155).

Akut İnfeksiyöz (Süpüratif) Tiroidit: Tiroidin viral dışı sebeplerle akut veya kronik iltihabi durumu olarak tanımlanır. Sebep bakteri, parazit, fungus veya mikobakteri olabilir (156). Etkenler bu olsa da en sık neden streptococcus ve staphylococcus'dur. Sağlıklı insanlarda daha nadir görülür. Genelde immünsüpresif hastalarda görülür. Hematojen yayılımla oluşur (157, 158).

Tiroid ağrılı, şiş, hassastır. Lokal sıcaklık artışı görülebilir. Boyunda lenfadenopati saptanabilir. Tiroid fonksiyonları genelde normaldir. Foliküllerde aşırı bir yıkım olursa hipertiroidi görülebilir (2 156, 157).

Tedavide parenteral antibiyotik tedavisi ve seçilmiş olgularda apse drenajı uygulanır (156).

Travmaya Bağlı Tiroidit: Boyun cerrahisi, kontrolsüz biyopsi ve cerrahi sonrası görülen bir durumdur. Geçici bir durumdur. Tirotoksikoz görülse de geçicidir (159-162).

Radyasyon Tiroiditi: Bazı lenfomalar ve baş boyun malignitelerinde alınan radyoterapiden sonra gelişen tiroidittir. Tedavi gerektirmez. Ağrılı olgularda nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaç verilebilir (156, 163-166).

Subakut Lenfositik Tiroidit (Sessiz Tiroidit): Kronik otoimmün tiroiditin bir varyasyonu olarak kabul edilir. Aynı hashimoto gibi otoimmün inflamasyondur, fakat kronik değildir. Hashimoto gibi otoantikörler pozitif saptanabilir. Hipertiroidi, ötiroidi ve hipotiroidik dönemleri vardır. Dönemlerine göre tedaviye karar verilebilir (2).

Ağrısız Postpartum Tiroidit: Bilinen tiroid hastalığı olmayan bir kadında doğum, abortus veya küretaj sonrası ilk 1 yıl içinde olabilen tiroidittir. İnsidansı %8 civarındadır (167). Otoimmün ek hastalığı olanlarda görülme olasılığı daha yüksektir (168). Fizik muayenede sert, küçük, ağrısız bir tiroid bezi vardır. Hipertiroidik, ötiroidik ve hipotiroidik dönemleri vardır. Kalıcı hipotiroidiye dönüşme olasılığı vardır. Otoantikor ne kadar yüksekse kalıcı hipotiroidi olma ihtimali o kadar yüksektir (2).

Riedel Tiroiditi: Tiroiditler arasında en nadir görülendir. Kadınlarda ortalama olarak 3 kat daha fazla görülür. Tiroid bezi ileri derecede sert ve asimetric büyümüştür. Tiroid dokusu ileri derece fibrotiktir. Çevre dokuya yapışmış haldedir. Bununla birlikte diğer dokularda da fibrotik oluşumlar görülmektedir (169, 170). Tedavide steroid kullanılır. Steroide cevap vermeyen vakalarda tamoksifen verilebilir.

2.2. Covid-19 Hastalığı

Covid-19 multisistemik bir hastalık olmak üzere baskın olarak solunum yollarını tutan viral bir hastalıktır. Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde yaygın pnömoni olması ile tanımlanmıştır (171). Bronkoalveolar sıvıdan alınan örnekten yapılan çalışma ile virüsün yeni tip coronavirüs tipi olduğu kabul edildi. İnsana bulaştırıcılığı olan tip coronavirüs ailesinin 7. Tipi olarak kabul edildi (172).

2.2.1. Epidemiyoloji

Vaka sayısı ve ölüm oranı yaşla birlikte değişmektedir. 30 yaş üzeri vaka %90, 20-30 yaşlarda %8-10, 20 yaş altı ise %1-2 olarak görülmektedir. Yaşla birlikte ölüm oranı artmaktadır (173).

2.2.2 Klinik Belirti ve Bulgular

Vakalarda klinik bulguların ortaya çıkması farklılık göstermekle birlikte çoğunlukla 4-6 gün arası ilk klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. İnkübasyon süresi virüse maruz kaldıktan sonra ortalama olarak 14 gündür (174-176).

Başvuru semptomları nonspesifik olmakla beraber en sık görülenler öksürük, baş ağrısı ve miyaljidir. Diğer semptomlar ise ishal, boğaz ağrısı, koku ve tat anomalilikleridir. Enfeksiyonun en ciddi belirtisi pnömonidir. Pnömoni; öksürük, nefes darlığı ve akciğerde bilateral infiltrasyonla birliktedir (176).

2.2.3. Hastalık Seyri ve Komplikasyonlar

- **Solunum yetmezliği:** Hastalığı şiddetli seyredenlerde en önemli komplikasyondur. Nefes darlığının başlamasından sonra kısa sürede klinik ARDS'ye dönüşebilir. ARDS gelişme süresi hastaların %25 inde ortalama 8-10 gündür. Bu hastalardan %13'ünde mekanik ventilasyona ihtiyaç olmuştur (176, 177).
- **Kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar:** Covid-19 komplikasyonları arasında kardiyak komplikasyonlar ölümcül olabilir. En sık aritmi yapmakla birlikte, akut kardiyak iskemi ve şok da yapabilir (178, 179).
- **Nörolojik komplikasyonlar:** Covid-19 enfeksiyonu sebebiyle hastaneye yatanlarda ensefelopati sık görülen komplikasyondur. Ensefelopati tutulum yerine ve derecesine göre farklı klinik seyirler gösterebilir (180, 181).
- **Tromboembolik komplikasyonlar:** Covid-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda antikoagülana rağmen tromboembolik hadiseler görölmektedir. Bunlardan başlıcaları derin ven trombozu ve pulmoner embolidir(182).
- **İnflamatuvar komplikasyonlar:** Şiddetli Covid-19 hastalığı geçirenlerde inflamatuvar sürece sekonder olarak inatçı ateş, akut faz reaktanlarında yükseklik görölebilir. Makrofaj aktivasyon sendromu ve hiperinflamatuvar sendroma da ilerleyebilir (183).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Onay numarası: 2021/2290). Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Covid-19 Servisinde yatan tiroid hastalığı hikayesi olmayan, tiroid ilacı kullanmayan, tiroid fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullanmayan, radyasyon geçmişi olmayan, covid Polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi pozitif olan 93 kadın 87 erkek olmak üzere 180 hasta retrospektif olarak tarandı.

Hasta bilgileri elektronik dosyadan retrospektif taranarak Covid-19 PCR pozitifliği, yaş, TSH, T3, T4, ANTI-TPO, ANTI-TSH, ATG değerleri ve servis/yoğun bakım yatış yerleri rapor edildi.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya başlamadan önce yeterli sayı ve anlamlılık açısından güç analizi yapılarak kriterler belirlendi. Çalışmamıza İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Covid-19 Servisi/Yoğun bakımında yatılı tedavi görmüş hastalar dahil edildi.

Hasta seçimi yapılırken tiroid hastalığı olmayan, tiroid fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullanımı olmayan, sistemik olarak tiroid fonksiyonlarını etkileyen ek rahatsızlığı olmayan, baş-boyun radyoterapi öyküsü olmayan hastalar dahil edildi. Hastaların gerekli bilgileri elektronik dosyadan elde edilmiş olup eksik veya şüpheli bilgiler çalışma dışı bırakıldı.

Kullanılan parametrelerin aralığı İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarının belirlediği şekilde planlandı.

3.2. İstatiksel Analizler

Veriler ortalama (standart sapma), medyan (minimum-maksimum) ve sayı (yüzde) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk, Shapiro Wilk testi ile yapıldı. İstatistik analizlerde bağımsız örneklerde t testi, Mann-Whitney U testi uygun olan yerlerde kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 26.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Toplam 180 hastanın 87 'si erkek (%48,3), 93'ü kadındı (%51,7). Hastaların yaş ortalaması $53,283 \pm 16,647$ 'ti.

Subklinik hipertiroidili 5 hasta, primer hipertiroidili 3 hasta mevcuttu. Subklinik hipotiroidili 1 hasta, klinik hipotiroidili 1 hasta mevcuttu. Hasta ötiroid sendromuyla uyumlu 26 hasta mevcuttu.

Hastaların ortalama TSH değeri $1,68 \pm 1,637$, Ortalama T4 değeri $1,2 \pm 0,31$, ortalama T3 değeri $2,672 \pm 0,826$ 'di. Ortalama Anti-TPO $176,387 \pm 342,767$, ortalama ANTi-TSH $0,973 \pm 1,358$ ve ortalama ATG değeri $10,036 \pm 19,126$ 'di. TSH,T3,T4,ANTI-TPO, ATG ve Anti-tsh'ın ortalama verileri ve medyan değerleri tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik tablosu

Değişkenler	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Medyan(Minimum-Maksimum)
Yaş	$53,283 \pm 16,647$	53 (20-86)
TSH	$1,68 \pm 1,637$	1,265 (0-11,08)
sT4	$1,2 \pm 0,31$	1,16 (0,46-2,51)
sT3	$2,672 \pm 0,826$	2,77 (0,7-6,65)
AntiTPO	$176,387 \pm 342,767$	34,3 (0-1300)
AntiTSH	$0,973 \pm 1,358$	0,8 (0-10,5)
ATG	$10,036 \pm 19,126$	0,1 (0-68)

TSH: Tiroid stimulan hormon AntiTPO:*** Antitiroid peroksidaz antikor Anti-TSH: TSH reseptör antikoru ATG: Anti tiroglobulin
sT3: Serbest T3 sT4: Serbest T4

Hastaların erkek ve kadın grup değişkenliklerine göre analiz edildiğinde; yaş olarak ortalama değer erkeklerde $53,724 \pm 16,56$ iken kadınlarda $52,871 \pm 16,807$ 'di. Yaş değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p:0,732).

Erkek hastaların ortalama TSH değeri $1,564 \pm 1,623$ 'iken kadınlarda ortalama TSH değeri $1,789 \pm 1,652$ 'di. TSH istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p:0,202).

Erkek hastaların T4 ortalama değeri $1,202 \pm 0,334$ iken kadınlarda T4 ortalaması $1,199 \pm 0,288$ 'di. T4 değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p:0,951).

Erkek hastaların T3 ortalaması $2,67\pm0,78$ iken kadın hastalarda T3 ortalaması $2,673\pm0,871$ 'di. T3 değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p:0,802).

Erkek hastaların Anti-TPO değeri ortalaması $126,546\pm264,429$ iken, kadın hastalarda ortalama Anti-TPO değeri $224,844\pm402,685$ 'di. ANTi-TPO değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p:0,069).

Erkek hastaların Anti-TSH değer ortalaması $1,207\pm1,988$ iken, kadın hastalarda Anti-TSH değeri ortalaması $0,771\pm0,151$ 'di. Anti-TSH değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p:0,311).

Erkek hataların ATG değer ortalaması $10,967\pm21,519$ 'iken, kadın hastalarda bu değer ortalama olarak $8,955\pm16,197$ 'di. ATG değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p:376).

Erkek ve kadın verilerine göre yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık izlenmemiş olup. İlgili veriler tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Grup değişkenine göre sayısal değişkenlere ilişkin tanımlayıcı ve analiz tablosu

Grup değişkeni					
Dğişkenler	Erkek		Kadın		p değeri
	Ortalama±Standart Sapma	Medyan (Minimum-Maksimum)	Ortalama±Standart Sapma	Medyan (Minimum-Maksimum)	
Yaş	53,724±16,56	54(20-86)	52,871±16,807	50(20-86)	0,732*
TSH	1,564±1,623	1,135(0-11,08)	1,789±1,652	1,465(0,02-10,24)	0,202**
T4	1,202±0,334	1,13(0,7-2,51)	1,199±0,288	1,2(0,46-1,92)	0,951*
T3	2,67±0,78	2,69(0,9-5,45)	2,673±0,871	2,84(0,7-6,65)	0,802**
Anti-TPO	126,546±264,429	0,2(0-1300)	224,844±402,685	40,35(0-1300)	0,069**
Anti-TSH	1,207±1,988	0,8(0,2-10,5)	0,771±0,151	0,8(0-0,8)	0,311**
ATG	10,967±21,519	0(0-68)	8,955±16,197	0,2(0-59,4)	0,376**

TSH: Tiroid stimulan hormon AntiTPO:*** Antitiroid peroksidaz antikor Anti-TSH: TSH reseptör antikor ATG: Anti tiroglobulin

sT3: Serbest T3 sT4: Serbest T4

*:Bağımsız örneklerde t testi

**:Mann Whitney U testi

Hastaların TSH, sT4, sT3, Anti-TPO, Anti-TSH, ATG ve sonuçlarının düşük, normal ve yüksek olarak kategorize edildi.

Hastaların TSH'ı %81,61 normal, %14,94 düşük ve %3,45 yüksek tespit edildi.

Hastaların sT4'ü %42,13 normal, %1,12 düşük ve %56,74 yüksek tespit edildi.

Hastaların sT3'ü %65,92 normal, %31,84 normal ve %2,23 yüksek tespit edildi.

Hastaların Anti-TPO değerlendirmesi %69,01 normal, %30,99 yüksek tespit edildi.

Hastaların Anti-TSH değerlendirmesi %94,23 normal, %3,85 düşük, %1,92 yüksek tespit edildi.

Hastaların ATG değerlendirmesinde %97,01 normal, %2,99 yüksek tespit edildi.

Servis ve yoğun bakım kıyaslamasında ise çalışma hastalarının %84,4' serviste yatıyorken %15,6'sı yoğun bakımda yatmaktaydı.

Hastaların sonuçlarının normal, düşük ve yüksek değerlendirmesine göre yapılan istatistiki bilgiler tablo 4.3'de belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Kategorik değişkenler

Değişkenler	Kategoriler	Sayı(Yüzde)
TSH	Düşük	26 (14,94%)
	Normal	142 (81,61%)
	Yüksek	6 (3,45%)
T4	Düşük	2 (1,12%)
	Normal	75 (42,13%)
	Yüksek	101 (56,74%)
T3	Düşük	57 (31,84%)
	Normal	118 (65,92%)
	Yüksek	4 (2,23%)
antiTPO	Normal	49 (69,01%)
	Değil	22 (30,99%)
antiTSH	Düşük	2 (3,85%)
	Normal	49 (94,23%)
	Yüksek	1 (1,92%)
ATG	Normal	65 (97,01%)
	Değil	2 (2,99%)
Yatış yeri	Servis	152 (84,4%)
	Yoğun bakım	28(15,6%)

Çalışmadaki hastaların yoğun bakım ve serviste yatanlar arasında istatistiksel çalışma yapıldı.

Covid-19 hastalığı ile yoğun bakımda yatan hastalar ve serviste yatan hastaların yaş istatistiği yapıldığında servis hastaların yaş değişkeni yoğun bakımda yatan hastalara göre anlamlı şekilde farklılık göstermiştir (p:0,002).

Yoğun bakımda yatan hastalar ile serviste yatan hastalar arasında TSH değişkeni istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılık göstermiştir (p:0,022). Serviste yatan hastaların TSH median değeri 1,35, yoğun bakımdaki hastaların median değeri 0,78'di. Yoğun bakımda yatan hastaların TSH değeri serviste yatan hastalara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Serviste yatan hastaların T4 median değeri 1,16, yoğun bakımda yatan hastaların T4 değeri median olarak 1,155'di. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,666).

Serviste yatan hastaların T3 median değeri 2,89, yoğun bakımda yatan hastaların T3 median değeri 2,135'di. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:<0,001).

Serviste yatan hastaların Anti-TPO median değeri 35,1, yoğun bakımda yatan hastaların median değeri 32,4'di. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,537).

Serviste yatan hastaların Anti-TSH median değeri 0,8, yoğun bakımda yatan hastaların median değeri 0,8'di. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p:1).

Serviste yatan hastaların ATG median değeri 0,15, yoğun bakımda yatan hastaların median değeri 0 tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p:0,058).

Servis ve yoğun bakım hastalarının değerlendirilmesi tablo 4.4'te belirtilmiştir.

Tablo 4.4. Yatış yerine göre tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları

Değişkenler	Yatış yeri		p değeri
	Servis	Yoğun bakım	
	Median (minimum-maksimum)	Median (minimum-maksimum)	
Yaş	50(20-86)	65(23-86)	0,002
TSH	1,35(0-11,08)	0,78(0-10,24)	0,022
T4	1,16(0,46-2,51)	1,155(0,54-1,69)	0,666
T3	2,89(0,9-6,65)	2,135(0,7-3,25)	<0,001
AntiTPO	35,1(0-1300)	32,4(0-412,3)	0,537
AntiTSH	0,8(0-10,5)	0,8(0,8-0,8)	1
ATG	0,15(0-68)	0(0-8,4)	0,058

5. TARTIŞMA

Bu çalışma Covid-19 hastalığı ile yatan hastaların tiroid hormon değişikliğini değerlendirdi. Çalışma bulgularına göre yoğun bakım takibi gerektiren hastalarda TSH ve sT3 değerleri düşüktü ve Covid-19 hastalığı tiroid hormon paneli değişikliği ile ilişkilendirildi.

Tiroid hastalıkları toplumda sık görülen akut veya kronik dönemde tedavi gerektiren hastalıklardır. Covid-19 hastalığı hafif hastalıktan ağır sepsise, organ yetmezliğine kadar gidebilecek bir tablodur. Akut dönemde inflamatuvar süreç alevli olduğu için tiroid fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Diğer tiroidit nedenlerinde olduğu gibi Covid-19 da viral bir neden olup hem direk yıkıcı hasar vererek tiroidit yapabilir hem de immün hadiseleri alevlendirerek tiroid hormonlarını değiştirebilir (150).

Literatüre bakıldığında Covid-19 hastalığı ve tiroid fonksiyonlarıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. David Tak Wai Lui ve ark. 191 Covid-19 hastasını dahil ettikleri çalışmada hastaların %5,3 ünde TSH düşüklüğü, %5,3 ünde sT3 düşüklüğü rapor edildi. Ayrıca bu çalışmada düşük TSH ve düşük sT3 yüksek CRP ile anlamlı olarak ilişkilendirildi. sT3'deki azalma ile Covid-19 hastalığının şiddeti arasında anlamlı ilişki rapor edildi (184). Min Chen ve ark. 50 Covid-19 hastasında yaptıkları bir çalışmada %34 TSH düşüklüğü ve %3 sT3 düşüklüğü tespit edildi. Ayrıca hastalık ne kadar şiddetliyse TSH ve sT3 o kadar düşük olduğu gösterildi. Bununla birlikte TSH ve T3 deki azalmanın derecesi hastalığın progresyonu ile anlamlı olarak ilişkilendirildi (185). Bernard Khoo ve ark. 334 covid-19 pozitif hasta ile yaptıkları çalışmada Covid-19 ve sağlıklı grup arasında TSH ve sT4 değerlendirilmiştir. Covid-19 hastalığı olan grupta TSH ve sT4 anlamlı olarak düşük tespit edildi. Bernard Khoo ve ark. normal veya düşük TSH, düşük T4 'ü en olası olarak hasta ötiroid sendromuna bağlı olabileceğini düşündüler. Covid-19 hastalığı iyileştikten sonraki süreçte TSH ve sT3'ün normal aralığına geldiğini rapor ettiler (186). Weibing Wang ve ark. 84 Covid-19 hastasında total T3 ve TSH değerlendirdikleri çalışmada sağlıklı gruba göre bu değerlerin daha düşük olduğu rapor edildi. Ayrıca tiroid disfonksiyonu olan hastalarda lenfosit azalması ve CRP artışını da istatistiksel olarak anlamlı buldular. Hasta takiplerinde iyileşme dönemlerinden sonra TSH ve sT3 normal değerlerine geldiğini rapor ettiler (187). Tao Li ve ark. 40 Covid-19 hastasını dahil ettikleri çalışmada TSH ve sT3 normal sınırlara göre anlamlı şekilde düşük saptandı (188). Tao

Chen ve ark. 274 covid-19 hastasını dahil ettikleri çalışmada 113 hasta vefat etmiş, 161 hasta iyileşmiştir. Bu retrospektif çalışmada vefat eden hastaların TSH ve sT3'ü iyileşenlere göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi (189). Runmei Zou ve ark. yaptığı çalışmada şiddetli hastalığı öngörmeye sT3 düşüklüğü anlamlı saptandı (190). Kaushik Sen ve ark. 60 Covid-19 hastasını dahil edildiği çalışmada %18,33 oranında TSH düşüklüğü tespit edildi. Ayrıca TSH düşüklüğünde en sık rastlanan tiroid hormon değişikliği idi (191). Bizim çalışmamızda tüm hastalar serviste takip edilmeye başlanıp kliniği kötüye giden hastalar yoğun bakıma devredildi. Hastalarda %14,94 TSH düşüklüğü ve %31,84 sT3 düşüklüğü tespit edildi. Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilmesi gereken hastalar servistekilerle karşılaştırıldığında TSH ve sT3 değeri anlamlı olarak düşüktü. Çalışmamız TSH ve sT3 düşüklüğünün klinik progresyon açısından literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermiştir.

Tirotoksikoz açısından bakıldığında; Ilaria Müller ve ark. 85 covid-19 hastasında yaptıkları çalışmada hastaların %15'inde tirotoksikoz tespit edildi. Çalışmada Covid-19 olmayan hasta grubuna göre kıyaslandığında tirotoksikoz oranı anlamlı şekilde yüksek bulundu. Tirotoksikozun nedeni diğer viral enfeksiyonlardaki gibi tiroid bezinin Covid-19 inflamasyonuna bağlandı. Bu hipotezlerini desteklemek için 8 hastayı 55 gün takip edip %75 hastanın tiroid hormonlarının normal aralığa geldiğini bildirdiler. Bu da tirotoksikozun tiroidit nedeniyle olduğuna bağlandı (192). Andrea Lania ve arkadaşlarının 287 Covid-19 hastasında yaptıkları çalışmada %10,8 hastada aşikar hipertiroidi , %9,4 hastada ise aşikar olmayan hipertiroidi tespit edildi. Hastaların yaklaşık %20'sinde tirotoksikoz saptandı. Bu bulgularla, Covid-19'un genel popülasyonda beklenenden daha yüksek bir insidansla tirotoksikoz gelişimini destekleyebileceğini düşündüler. Tirotoksikozun destrüktif tiroiditten kaynaklandığını düşündüler. Böyle düşünmelerinin sebebi ise tirotoksikozun zamanla düzelmiş olması ve tirotoksikozlu hastalarda Anti-TSH'nin negatif olmasıydı. Andrea Lania ve ark. yaptığı çalışmada akut faz reaktanlarıyla tirotoksikozun anlamlı şekilde ilişkili olduğu tespit edildi (193). Bizim çalışmamızda aşikar ve subklinik hipertiroidili %4,44 hasta tespit edildi. Çalışmamız diğer çalışmalara göre daha az hipertiroidi oranı göstermiştir. Çalışmamızdaki hipertiroidili hastalar Anti-TSH negatifti. Bu sebeple tirotoksikozun sebebinin viral tiroidit olabileceği düşünüldü. Çalışmamız akut dönem bulgularını değerlendirdiği için bu hastalarda ilerleyen zamanlarda hipertiroidi oranı artabilir bu açıdan ileri değerlendirme planlandı.

Hasta ötiroid sendromu açısından bakıldığında; Bernard Khoo ve ark. çalışmasında TSH'nın ve sT4'ün anlamlı şekilde düşük olduğu, TSH düşüklüğünün TSH'ı ters yönde etkileyen IL-6 yüksekliğine bağlandığı görülmektedir. TSH ve sT4 düşüklüğü hasta ötiroid sendromuna bağlandı fakat bunu tam destekleyebilmek için rT3 değerinin değerlendirilmesi gerektiğini belirttiler (186). Weibing Wang ve ark. çalışmasında ise tiroid disfonksiyonu olan hastaların IL-2, IL-6, IL-7, INF-y ve TNF- α , crp ve lökositler dahil inflamatuvar sonuçlarla ilgili olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle hasta ötiroid sendromunun Covid-19 ile ilişkili olduğunu tespit ettiler (187). Runmei Zou ve ark. 149 covid-19 hastasını dahil ettikleri çalışmada %27,52 hastaya hasta ötiroid sendromu tanısı konuldu. Hasta ötiroid sendromu tanısı alan hastalarda ateş, yorgunluk, öksürük, nefes darlığı semptomları daha baskındı. Bu çalışmada hasta ötiroid sendromu tanısı alan hastalarda kliniğin daha kötü gittiğini tespit edildi. Runmei Zou ve arkadaşları hasta ötiroid sendromunu Covid-19 hastalığının tiroid hücrelerinin direk tutmasına bağlı olabileceğini gösterdikleri çalışmada hasta ötiroid sendromlu hastalarda akut faz cevaplarının daha yüksek olduğunu tespit ettiler. Bu sebeple sitokin fırtınasının Covid-19'lu hastalarda hasta ötiroid sendromuna neden olabileceği belirtildi (190). Bizim çalışmamızda hasta ötiroid sendromu tanısını alan %14 hasta tespit edildi. Hasta ötiroid sendromu yüzdesi olarak diğer çalışmalarla benzer sonuçlar görüldü fakat diğer çalışmalardan farklı olarak hasta ötiroid sendromlu hastaların akut faz reaktanlarını ve semptomlarını belirlemedik. Diğer çalışmalarda hasta ötiroid sendromlu hastaların hem akut faz reaktanları hem de semptomları daha yüksek bulundu. Hasta ötiroid sendromlu hastaların hastalıkla ilişkisini belirlemek için semptom ve laboratuvar parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Subakut tiroidit açısından bakıldığında; Bahçecioğlu ve ark. 64 hasta ile yaptıkları çalışmada %18.8 hastadaki subakut tiroidit Covid-19 ile ilişkilendirildi. Çalışmada subakut tiroiditli hastaların medyan TSH değerleri düşük tespit edildi. Subakut tiroidit tanısı için prospektif olarak semptomları, akut faz cevaplarını ve tiroid ultrasonlarını incelediler. Bahçecioğlu ve ark. subakut tiroiditin Covid-19 hastalığının tiroid dokusunu destrüksiyonuna bağlı olacağını düşündü (194). Şeyh Abdul Matin Mattar ve ark. sundukları vaka raporunda Covid-19 hastalığı ile hastanede yatan bir kişinin hastalığın 10. gününde boyun ön ağrısı, CRP yüksekliği, primer hipertiroidi saptandı ve tiroid ultrasonunda subakut tiroiditle uyumlu bulgular vardı (195). Alessandro Brancatella ve ark. yaptığı bir vaka raporunda pozitif Covid-19 sürüntüsünden 15 gün sonra çeneye

yayılan boyun ağrısı, çarpıntı ile başvuran hastaya ultrason yapıp, bilateral ve yaygın hipoekoik alanlar olduğu rapor edildi. Tiroid sintigrafisinde subakut tiroiditle uyumlu görünüm izlendi. Hastanın normal olan tiroid hormon panelinde TSH'nin baskılandığını tespit edidi. Boyun ağrısı ve tiroid hormonları belli bir süre sonra normal değerlerine gerilediğini bildirdiler. Covid-19'un subakut tiroiditle direk ilişkili olduğunu rapor ettiler (196). Kaushik Sen ve ark. yaptığı 60 Covid-19 hastasının dahil edildiği çalışmada hastaların çoğunda TSH düşüklüğü tespit edildi. TSH düşüklüğü ile birlikte sT3 ve sT4 yüksekliği tespit eden tipik tiroidit paternine sahip %9,1 hasta tespit edildi. Bu çalışmada tiroidit tanısı için hastalık semptomları, akut faz cevapları ve tiroid USG değerlendirilmemiştir (191). Bizim çalışmamızda TSH düşüklüğü saptanan %14.94 hasta tespit edildi. Hastaların %4.44 'ünde aşikar ve subklinik hipertiroidi tespit ettik. Subakut tiroiditle ilgili yorum yapmak için bu veriler yetersiz kalmaktadır. Eş zamanlı olarak semptom sorgunlanması, tiroid ultrason planlanması, tiroid sintigrafi planlanması ve akut faz reaktanlarının seviyelerine de bakılması gerekmektedir. Ayrıca normal tiroid fonksiyonlarına sahip olan hasta grubumuzda ilerleyen dönemlerde de bu parametlerin takip edilip yorum yapılması daha uygun olacaktır.

Anti-TPO'yu değerlendiren Rafael Silvestre Knack ve ark. yaptıkları vaka raporunda sunulan hasta Covid-19 hastalığını takiben 20 gün sonra yorgunluk ve saç dökülmesi olup, hastanın tiroid peroksidazı 115 IU/mL tespit edilmiştir (normal sınır 60 IU/mL'den az) ve tiroid ultrasonunda diffüz hipoekoik ve heterojen bezlerin varlığı görülmüştür(197). Louis Y Tee ve ark. bildirdiği bir vaka raporunda 45 yaşında bir erkek hasta Covid-19 hastalığı nedeniyle serviste yapılan tetkiklerinde TSH yüksekliği ve tiroid peroksidazın üst limiti aştığı görüldü. Takiplerinde hastanın TSH yükselip, sT3 ve sT4'ün düştüğü görüldü. Takipte hormonların 5 hafta sonra düzeldiği görüldü (198). Bizim çalışmamızda %30,99 Anti-TPO yüksekliği tespit ettik. Çalışmamız bu vaka sunumlarıyla Anti-TPO yüksekliği açısından benzerlik göstermiştir. Covid-19 hastalığının tiroid dokusuna hasar vererek ve otoimmüniteyi tetikleyerek Anti-TPO yüksekliği yapabileceğini düşündük. Daha detaylı bilgiler elde edebilmek için Anti-TPO'su yüksek olan hastaların ilerleyen dönemlerdeki tiroid fonksiyonlarının takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Hipofiziti değerlendiren bir vaka raporunda Phibakordor ve ark. bir hastada Covid-19 pozitifliğinin 2 hafta sonrası hipofizit geliştiğini bildirdiler. Bu hastada kortizol düşüklüğü, izole TSH düşüklüğü, hiponatremi, hipotestesteronizm ve hiperprolaktinemi

vardı. Sonrasında hipofiz MR ile görüntüleme yapıldığında hipofiz diffüz genişlemiş ve sapı kalınlaşmış görüldü (199). Çalışmamızdaki 180 hastada TSH, sT3 ve sT4 düşük olan hasta tespit edilmedi. Covid-19 hastalığına bağlı sekonder ve tersiyer hipotiroidi tespit edilmedi. İzole TSH düşüklükleri tespit edildi fakat santral hipofizit açısından görüntüleme yapılmadığından, hipofizit semptomları sorgulanmadığından ve ilgili diğer hormonlar çalışılmadığından hipofizit lehine bir yorum yapmak uygun olmayacaktır.

Asaf Harris ve ark. sunduğu bir vaka raporunda 21 yaşında bir kadın hasta Covid-19 hastalığı teşhisi konulduktan 16 gün sonra çarpıntı, anksiyete ve nefes darlığı ile acil servise başvurmuştur. Laboratuvar testlerinde TSH'ın baskılandığını ve serbest tiroksin düzeylerinin arttığı saptandı. Yapılan Anti-TSH tetkikinde sonucun 17 IU/L (0,00-1,75) olduğu tespit edildi. Bu vakayla Covid-19 hastalığının Graves tirotoksikozunu tetiklediğini belgelenmiştir (200). Khary Edwards ve ark. sunduğu vaka raporlarında Covid-19 PCR testi pozitif olan 27 yaşında erkek ve 21 yaşında kadın hastada TSH baskılı, sT4 ve sT3 yüksek tespit edildi. Hipertiroidi hikayesi olmayan bu iki hastadan İlk hastada Anti-TSH düzeyi 9,10 IU/L (referans aralığı $\leq 1,75$ IU/L) tespit edildi, ikinci hastada tiroid uyarıcı immünoglobulin seviyesini 8,43 IU/L (referans aralığı $\leq 0,54$ IU/L) tespit edildi. Bu iki vaka bildirisiyle Covid-19 hastalığının Graves hastalığını tetiklediğini bildirdiler (201). Çalışmamızda sadece 1 hastada Anti-TSH pozitifliği saptandı. Bu hastanın önceden bilinen Anti-TSH pozitifliği ve Graves hastalığı yoktu. Covid-19'un Graves hastalığını otoimmün olarak tetiklediğini düşünüyoruz. Çalışmamız bu bağlamda da literatürle benzerlik göstermiştir.

6. SONUÇLAR

Covid-19 hastalığı pandemi haline gelmiş ve insan hayatında ciddi bir sorun haline gelmiştir. Pandemiyle birlikte tıbbi olarak mortalite ve morbiditeye sebep olmuştur. Devletler için ekonomik ve iş gücü kaybı olmuştur. Tıbbi etkilerinin yanında toplumun yaşam kalitesinde, şeklinde büyük zarar vermiştir. Çalışmamızın amacı Covid-19'un neden olacağı tiroid hormon değişikliğinin tespit edilmesiyle birlikte bağlı ve benzer olan semptomların erken tanı, tedaviyle zaman ve ek tetkik kaybının ortadan kaldırılmasıydı.

Çalışmamızdaki mevcut sonuçlar;

1. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında kliniği kötüleşip yoğun bakım takibi gerektiren hastalar arasında yaş, TSH ve sT3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. p: Bu değerler hastalık progresyonu ile ilişkili olabilir.
2. Çalışmamızdaki verilerden yola çıkarak hastalık değişik mekanizmalarla aşikar hipotiroidi, aşikar hipertiroidi, subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidiye neden olabilir.
3. Çalışmadaki hastalar arasında kadın, erkek grup değişkenine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
4. Covid-19 Anti-TSH'ı pozitifleştirebilir, Anti-TPO'yu yüksektebilir bu sebeple akut dönemdeki normal tiroid hormonlarının uzun dönemde değiştirebilir.
5. Covid-19 hastalığının tiroid dokusu üzerine özellikle hasta ötiroid sendromu ve tiroidit yaptığı saptandı. İnflamatuar, viral tiroidit ve otoimmün mekanizmalarla buna yol açabilir.
6. Covid-19'un çeşitli mekanizmalar sonucu tiroid hormon değişikliği yapabildiğini daha net bilgilerle ortaya koyulabilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kologlu EG, Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. 2005, Ankara: MN Medikal & Nobel. 158-168,240
2. TEMD. Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Klavuzu, 2020.
3. Brent GA. Graves disease. N Engl J Med 2008; 358: 2594-2605
4. Koloğlu Endokrinoloji (Temel ve Klinik). Erdoğan G (ed). İstanbul: MN Medikal ve Nobel 2005: 169-172.
5. Bahçecioğlu AB, Karahan ZC, Aydoğan BI, Kalkan IA, Azap A, Erdoğan MF. Subacute thyroiditis during the COVID-19 pandemic: a prospective study. Journal of endocrinological investigation. 2022
6. Cochard L. Head and neck. In: Netter's Atlas of Human Embryology. Philadelphia: Saunders; 2002. Chapter 9, p. 215-228
7. Gray H. Anatomy of the Human Body. 20th ed. Philadelphia: Lea Febiger; 2000; 1918-2000.
8. Georg-Hennemann MD. Theo-Visser PhD. Cellular uptake of thyroid hormones. The Thyroid and Its Diseases. 2005.
9. Cotran R.S, Kumar V. Robbins Pathologic Basis of Disease:6 th ed. Philadelphia, Pennsylvania; USA Collins; WB Saunders Company, 1999; 1130-131.
10. Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D. 8nded, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York, 2007: 209-280
11. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G. İç Hastalıkları cilt 2 3. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi, S:1967.
12. Kologlu EG, Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. 2005, Ankara: MN Medikal & Nobel. 158-168,240
13. Ede B. Tiroit cerrahisinde tiroit hormonlarının peroperatif değişimleri.Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006
14. Kologlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel. 1.Baskı: s. 180- 183, 1996
15. Jameson JL WA, Tiroid bezi hastalıkları. 15. ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, ed F.A. Braunwald E, Kasper DL. 2004: Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 2061-2069
16. Alagol M, Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. E. Sencer. 2001: Nobel Tıp Kitabevleri. 95-103, 121.

17. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland. In: Harrison's's Principles of Internal Medicine (19th Edition). McGraw-Hill Education; 2015. Volume:2, P. 2283-2308.
18. Alagöl M, Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. E. Sencer. 2001: Nobel Tıp Kitabevleri. p. 137, 151.
19. Alagöl M, Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. E. Sencer. 2001: Nobel Tıp Kitabevleri. 137-151.
20. William F Ganong. Ganong Medical Physiology 16nded, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV. 2002: 345-356.
21. Cnop, M., et al., Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia, 2003. 459- 69
22. İliçin, B., Süleymanlar, Ünal., İç Hastalıkları, in Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları 2012, Güneş Tıp Kitabevleri.: Ankara 165-170.
23. Attia J , Margetts P , Guyatt G. Diagnosis of Thyroid Disease in Hospitalized Patients: A Systematic Review. Arch Intern Med. 1999;159:658-665.
24. Rehman SU, Cope DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. Southern Med J 2005; 98: 543-549.
25. Bossoni S, Cossi S, Marengoni A, De Martinis M, Calabrese P, Leonardi R, et al. The negative role of subclinical thyrotoxicosis on the outcome of hospitalized geriatric patients. J Endocrinol Invest 2002; 25: 64-65.
26. Bossoni S, Cossi S, Marengoni A, De Martinis M, Calabrese P, Leonardi R, et al. Low T3 syndrome and outcome in elderly hospitalized geriatric patients. J Endocrinol Invest 2002; 25: 73-74.
27. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the 'Leiden 85-plus Study'. Ned Tijdschr Geneesk 2006; 150: 90-96
28. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA 2004; 292: 2591-2599.
29. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotropin releasing hormone test using a sensitive thyrotropin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. Clin Endocrinol (Oxf) 1988; 28: 325-333.
30. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: how should it be managed? Treat Endocrinol 2002; 1: 211-216.
31. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-534.

32. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1-9.
33. Ross D. Subclinical hypothyroidism. Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1070-1078.
34. Surks M, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996; 100: 217-223
35. Singer P. Primary hypothyroidism due to other causes. Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 745-754.
36. Cooper DS. Clinical practice. subclinical hypothyroidism. *N Eng J Med* 2001; 345: 260-265
37. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. *Ann Intern Med* 1998; 129: 135-138
38. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 399-415.
39. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-1575.
40. Kim G, Davis TF. Hypothyroidism. Beser GM, Thorner MO (eds). *Comprehensive clinical endocrinology*, Third Edition, London: Mosby, 2002: 145-149.
41. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the whickam survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-493.
42. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.
43. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 581-585.
44. Hollowell JG, S.N., Flanders WD, et al. , Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 2002(87): p. 489.
45. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534

46. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the whickam survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-493
47. Geul KW, van Sluisveld IL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, Hooykaas H, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: association with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 275-280.
48. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Miano G, Dionisio P, Grossi E. Prevalance of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 693-697
49. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch intern Med* 1990; 150: 785-787
50. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 1979; 242: 247-250.
51. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, et al. 62 Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 703-709.
52. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
53. Rosenthal MJ, Hunt WC; Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987; 258: 209-213.
54. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up abnormal TSH concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 77-83.
55. Wilson S, Parle JV, Roberts LM, Roalfe AK, Hobbs FD, Clark P, et al. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community- based cross-sectional survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 4809-4816.
56. Çoban E, Yazıcıoğlu G, Özdoğan M. Platelet activation in subject with subclinical hypothyroidism. *Med Sci Monit* 2007; 13: 211-214.
57. Robert LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145: 573-581
58. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Büller HR, Stam J. Thyroid Diseases and cerebrovascular diseases. *Stroke* 2005; 36: 2302-2310.

59. Kabadi UM. 'Subclinical hypothyroidism'. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 957-961.
60. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 839-847.
61. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273: 808-812
62. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4591-4599.
63. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
64. Schmid C, Zwimpfer C, Brandle M, Krayenbühl PA, Zapf J, Wiesli P. Effect of thyroxine replacement on serum IGF-I, IGFBP-3 and the acid-labile subunit in patients with hypothyroidism and hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 706-711.
65. Lee Goldman, Dennis Ausiello. *Thyroid. Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2010.
66. Kek PC, Ho SC, Khoo DH. Subclinical Thyroid disease. *Singapore Med J* 2003; 44: 595-600.
67. Maxine AP, Stephen JM (eds). Michael W. Rabow, Associate (Ed). *Current Med Diagnosis & Treatment*, 2013.
68. Frey HM, Haug E. Influence of dopaminergic inhibition on serum levels of thyrotrophin and prolactin in patients with hypothyroidism before and after prolonged oral administration of TRH. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 104: 183-188.
69. Tonacchera M, Agretti P, De Marco G, Perri A, Pinchera A, Vitti P, Chiovato L. Thyroid resistance to TSH complicated by autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4543-4546.
70. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, Romoli R, Boldrighini B, Vigone MC, et al.
71. İliçin G, Biberoğlu K, Süleyman G, Ünal S. İç Hastalıkları cilt 2 3. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi, 2012 S:2024-2028.
72. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327: 94-98
73. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273: 808-812

74. Mehta V, Savino JA. Surgical management of the patient with a thyroid disorder. *Clin Geriatr Med* 1995; 11: 291-309.
75. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR ve Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-776.
76. Doucet J, Trivalle C, Chassagne P, Perol MB, Vuillermet P, Manchon ND, et al. Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism? *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:984-986.
77. Yuan PQ, Yang H. Hypothyroidism increases Fos immunoreactivity in cholinergic neurons of brain medullary dorsal vagal complex in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: 892-899.
78. Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F, Manca L, Pasquali L, Iudice A, et al. Longterm follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4133-4137.
79. Sarvghadi F, Hedayati M, Mehrabi Y, Azizi F. Follow up of patients with postpartum thyroiditis: a population-based study. *Endocrine* 2005; 27: 279-282.
80. Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedüs L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young Patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 245-251
81. Fauci A, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition, 2010.
82. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14: 348-399
83. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327: 94-98
84. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 51-62.
85. Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS, Grissom RL, Campbella JA. A correlation
86. Aikawa JK. The nature of myxedema: alteration in the serum electrolyte concentrations and radiosodium space and in the exchangeable sodium and potassium contents. *Ann Intern Med* 1956; 44: 30-39.
87. Van Wyk J, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea 65 in juvenile hypothyroidism an example of hormone overlap pituitary feedback. *J Pediatr* 1960; 57: 416

88. Cavaliere H, Abelin N, Medeiros-Neto G. Serum levels of total testosterone and sex hormone binding globulin in hypothyroid patients and normal subjects treated with incremental doses of L-T4 or L-T3. *J Androl* 1988; 9: 215-219.
89. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3-9.
90. Green ST, Ng JP. Hypothyroidism and anaemia. *Biomed Pharmacother* 1986; 326-331
91. Hines JD, Halsted CH, Griggs RC, Harris JW. Megaloblastic anemia secondary to folate deficiency associated with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1968; 68: 792-805.
92. Irvine WI. The association of atrophic gastritis with autoimmune thyroid disease. *J*
93. Laroche CM, Caims T, Moxham J, Green M. Hypothyroidism presenting with respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 472-474.
94. Jauregui R, Lilker ES, Bayley A. Upper airway obstruction in euthyroid goiter. *JAMA* 1997; 238: 2163-2166.
95. Alfonso A, Christoudias G, Amaruddin Q, Herbsman H, Gardner B. Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease. *Am J Surg* 1981; 142: 350-354.
96. Ward MJ, Davies D. Riedel's thyroiditis with invasion of the lung. *Thorax* 1981; 36: 956-957.
97. Gottehrer A, Roa J, Stanford GG, Chernow B, Sahn SA. Hypothyroidism and pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 1130-1132.
98. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
99. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; 88: 631-637.
100. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987; 316: 764-770.

101. Mazaffer EL. Evaluation and management of common thyroid disorders in women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 507-514.
102. İşgör A. Tiroid fizyolojisi. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000; 1: 69-122.
103. Caldwell G, Kellett HA, Gow SM, Beckett GJ, Sweeting VM, Seth J, Toft AD. A new strategy for thyroid function testing. *Lancet* 1985; 1: 1117-1119.
104. Shrier DK, Burman KD. Subclinical hyperthyroidism: controversies in management. *Am Fam Physician* 2002; 65: 431-438.
105. *Surgical Anatomy and Technique*. New York: Springer-Verlag 1995: 31-44.
106. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3-9.
107. Braverman LE, Utiger RD. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*, Werner and Ingbar's, 9th ed. 2005; 22: 453-456.
108. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145: 603-611.
109. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older patients without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 165-168.
110. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 239-253.
111. Eggertsen R, Petersen K, Lundberg PA, Nyström E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *BMJ* 1988; 297: 1586-1592.
112. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1333-1337.
113. Charkes ND. The many causes of subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 1996; 6: 391-396.

114. Diez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology* 2003; 49: 316-323.
115. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5489-5496.
116. Dörr M, Robinson DM, Wallaschofski H, Schwahn C, John U, Felix SB, Völzke H. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 530-534
117. Ringel MD, Mazzaferri EL. Subclinical thyroid dysfunction-can there be a consensus about the consensus? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 588-590.
118. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a communitybased study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 486-491.
119. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.
120. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838-842.
121. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033-1041.
122. Völzke H, Robinson DM, Schminke U, Lüdemann J, Rettig R, Felix SB, et al. Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2145-2149
123. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, Nishizawa Y. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4157-4161.
124. Ross DS. Subclinical thyrotoxicosis. *Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2. Ed. EL Mazzaferri, RS Bar, Kreisberg RA. St. Louis: Mosby-Year Book, 199: 89-106.

125. Franklyn JA, Daykin J, Betteridge J, Hughes EA, Holder R, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 453-459.
126. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid* 2006; 16: 375-380
127. Gow SM, Caldwell G, Toft AD, Seth J, Hussey AJ, Sweeting VM, Beckett GJ. Relationship between pituitary and other target organ responsiveness in hypothyroid patients receiving thyroxine replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 364-370.
128. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, Sabatini D, Nicolai E, Lombardi G, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4224-4228.
129. Sandalcı Ö, Moldovyalı S, Azizlerli H, Alagöl M, Orhan Y. Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji 2001: 129-149.
130. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 239-253.
131. Vanderpump MP, Tunbridge WM. The epidemiology of thyroid diseases. Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the thyroid*, 7th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996: 474-482.
132. Wang DH, Koehler SM, Mariash CN. Detecting graves' disease: presentations in young athletes. *Physician Sportsmed* 1996; 24: 35-40.
133. Wall JR, Strakosch CR, Bandy P, Bayly R. Nature of thyrotropin displacement activity in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 349-353.
134. Jonklaas, Bianco, et al., Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement *Thyroid*, 2014; 24(12): 1670-1751.

135. Volpe R. Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte- immunocyte signaling. *Thyroid* 1994; 4: 217-223.
136. Atkins P, Cohen SB, Phillips BJ. Drug therapy for hyperthyroidism in pregnancy: safety issues for mother and fetus. *Drug Saf* 2000; 23: 229-244.
137. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, Ridgway EC. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983; 98: 26-29
138. Gürlük A, Cobankara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 180-183.
139. Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993; 342: 651-652.
140. Geffner DL, Hershman JM. Hipertiroidizm tedavisi için beta-adrenerjik blokaj. *Ben J Med* 1992; 93:61.
141. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Graves hastalığının neden olduğu yeni başlangıçlı tirotoksikozda β -adrenerjik antagonistlerin ve metimazolün kısa vadeli etkileri. *Stajyer Med* 2012; 51:2285.
142. Erbas T. Tiroid Hastalıkları. In: Dagdelen S, Dogu B.B, Basaran N.C. Hacettepe Dahiliye Ders Kitabı (1.Cilt). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 2020: 307-13.
143. Maitra A. The endocrine system. In Kumar V, et al, editors: Robbins and Cotran pathologic basis of disease, Ed 8, Saunders, Philadelphia, 2010:1097-1164.
144. Brent GA. Graves disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 2594-2605
145. Davies TF, Ando T, Lin RY, et al. Tirotropin reseptörü ile ilişkili hastalıklar: adenomlardan Graves hastalığına. *J Clin Yatırım* 2005; 115: 1972.
146. Latif R, Morshed SA, Zaidi M, Davies TF. Tiroid uyarıcı hormon reseptörü: tiroid uyarıcı hormon ve tiroid uyarıcı hormon reseptörü antikorlarının multimerizasyon, bölünme ve sinyalleşme üzerindeki etkisi. *Endokrinol Metab Clin Kuzey Am* 2009; 38:319.

147. Binod Pokhrel, Kamal Bhusal. Graves Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
148. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Presse Med.* 2012; 41: 25-6. Schott M, Scherbaum WA, Morgenthaler NG. Thyrotropin receptor autoantibodies in Graves' disease. *Trend in Endocrinol Metab.* 2005;16:243-8.
149. Brent GA. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2008; 358:2594-605.
150. Lazarus JH. Sessiz tiroidit ve subakut tiroidit. Temel ve klinik bir metin, 7., Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1996. s.577.
151. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. tiroidit. *N Engl J Med* 2003; 348:2646.
152. Mansourian AR, The immune system which adversely alter thyroid f unctions: a review on the concept of autoimmunity. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS* 2010; 765-74.
153. Amino N, Hidaka Y. Chronic (Hashimoto's) Thyroiditis. De Groot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*. 5th edition Elsevier Saunders Co. Philadelphia 2006; s.2055-69.
154. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335(2): 99-107.
155. Hwang YC, Kim TY, Kim WB, et al. Clinical characteristics of primary thyroid lymphoma in Koreans. *Endocr J* 2009; 56: 399-405.
156. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal: İç hastalıkları 3. Baskı 2012 s. 1967-2023.
157. Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid* 2010; 20:247.
158. McLaughlin SA, Smith SL, Meek SE. Acute suppurative thyroiditis caused by *Pasteurella multocida* and associated with thyrotoxicosis. *Thyroid* 2006; 16:307.
159. Kobayashi A, Kuma K, Matsuzuka F, et al. Thyrotoxicosis after needle aspiration of thyroid cyst. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 21.
160. Stang MT, Yim JH, Challinor SM, et al. Hyperthyroidism after parathyroid exploration. *Surgery* 2005; 138: 1058.
161. Mai VQ, Glistler BC, Clyde PW, Shakir KM. Palpation thyroiditis causing newonset atrial fibrillation. *Thyroid* 2008; 18: 571.

162. Espiritu RP, Dean DS. Parathyroidectomy-induced thyroiditis. *Endocr Pract*, 2010; 16: 656
163. Taylan Kabalak. *Tiroid El Kitabı, Güncellenmiş 2. Basım*, 2012. 1. Cilt. s. 1-11, 485-97
164. Volpe R. Subacute thyroiditis. Burrow, Oppenheimer, Volpe. *Thyroid Function and disease*, 1990; 179.
165. Ross D.S. Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. *Endocrinal and metab. Clinics of North America* 1998; 27-1:169.
166. Farwel A. Subacute thyroiditis and acute infectious thyroiditis. Lewis Braverman and Robert Utiger. *Wermer & Ingbar's The Thyroid* 9.ed. 2005; p.536.
167. Premawardhana, L.D.K.E., Parkes, A.B., & Lazarus, J.H. Thyroiditis, postpartum. In Editor-in-Chief: Luciano Martini (Ed.), *Encyclopedia of endocrine diseases* 2004; pp. 509-14.
168. Stagnaro-Green, A. "Postpartum thyroiditis". *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18 (2): 303–16.
169. Guimaraes VC. Subacute and Riedel's Thyroiditis. De Groot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*. 5th edition Elsevier Saunders Co. Philadelphia 2006; pp.2069-81.
170. Volpe R. Riedel's thyroiditis. Burrow, Oppenheimer, Volpe. *Thyroid Function and disease*, 1990; 208.
171. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases*. 2020;91:264-6.
172. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. 2020. 3. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARSCoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Annals of internal medicine*. 2020.
173. Lazzerini M, Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *The Lancet Global Health*. 2020;8(5):e641-e2.

174. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The lancet*. 2020;395(10223):514-23.
175. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England journal of medicine*. 2020.
176. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20
177. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Bmj*. 2020;369****
178. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*. 2020;323(20):2052-9.
179. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9.
180. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of clinical and translational neurology*. 2020;7(11):2221-30.
181. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nature Reviews Neurology*. 2020;16:636-44.
182. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, Schirmer P, Garg S, Oda G, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza—Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018–May 31, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69 1528.
183. Otsuka R, Seino K-i. Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflammation and regeneration*. 2020;40: 1-6.

184. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021 926–35.
185. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2021 Jan 1;31(1):8–11.
186. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2021 Feb 1 106(2):E803–11.
187. Wang W, Su X, Ding Y, Fan W, Zhou W, Su J, et al. Thyroid Function Abnormalities in COVID-19 Patients. *Frontiers in endocrinology*. 2021 Feb 19 ;11.
188. Li T, Wang L, Wang H, Gao Y, Hu X, Li X, et al. Characteristics of laboratory indexes in COVID-19 patients with non-severe symptoms in Hefei City, China: diagnostic value in organ injuries. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* . 2020 Dec 1 ;39(12):2447–55.
189. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020 Mar 26 ;368.
190. Zou R, Wu C, Zhang S, Wang G, Zhang Q, Yu B, et al. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Frontiers in endocrinology*. 2020 Oct 7 [cited 2022 Feb 15];11.
191. Sen K, Chakraborty S, Sinha A, Sen S, Alam M. Thyroid Function Test in COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Care Hospital. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2020 Nov 1;24(6):532–6.
192. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020 Sep 1;8(9):739–41.

193. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *European journal of endocrinology*. 2020 Oct 1;183(4):381–7.
194. Bahçecioğlu AB, Karahan ZC, Aydoğan BI, Kalkan IA, Azap A, Erdoğan MF. Subacute thyroiditis during the COVID-19 pandemic: a prospective study. *Journal of endocrinological investigation*. 2022
195. Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ case reports* . 2020 Aug 25;13(8).
196. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020 Jul 1;105(7):2367–70.
197. Knack RS, Hanada T, Knack RS, Mayr K. Hashimoto's thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *BMJ case reports*. 2021 Aug 9;14(8).
198. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore medical journal*. 2021 May 1;62(5):265.
199. Nonglait PL, Naik R, Raizada N. Hypophysitis after COVID-19 Infection. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2021 May 1;25(3):255–6.
200. Harris A, al Mushref M. Graves' Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection. *AACE clinical case reports* . 2021 Jan ;7(1):14–6.
201. Edwards K, Hussain I. Two Cases of Severe Autoimmune Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection. *Journal of investigative medicine high impact case reports* . 2021 Nov ;9.