

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
BİLİM DALI

**SUBAKUT TİROİDİT TEDAVİSİNDE STEROİD  
OLMAYAN ANTİ-İNFLAMATUAR İLAÇ VE STEROİD  
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİK, YAN ETKİ VE KLİNİK  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzm. Dr. Başak ÖZGEN SAYDAM**

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR**

**2020**



T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
BİLİM DALI

**SUBAKUT TİROİDİT TEDAVİSİNDE STEROİD  
OLMAYAN ANTİ-İNFLAMATUAR İLAÇ VE STEROİD  
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİK, YAN ETKİ VE KLİNİK  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. Başak ÖZGEN SAYDAM**

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Serkan YENER

**İZMİR**

**2020**

## TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları yan dal uzmanlık öğrenimim sürecinde engin bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yol gösteren, tezimin her aşamasında değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren başta değerli Danışman Hocam Prof. Dr. Serkan Yener olmak üzere; Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Sevinç Erarslan, Sayın Prof. Dr. Fırat Bayraktar, Sayın Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi, Sayın Prof. Dr. Tevfik Demir ve Sayın Prof. Dr. Barış Akıncı'ya en içten minnet duygularımla teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, çalışmalarımın değişik aşamalarında gereksinim duyduğum her zaman desteklerini esirgemeyen, deneyim ve bilgileriyle eğitimime önemli katkılar sağlayan saygıdeğer hocalarım; Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Ahmet Ömer İkiz ve Sayın Doç. Dr. Ersoy Doğan'a, Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Koçdor'a, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Mustafa Seçil'e, Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Özhan Özdoğan'a, Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Merih Güray'a, Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Yücel Demiral'a ve çalışma arkadaşım Uzm. Dr. Cem Adıyaman'a içtenlikle teşekkür ederim.

Her zaman ilgi ve sevgileriyle yanımda olan, hak ve emekleri asla ödenemeyecek olan aileme, desteğini bir an olsun esirgemeyen çok sevgili eşim Uzm. Dr. Onur Saydam'a, çalışmalarımda en önemli manevi destek kaynağım olan oğlum Efe Saydam'a teşekkür etmekten mutluluk duyuyorum.

Kadınlara bilim yapma hakkını vererek ufkumuzu açan, Cumhuriyet'imizin kurucusu Büyük Önder Mustafa Kemal Atatürk'e de özlem duygularımla minnet ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

Uzm. Dr. Başak ÖZGEN SAYDAM



## ÖZET

**Özgen Saydam B. “Subakut tiroidit tedavisinde steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç ve steroid tedavilerinin etkinlik, yan etki ve klinik sonuçlarının karşılaştırılması” Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanlık Tezi, 2020.** Subakut tiroidit, genetik yatkınlığı olan bireylerde viral enfeksiyon ya da viral enfeksiyon sonrası oluşan inflamatuvar yanıt kaynaklı olduğu düşünülen, boyunda ağrı ve rahatsızlık hissi ile seyreden, sıklıkla tirotoksikozun eşlik ettiği, genellikle kendini sınırlayan inflamatuvar bir tiroid hastalığıdır. Subakut tiroidit tedavisinde en önemli amaç, ağrının ve hassasiyetin giderilmesi ve varsa tirotoksikoz semptomlarının giderilmesidir. Ayrıca hastalar relaps ve nüks gelişimi açısından takip edilmeli, hipotiroidi bulguları açısından izlenmelidir. Hastaların büyük bir bölümünde steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç (NSAİD) ya da steroid tedavisi kullanılması gerekmekle birlikte, tedavi seçimi ve tedavi dozu ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada; Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran subakut tiroidit tanılı hastaların; başvuru ve takip sırasındaki klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik özelliklerini tanımlamak, hastalara takip eden hekimlerince önerilen NSAİD ve farklı dozlarda steroid tedavilerinin etkinliklerini değerlendirmek, bu tedavilerin relaps, nüks, hipotiroidi, yaşam kalitesi ve uyku kalitesi üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışma kapsamına; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne başvuran 63 subakut tiroidit tanılı hasta dahil edilmiş olup, çalışmamızda NSAİD tedavisi alan, 0.5 mg/kg steroid tedavisi alan ve 15 mg steroid tedavisi alan olmak üzere toplam 3 grup değerlendirilmiştir. Hastaların biyokimyasal değerleri ve ultrasonografik değerlendirmelerine ek olarak, tanı ve takip süresince ağrı düzeyleri, yaşam kaliteleri ve uyku kaliteleri de ilgili ölçek ve anketlerle değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, subakut tiroidit tanısı ile gelen hastalara öncelikli olarak NSAİD tedavisi başlanmasının, takipte klinik ve laboratuvar yanıtı göre steroid tedavisine geçilmesinin uygun bir yöntem olduğu görülmüştür. NSAİD tedavisine yanıt vermeyen hastalarda steroid başlangıç dozunun düşük olması (15 mg/gün), doz azaltımı uygun sürede yapıldığında etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak belirlenmiştir. Düşük doz steroid tedavisi alan hastaların hiçbirinde relaps ve erken nüks gözlenmemiştir. NSAİD yanıtızlığını predikte etmede eşik beyaz küre değeri 8.3 ( $10^3/uL$ ) olarak belirlenmiştir. Tanıya kadarki uzun semptom süresi ve NSAİD ile

tedavi edilme, altıncı ayda hipotiroidi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Öte yandan, hipotiroidi gelişme eğilimi olan hastalarda 6. ay tiroid hacimlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda tiroid malignitesi oranı %3.17 olarak belirlenmiştir. Subakut tiroiditin yaşam ve uyku kalitesi üzerine etkilerinin ilk kez incelendiği bu çalışmada, subakut tiroiditin bu parametreleri belirgin ölçüde bozduğu, tedaviyle bu parametrelerde önemli oranda iyileşme sağlandığı, tedavi yöntemleri arasında uyku ve yaşam kalitesine etki açısından önemli bir farkın olmadığı saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Subakut tiroidit, steroid tedavisi, steroid olmayan anti-inflamatuar tedavi, relaps, erken rekürrens, hipotiroidi, uyku kalitesi, yaşam kalitesi

## ABSTRACT

**Özgen Saydam B. “Comparison of efficacy, adverse effects and clinical outcomes of non-steroidal anti-inflammatory drugs and steroids in patients diagnosed with subacute thyroiditis” Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Endocrinology and Metabolism Thesis, Izmir, 2020.** Subacute thyroiditis is an inflammatory and generally self-limiting thyroid disease which is thought to be a consequence of a viral infection or viral infection related inflammatory response in patients with genetic predisposition. There is generally pain or feeling of discomfort in the neck which is often accompanied by thyrotoxicosis. The most important goal of the therapy is therefore relieving the pain and tenderness as well as resolving the symptoms of thyrotoxicosis if any. Also, patients should be monitored in terms of relapse and recurrence as well as development of hypothyroidism. Most of the patients need to be treated by either non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or steroids. However, there is insufficient data regarding the choice and the dose of the therapy. In this study, we have included 63 patients who were diagnosed with subacute thyroiditis in Endocrinology and Metabolism Clinic in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine and aimed to define their clinical, biochemical and ultrasonographic characteristics of at the time of diagnosis and during follow-up. We have also investigated the efficacies of NSAİD and different doses of steroid treatments which were prescribed by physicians following the patients. We also aimed to investigate the effects of treatment choice on rates of relapse, recurrence and development of hypothyroidism as well as on life and sleep qualities of the patients. Three groups of patients were evaluated including patients receiving NSAİD and receiving steroids with initial doses of 0.5 mg/kg/day and 15 mg/day. In addition to biochemical and ultrasonographic evaluation, patients were also evaluated regarding their pain, life quality and sleep quality. In conclusion; according to results of our study, it is appropriate to start NSAİD treatment to patients with subacute thyroiditis and to switch to steroid treatment according to clinical and laboratory response during follow-up. We have also shown that for patients with no response to NSAİD therapy, an initial low dose of steroid (15 mg/day) is determined as a safe treatment method when dose reduction is performed with appropriate timing. None of the patients receiving low-dose steroid therapy had relapse or early recurrence. The threshold white blood cell value for predicting NSAİD unresponsiveness was determined as  $8.3 (10^3/uL)$ . The long symptom duration until diagnosis and treatment with NSAİD

were found to be associated with development of hypothyroidism at the sixth month. In our study, the rate of thyroid malignancy was determined as 3.17%. This study, which examined the effect of subacute thyroiditis on life and sleep qualities for the first time, showed that subacute thyroiditis significantly impaired these parameters and all treatment modalities showed a significant improvement on these parameters.

**Key words:** Subacute thyroiditis, steroid treatment, non-steroidal anti-inflammatory treatment, relapse, early recurrence, hypothyroidism, sleep quality, life quality



## İÇİNDEKİLER

|                                                                          | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|
| TEŞEKKÜR                                                                 | iii   |
| ÖZET                                                                     | iv    |
| ABSTRACT                                                                 | vi    |
| İÇİNDEKİLER                                                              | vii   |
| KISALTMALAR                                                              | x     |
| ÇİZELGE DİZİNİ                                                           | xi    |
| ŞEKİL DİZİNİ                                                             | xii   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ                                                         | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER                                                        | 3     |
| 2.1. Tanım                                                               | 3     |
| 2.2. Epidemiyoloji                                                       | 3     |
| 2.3. Patogenez                                                           | 4     |
| 2.4. Patoloji                                                            | 4     |
| 2.5. Klinik Bulgular                                                     | 5     |
| 2.6. Laboratuvar Bulguları                                               | 6     |
| 2.7. Görüntüleme                                                         | 7     |
| 2.8. Tanı                                                                | 7     |
| 2.9. Tedavi                                                              | 8     |
| 2.10. Hastalığın Seyri ve Prognoz                                        | 12    |
| 3. BİREYLER VE YÖNTEM                                                    | 16    |
| 3.1. Etik Kurul Onayı                                                    | 16    |
| 3.2. Çalışma Grupları ve Uygulama                                        | 16    |
| 3.3. Çalışma Protokolü                                                   | 17    |
| 3.4. Biyokimyasal Tetkikler                                              | 19    |
| 3.5. Ultrasonografi ile Değerlendirme                                    | 19    |
| 3.6. Ağrı Ölçeği, Yaşam Kalitesini Değerlendirme Anketi, Pittsburgh Uyku | 20    |

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Kalitesi İndeksi                                                                                            |    |
| 3.7. İstatistiksel Analiz                                                                                   | 21 |
| 4. BULGULAR                                                                                                 | 23 |
| 4.1. Çalışma Grupları ve Özellikleri                                                                        | 23 |
| 4.2. NSAİD Tedavisine Yanıt Veren Hastalar ile NSAİD Tedavisine Yanıt Vermeyen Hastaların Karşılaştırılması | 27 |
| 4.3. NSAİD Tedavisine Yanıt Veren Hastaların 1. Hafta Takiplerindeki Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi  | 30 |
| 4.4. Steroid Alan Hasta Gruplarında 0.5mg/kg ve 15mg Steroid Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması     | 30 |
| 4.5. Çalışma Gruplarının Hipotiroidi Gelişimi ve Kalıcı Hipotiroidi Açısından Değerlendirilmesi             | 32 |
| 4.6. Çalışma Gruplarının Relaps ve Nüks Yönünden Karşılaştırılması                                          | 33 |
| 4.7. Çalışma Gruplarının Tiroid Nodülü Özellikleri ve Tiroid Malignitesi Açısından Değerlendirilmesi        | 36 |
| 4.8. Çalışma Gruplarının Ultrasonografi Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi                             | 37 |
| 4.9. Çalışma Gruplarının Yaşam Kalitesi Yönünden Değerlendirilmesi                                          | 38 |
| 4.10. Çalışma Gruplarının Uyku Kalitesi Yönünden Değerlendirilmesi                                          | 41 |
| 5. TARTIŞMA                                                                                                 | 44 |
| 6. SONUÇ                                                                                                    | 52 |
| 7. KAYNAKLAR                                                                                                | 53 |
| 8. EKLER                                                                                                    | 59 |
| 8.1 Bilgilendirilmiş Onam Formu                                                                             | 59 |
| 8.2 Görsel Analog Skala                                                                                     | 61 |
| 8.3. Kısa Form- 36                                                                                          | 62 |
| 8.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi                                                                       | 65 |

## KISALTMALAR

|          |                                                          |
|----------|----------------------------------------------------------|
| ALT      | Alanin aminotransferaz                                   |
| Anti-Tg  | Anti-tiroglobulin                                        |
| Anti-TPO | Anti-tiroid peroksidaz                                   |
| ATİ      | Anti-tiroid ilaç                                         |
| CKD-EPI  | <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> |
| CRP      | C-reaktif protein                                        |
| ESH      | Eritrosit sedimentasyon hızı                             |
| GFR      | Glomerüler filtrasyon hızı                               |
| HLA      | İnsan lökosit antijeni                                   |
| KF-36    | Kısa form- 36                                            |
| NSAİD    | Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç                    |
| PUKİ     | Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi                         |
| ROC      | <i>Receiver Operating Characteristic</i>                 |
| SD       | Standart deviasyon                                       |
| sT3      | Serbest T3                                               |
| sT4      | Serbest T4                                               |
| TI-RADS  | <i>Thyroid Imaging, Reporting and Data System</i>        |
| TRAB     | Tiroid reseptör antikor                                  |
| TSH      | Tiroid stimulan hormon                                   |
| USG      | Ultrasonografi                                           |
| VKİ      | Vücut kitle indeksi                                      |

## ÇİZELGE DİZİNİ

| Çizelge                                                                                                                   | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Subakut tiroidit tedavisinde farklı doz ve sürede steroid tedavisi alan hastalar ile ilgili çalışmalar                 | 10    |
| 2. Türk popülasyonunda normal KF-36 değerleri                                                                             | 21    |
| 3. Tedavi seçimlerine göre hasta grupları                                                                                 | 23    |
| 4. Hastaların demografik bilgileri, antropometrik değerleri ve başvuru öncesi aldıkları tedaviler                         | 24    |
| 5. Hastaların başvuru sırasındaki biyokimyasal değerleri ve tiroid hacimleri                                              | 25    |
| 6. NSAİD tedavisine yanıt veren hastalar ile NSAİD tedavisine yanıt vermeyen hastaların karşılaştırılması                 | 28    |
| 7. NSAİD yanıtızlığını belirleyen faktörler lojistik regresyon analizi                                                    | 29    |
| 8. NSAİD tedavisine yanıt veren hastaların tedavi yanıtlarının karşılaştırılması                                          | 30    |
| 9. Steroid tedavisi başlanan hastaların özellikleri ve tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerleri                       | 31    |
| 10. Steroid tedavi gruplarının tedavi yanıtı açısından karşılaştırılması                                                  | 32    |
| 11. Altıncı ayda hipotiroidi gelişen ve gelişmeyen hastaların tanı ve takip tiroid hacimleri açısından değerlendirilmesi  | 33    |
| 12. Altıncı ayda hipotiroidi gelişimi ile ilişkili faktörler                                                              | 33    |
| 13. Relaps ve erken nüks görülen hastaların özellikleri, tanı ve takip ağrı ve CRP değerleri                              | 35    |
| 14. Hastaların tanı ve takip tiroid hacimleri                                                                             | 38    |
| 15. Hastaların tanı ve takipte elde edilen ortalama KF-36 değerleri                                                       | 38    |
| 16. Hastaların tanı ve takipte elde edilen KF-36 fiziksel ve mental bileşen değerlerinin gruplar içinde karşılaştırılması | 41    |
| 17. Hastaların tanı ve takipte elde edilen ortalama PUKİ değerleri                                                        | 41    |
| 18. Hastaların tanı ve takipte elde edilen PUKİ değerlerinin gruplar içinde karşılaştırılması                             | 43    |
| 19. Uyku kalitesinin iyileşme durumlarının ( $PUKİ \leq 5$ , iyi uyku) tedavi grupları arasındaki karşılaştırılması       | 43    |



## ŞEKİL DİZİNİ

| Şekil                                                                                | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1.Tedavi gruplarına göre hasta sayıları                                              | 27    |
| 2. NSAİD yanıtıslılığını predikte etmede beyaz küre ROC eğrisi                       | 29    |
| 3. Total tiroidektomi uygulanan hastanın patoloji görüntüleri                        | 36    |
| 4. Tedavi seçimlerine göre KF-36 fiziksel bileşen özeti sonuç (ortanca)-zaman eğrisi | 39    |
| 5. Tedavi seçimlerine göre KF-36 mental bileşen özeti sonuç (ortanca)-zaman eğrisi   | 40    |
| 6. Tedavi seçimlerine göre PUKİ sonuç (ortanca)-zaman eğrisi                         | 41    |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Subakut tiroidit; genetik yatkınlığı olan bireylerde viral enfeksiyon ya da viral enfeksiyon sonrası oluşan inflamatuvar yanıt kaynaklı olduğu düşünülen, boyunda ağrı ve rahatsızlık hissi ile seyreden, sıklıkla tirotoksikozun eşlik ettiği, genellikle kendini sınırlayan inflamatuvar bir tiroid hastalığıdır [1, 2]. Kadınlarda ve 30-40 yaş arasında daha sık görülen bu hastalığın insidansı 4.9 vaka/100.000/yıl olarak bildirilmiş olup; subakut tiroidit, tirotoksikoz vakalarının %0.5-22'sini oluşturabilmektedir [3-5].

Subakut tiroidit tedavisinde en önemli amaç, ağrının ve hassasiyetin giderilmesi ve varsa tirotoksikoz semptomlarının iyileştirilmesidir. Ayrıca; hastalar relaps ve nüks gelişimi açısından takip edilmeli, hipotiroidi bulguları açısından izlenmelidir. Hastaların büyük bir bölümünde steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç (NSAİD) ya da steroid tedavisi kullanılması gerekmektedir. Sıklıkla kabul gören yaklaşım, NSAİD tedavisine başlanması, NSAİD ile iyileşme gözlenirse tedaviye devam edilerek tedavinin 2-6 hafta içinde sonlandırılmasıdır. NSAİD ile iyileşme gözlenmemesi durumunda ise NSAİD tedavisinin kesilerek steroid tedavisine geçilmesi ve kademeli doz azaltımı ile tedavinin tamamlanması önerilmektedir [3]. Tedavide önerilen standart steroid başlangıç dozu 40 mg prednizolon ya da 0.5 mg/kg prednizolon olarak belirtilmekle birlikte, farklı steroid dozları ile yapılan çalışmalar mevcuttur [3, 4, 6-14]. Son yıllarda yapılan çalışmlar daha düşük steroid dozları ile de klinik düzelme ve iyileşme sağlanabileceğini göstermektedir. Tedavide özellikle doz azaltımı sırasında görülen ve relaps olarak da tanımlanabilen alevlenmeler daha sık görülmekle birlikte, tamamen iyileşme sonrası görülen ve nüks olarak da tanımlanan durum nadiren ortaya çıkmaktadır [11]. Subakut tiroiditte relaps sıklığı %10-20 [7, 11, 14], erken nüks sıklığı %10 [4], geç nüks sıklığı ise %1.6-4 [4, 11, 15] olarak bulunmuştur. Çalışmalarda, steroid tedavisi uygulanan hastalarda relaps riskinin azaltılmasında en önemli noktanın başlangıç steroid dozundan çok, doz azaltım hızı ve tedavi süresi olduğu vurgulanmaktadır [11].

Genellikle, subakut tiroidit sonrası uzun dönem levotiroksin replasman tedavisi gerektiren kalıcı hipotiroidi sıklığı yaklaşık %10-15 olarak belirtilmekle birlikte bu oranın %26'ya ulaşabildiğini gösteren çalışmalar da vardır [4, 16-18]. Tedavi seçimi ile kalıcı hipotiroidi gelişimi arasında önemli bir ilişki saptanmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra [17, 19, 20], steroid alan hasta grubunun uzun dönem takibinde kalıcı hipotiroidi sıklığının daha yüksek olduğuna [4] ya da steroid alan

hastalarda kalıcı hipotiroidinin daha az görüldüğüne ilişkin çalışmalar da dikkati çekmektedir [21].

Kendine özgü ultrasonografi bulguları olan subakut tiroiditin tanı ve takibinde ultrasonografinin önemli bir yeri bulunmaktadır [22, 23]. Subakut tiroidit tanısı sırasında ultrasonografide nodüler lezyonlar görülebilmekte ve klinik bulgular dikkatli değerlendirilmediğinde, tiroid malignitesi ile karıştırılmakta ve gereksiz yere tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasına neden olabilmektedir [24]. Subakut tiroidit tanılı hastalarda papiller tiroid kanseri sıklığının %3-5 arasında değişebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur ve bu hastalarda tiroid kanserinin subakut tiroidit döneminde gizlenme olasılığı nedeni ile hastalar iyileştikten sonra belirli aralıklarla ultrasonografi ile takip edilmesi ve gerekli hastalara tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasının önemi vurgulanmaktadır [25, 26].

Bu çalışmanın amacı; Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran subakut tiroidit tanılı hastaların başvuru ve takip sırasındaki klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik özelliklerini tanımlamak, hastalara takip eden hekimlerince önerilen NSAİD ve farklı dozlarda steroid tedavilerinin etkinliklerini değerlendirmek, bu tedavilerin relaps, nüks, hipotiroidi, yaşam kalitesi ve uyku kalitesi üzerine etkilerini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Subakut tiroidit;

- Boyunda ağrı ve rahatsızlık hissi ile seyreden,
- Fiziksel muayenede tiroid bezinde duyarlılık ve ağrı görülen,
- Tiroid fonksiyon bozukluğunun izlendiği,
- Genellikle kendini sınırlayan,
- İnflamatuvar bir tiroid hastalığıdır.

Hastalık, “subakut granüloamatöz tiroidit”, “nonsüpüratif tiroidit”, “dev hücreli tiroidit”, “ağrılı tiroidit” ve “*De Quervain* tiroiditi” olarak da adlandırılmaktadır. Tirotoksikozun oransal olarak daha nadir nedenlerinden olup, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir [1].

### 2.2. Epidemiyoloji

Fatourech ve ark. [4] 1960-1997 yılları arasında subakut tiroidit tanısı alan 160 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, hastalığın insidansını 4.9 vaka/100.000/yıl olarak bildirmişlerdir. Çalışılan popülasyona göre değişiklik göstermekle birlikte; subakut tiroidit, tirotoksikoz vakalarının %0.5-22’sini oluşturabilmektedir [3]. Japonya’da bir tiroid merkezinde yapılan 20 yıllık süreçte başvuran tüm tiroid ilişkili vakalarda subakut tiroidit sıklığının değerlendirildiği bir çalışmada, subakut tiroidit insidansı %2.2 olarak saptanmıştır [15]. Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise, 14 yıllık süreçte Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği’ne başvurarak tiroid ile ilişkili hastalık tanısı alan hastalarda subakut tiroidit oranı %2.7 olarak bulunmuştur [27]. Minnesota’da gerçekleştirilen Rochester Epidemiyoloji Çalışması’nda, subakut tiroidit insidansı 12.1/100.000 hasta yılı olarak belirlenmiş olup, kadınlarda (19.1/100.000 hasta yılı) erkeklere oranla (4.4/100.000 hasta yılı) daha sık olarak ortaya çıktığı görülmüştür [5]. Hastalığın görülme yaşları değerlendirildiğinde ise, subakut tiroiditin genellikle erişkin ve orta yaş döneminde ortaya çıkan ve insidansı, 30-40 yaş arası genç erişkinler için 24/100.000 hasta yılı, 40-50 yaş orta yaş grubu için ise 35/100.000 hasta yılı olan bir hastalık olduğu belirlenmiştir [5].

### 2.3. Patogenez

Subakut tiroiditin, genetik yatkınlığı olan bireylerde viral enfeksiyon kaynaklı olduğu ya da viral enfeksiyon sonrası oluşan inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [2]. Subakut tiroiditte, viral etiyoloji doğrudan gösterilememiş olsa da genellikle öncesinde viral üst solunum yolu enfeksiyonunun görülmesi, eşlik eden özgül viral hastalıkların olması ve viral antikorların serumda yüksek bulunması gibi bulgular dolaylı yoldan hastalığın etiyolojisinde viral nedenlerin olabileceğini düşündürmektedir [2]. Subakut tiroidit vakalarında mevsimsel etkilerin irdelendiği çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir. Hastalığın genellikle ilkbahar ve yaz aylarında tanı aldığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte [1, 2, 28], mevsimsel farkın olmadığını belirten çalışmalar da vardır [4, 20, 29]. Hastalığın etiyolojisinde rolü olabileceği düşünülen viral etkenler ise, enterovirüsler, kabakulak virüsü, koksakivirüs, influenza virüsü, ekovirüs ve adenovirüsler olarak sıralanabilir [1]. Oluşumunda tiroid otoimmunitésinin etkisi görülmemekle birlikte, birçok etnik grupta bu hastalığın insan lökosit antijeni (HLA)-B\*35 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [30, 31]. Yakın dönemde yapılan çalışmalar, subakut tiroiditte en sık görülen allelin HLA B\*35 olduğunu doğrulamakta, ayrıca genetik yatkınlık oluşturabilecek diğer allellerin de HLAB\*18, HLA C\*04 ve HLADRB1\*01 olduğunu göstermektedir [32].

### 2.4. Patoloji

Subakut tiroidit tanısı genellikle klinik olarak konulmakta ve patolojik değerlendirmeye gerek kalmamaktadır. Ancak, bazı durumlarda tiroid ile ilişkili diğer nedenlerin dışlanması için yapılan biyopsiler ya da tedaviye dirençli hastalıkta yapılan total tiroidektomiler ile elde edilen sitolojik ve patolojik bulgular hastalığın patolojik özellikleri ile ilgili bilgi verebilmektedir.

Subakut tiroidit, tiroid parankiminin inflamatuvar yıkımı ile seyreden ve kolloid, tiroglobulin, T3 ve T4 gibi tiroid ürünlerinin dolaşıma salgılanması ile karakterize edilen bir hastalık olup, genellikle tiroid yıkımını takiben polimorfonükleer lökositlerin baskın olduğu bir inflamatuvar yanıtın oluşması söz konusudur. Hastalığın ileri dönemlerinde lenfositler, plazma hücreleri ve histiyositler, inflamatuvar yanıtın majör komponentini oluştururlar. Sonraki dönemde, tiroidin folliküler epitelinin yerini histiyositlerin ve dev hücrelerin aldığı görülür. Bunu takiben fibrozis oluşarak tabloya hipotiroidi eşlik edebilir. Daha sonra ise, folliküllerin rejenerasyonu başlayarak tam bir histolojik iyileşme gözlenir [33-36].

## 2.5. Klinik Bulgular

Subakut tiroidit tanısında baskın semptom genellikle ağrıdır. Subakut tiroidit tanılı hastaların yaklaşık %96'sında ağrı en önemli sorun olarak rapor edilmiştir [4]. Ağrı ani başlangıçlı olabildiği gibi, zamanla artan bir özellik de gösterebilir. Ağrının tiroid loju ile sınırlı olabileceği ya da boyuna, çeneye, göğü ve kulaklara yayılabileceği de bilinmektedir. Boyun hareketleri ve öksürük de ağrıda artışa neden olabilir [1]. Genellikle ağrıya ateş, yorgunluk, keyifsizlik, iştahsızlık ve kas ağrısı da eşlik edebilir [1]. Öte yandan, hafif vakalara yanlışlıkla faranjit tanısının konulabileceği de göz ardı edilmemelidir [1]. Yapılan bir çalışmada, hastaların %23'ünde subakut tiroidit oluşumu öncesi 1 aylık dönemde üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili bulgular saptanmış olup, hastaların %28.2'inde ateş 38°C'nin üzerinde ölçülmüştür [37]. Subakut tiroidit ayrıca, nedeni bilinmeyen ateşin de nadir bir etkeni olarak belirtilmektedir [38].

Tiroid bezinde hafif-orta düzeyde diffüz ya da asimetric büyüme izlenir ve vakaların tümüne yakınında tiroid bezinin duyarlı olduğu görülür. Hastaların ağrısı tiroid bezi palpasyonuna izin vermeyecek kadar şiddetli olabilmektedir. Çoğu hastada başlangıçta her iki tiroid bezinin etkilenmesine karşın, bazı vakalarda ağrı, duyarlılık ve büyüme gibi belirtilerin tek taraflı olduğu görülmektedir. Hastalığın önce tek taraflı başlayıp, daha sonra diğer tarafa da yayılması söz konusu olabilmektedir [1]. Subakut tiroidit tanılı 852 hastada yapılan bir çalışmada, hastaların %68.2'sinde hastalığın ilk ortaya çıkışında ağrının tek taraflı başladığı, diğer hastalarda ise bu durumun iki taraflı olduğu bildirilmiştir [37]. Bir başka çalışmada ise, 269 hasta değerlendirilmiş ve hastaların %69'unda tutulumun tanıdan itibaren ya da tek taraflı başlasa da takibin herhangi bir döneminde bilateral ve sıklıkla diffüz olduğu belirtilmiştir [29].

Hastaların yaklaşık yarısında tirotoksikoz belirti ve bulguları gözlenmektedir. Tirotoksikoz belirtileri arasında; artmış metabolik hız, artmış kardiyovasküler aktivite, çarpıntı, sinirlilik, terleme, ishal, sıcak intoleransı yer almaktadır. Kadınlarda sıklıkla adet düzensizliği ve oligomenore de görülebilmektedir. Tirotoksikoz bulguları arasında ise artmış iştaha rağmen görülen kilo kaybı, göz kapağı ve göz hareketlerinde gecikme, sinüs taşikardisi, ince tremor ve kas güçsüzlüğü yer almaktadır. Yaşlı hastalarda ayrıca atrial fibrilasyon ve yüksek döngülü kalp yetmezliği de görülebilmektedir [39]. Tirotoksikoz belirti ve bulguları hastalar

arasında değişiklik gösterebilmekle birlikte, genç hastalar daha çok sempatik aktivasyon bulguları ile öne çıkarken (anksiyete, hiperaktivite, tremor), yaşlı hastalarda sıklıkla kardiyovasküler belirti ve bulgular (dispne, atrial fibrilasyon) söz konusu olmaktadır [3]. Tirotoksikozun klinik yansıması her zaman biyokimyasal hormon bozukluğu ile ilişkili olmayabilir [3]. Bu konuda yapılan bir çalışmada, tirotoksikoz ile ilişkili semptom sıklığının %62.1 olduğu vurgulanmıştır [37].

Subakut tiroidit seyrinde tiroid inflamasyonu ve tirotoksikoz geçici olmakta ve genellikle 2-8 hafta içinde, hasta tedavi edilmese dahi düzelme gözlenmektedir. Öte yandan, tirotoksikoz tablosunu geçici ve asemptomatik bir hipotiroidi tablosunun izlediği ve bunun da sıklıkla 2-8 hafta ya da bazı vakalarda daha uzun sürdüğü ve tiroid fonksiyonlarının kısa sürede tamamen normale döndüğü bilinmektedir [1]. Bazı hastalarda ise, levotiroksin replasmanı gerektiren kalıcı hipotiroidi görülebilmektedir [4].

## **2.6. Laboratuvar Bulguları**

Subakut tiroidit tanılı hastaların tümüne yakınında hastalığın erken döneminde baskılı tiroid stimulan hormon (TSH), yüksek serum serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) düzeyleri gibi tirotoksikozun biyokimyasal bulguları söz konusu olmakla birlikte bazılarında tirotoksikozun klinik bulguları görülmemektedir [37]. Serum sT3 ve sT4 konsantrasyonlarında sıklıkla hafif artış olabilmekte ve Graves hastalığı ile toksik multinodüler guatrda görülen sT3 ağırlıklı yükseklik bu hastalıkta görülmemektedir [23]. Subakut tiroiditte periferik sT3'ün tamamına yakını sT4'ün periferik dönüşümü ile oluşmaktadır [23]. Bu vakalarda görülen tirotoksikoz geçici olup, genellikle 2-8 hafta sürmektedir. Bu tirotoksik dönemi genellikle geçici, asemptomatik, aşık ya da subklinik hipotiroidi dönemi izlemektedir [23].

Öte yandan, eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) değerlerinin yükseldiğı [40], ESH değerlerinin genellikle 50'den yüksek olduğu ve 100'ü geçen değerlerin de olabileceğı bilinmektedir [20]. Erdem ve ark. [27] ise, çalışmalarında diğer çalışmalardan farklı olarak ortalama ESR değerini 43.4 mm/saat ( $\pm 39.7$ ) bulmuşlardır.

Tanının doğrulanması için gerekli olmasa da tiroid bezi yıkımına bağı artmış tiroglobulin düzeyleri gözlenebilmektedir. Ayrıca hafif anemi, lökositoz, karaciğer

fonksiyon testi bozukluğu gibi laboratuvar bulguları da eşlik edebilmekte ve izleyen 1-2 ay içinde bu değler normale dönebilmektedir [37].

Hastalarda serum anti-tiroid peroksidaz antikor (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikor (Anti-Tg) düzeyleri genellikle ölçülemeyecek kadar düşük ya da düşük pozitif olarak beklenmekle birlikte, bazı hastalarda bu antikor düzeylerinde ve hatta tiroid reseptör antikor (TRAB) düzeylerinde yükselme görülebilmektedir [41].

## **2.7. Görüntüleme**

Subakut tiroidit ve tirotoksikoz saptanan hastalarda radyoaktif iyot testi ya da teknesyum görüntüleme yapılabilir. Bu çalışmalar genellikle düşük (<%1-3) tutulum göstermektedir [3].

Ayrıca, subakut tiroiditin kendine özgü ultrasonografi (USG) bulguları vardır ve bu bulgulardan yararlanılarak yapılan USG, subakut tiroiditin ayırıcı tanısında yararlı olabilmektedir. Subakut tiroiditte tiroid bez boyutları normal ya da artmış olabilir ancak subakut tiroiditin en tipik USG bulgusu, tek lobda ya da her iki lobda diffüz ya da fokal hipoekoik alanların oluşmasıdır [22, 23]. Subakut tiroiditin bu alanları, nodüler ya da nodüler olmayan lezyonlar şeklinde görülmektedir [22, 23]. Klinik bulgular dikkatli değerlendirilmediğinde, özellikle nodüler görünümlü subakut tiroiditte, bu bulgular tiroid malignitesi ile karıştırılmakta ve gereksiz yere tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasına neden olabilmektedir [24]. Subakut tiroiditte hastaların USG görünümünün HLA paterni ile ilişkili olabileceğini gösteren araştırmalar da dikkati çekmektedir [42]. Bilindiği gibi, subakut tiroiditte tiroid bezi kanlanması oldukça düşük olup [22], hastalığın ilerleyen dönemlerinde bu bulgular tümüyle kaybolabilmektedir. Öte yandan, bez boyutları küçülebilir, büyüyebilir ya da hiç değişiklik göstermeyebilir. Hastalık tek taraflı saptanmışsa izleyen dönemde diğer tarafta da oluşabilir [24]. Ayrıca, ilk tanıda boyutu artan tiroid bezinin iyileşme ile birlikte boyutunun küçüldüğü ve saptanan hipoekoik alanların kaybolduğu da bilinmektedir [22].

## **2.8. Tanı**

Subakut tiroidit tanısı klinik olarak konulmakta olup, hastaların büyük çoğunluğunda boyun ağrısı, tiroid bezi üzerinde hassasiyet ve diffüz guatr görünümü söz konusudur. Tirotoksikoz belirti ve bulguları tüm hastalarda görülmemekle birlikte,



özellikle hastalığın ilk döneminde laboratuvar değerleri genellikle tirotoksikoz ile uyumluluk göstermektedir (baskılanmış TSH, yüksek sT3 ve sT4).

Klinik olarak subakut tiroiditten şüphelenilen hastalarda TSH, sT4 ve sT3 ölçümlerine ek olarak CRP ve ESH değerlerine de bakılmalıdır. Radyoaktif iyot ya da teknesyum sintigrafi gibi nükleer tıp yöntemleri ya da USG de tanıya yardımcı olmakta ve gereklilik halinde istenebilmektedir [1]. Subakut tiroidit tanısında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin yeri yoktur. Biyopsi sadece tiroid kanseri ayırıcı tanısında nadiren kullanılmaktadır [1]. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ayırıcı tanı için çok nadiren de olsa gerektiğinde mutlaka USG eşliğinde yapılmalıdır [1].

Subakut tiroiditin ayırıcı tanısında; akut infeksiyöz tiroidit, düşük radyoaktif iyot tutulumu ile seyreden diğer tirotoksikoz nedenleri (ağrısız tiroidit, amiodaron ilişkili tiroidit, radyasyon tiroiditi, dışarıdan tiroid hormon ya da iyot alımı), otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid kanseri ya da lenfoması yer almaktadır [3]. İnfeksiyöz tiroiditte sıklıkla ağrı ve hassasiyet görülür, tutulum tek taraflıdır, hastada belirgin lökositoz vardır ve tiroid fonksiyon testleri sıklıkla normal değerlerdedir. Hashimoto tiroiditi ya da Graves hastalığı tanılı bazı hastalarda boyun ağrısı ve tiroid bezinde hassasiyet görülebilmekte ve her iki durumda da ağrının şiddeti subakut tiroidite göre oldukça düşük olmaktadır [3]. Nadiren tiroid kanseri içeren nodüller ve tiroid lenfoması da tiroid bezinde ağrı şikayetine neden olabilmektedir [43].

## 2.9. Tedavi

Subakut tiroidit tedavisinde en önemli amaç, ağrının ve hassasiyetin giderilmesidir. Ayrıca, varsa tirotoksikoz semptomları da giderilmelidir. Tiroid fonksiyon testleri 2-8 haftada bir takip edilerek tirotoksikozun düzelip düzelmediği kontrol edilmelidir. Ayrıca hastalar hipotiroidi gelişimi açısından ve tiroid fonksiyon testlerinin normale gelmesi açısından da takip edilmelidir [3].

Hastaların büyük bir bölümünde steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç (NSAİD) ya da steroid tedavisi kullanılması gerekmektedir. Sıklıkla kabul gören yaklaşım, NSAİD tedavisine (ör. naproksen 500-1000 mg/gün, günde iki kez bölünmüş dozlarla ya da ibuprofen 1200-3200 mg/gün, 3-4 kez bölünmüş dozlarla) başlanmasıdır [3]. NSAİD ile iyileşme gözlenirse tedavi sıklıkla 2-6 hafta içinde sonlandırılabilir. NSAİD ile birkaç gün içinde iyileşme gözlenmezse NSAİD kesilerek steroid tedavisi uygulanmalıdır [3]. Bu hastalıkta, asetilsalisilik asit uygulamasının da NSAİD

tedavisine alternatif olarak yeri olmakla birlikte, yüksek doz aspirin kullanımından serbest tiroid hormonu düzeyini artırma riski nedeniyle kaçınılması gerekmektedir [39]. Tedavide önerilen standart steroid dozu 1-2 hafta süre ile 40 mg prednizolon kullanılması, klinik yanıtı göre kademeli olarak doz azaltılması ve 2-4 hafta ya da daha uzun sürede tedavinin kesilmesidir [3, 14]. Steroid tedavisiyle ağrı şikayetinin genellikle 1-2 gün içinde düzelmesi beklenmektedir. Yapılan çalışmalar steroid tedavisi verilen hastalarda ağrıdaki düzelme süresinin (ortalama 8 gün), NSAİD tedavisi verilen gruba (ortalama 35 gün) göre daha hızlı olduğunu göstermiştir [4]. Steroid tedavisi ile de şikayette iyileşme olmaması durumunda hastanın tanısı yeniden gözden geçirilmelidir [14]. Tanı anında şiddetli ağrısı olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak steroid uygulaması da önerilebilmektedir. Steroid tedavisiyle ağrı kontrol altına alındığında, haftalık 5-10 mg doz azaltımıyla bu sorunun giderilebileceği mümkün olan en düşük doz belirlenmelidir [14]. Takipte ağrı sorunu yeniden oluşursa bir önceki doza dönülerek 2 haftalık tedaviyi takiben tekrar doz azaltımı denenmelidir. Genellikle 2-8 haftalık steroid tedavisi yeterli olmakla birlikte bazı durumlarda bu sürenin uzatılması gerekebilmektedir [14].

Tedavi planlarken NSAİD ve steroid tedavilerinin yan etkileri konusunda dikkatli olunmalı, ilaç reçete edilirken kontraendikasyonlar, yan etkiler ve olası ilaç etkileşimleri gözden geçirilmelidir. Topuzovic ve ark. [8]; 318 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, NSAİD ve steroid tedavilerinin etkinliklerini karşılaştırmış, 237 NSAİD alan hasta ve 49 steroid alan hastayı değerlendirmiş, steroid alan hastalarda daha hızlı ve iyi yanıt olduğunu, ancak doz azaltımı ve kesilmesi ile relaps sıklığının fazla olduğu göstermişlerdir. NSAİD alan hasta grubunun  $3.6 \pm 1$  ayda, steroid alan hasta grubunun ise  $6.4 \pm 2.7$  ayda iyileştiğini göstermişler ve steroid tedavisinin rutin tedavi olarak seçilmesi yerine NSAİD tedavisine yanıt vermeyen ciddi olgularda tercih edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır [8].

Klasik steroid tedavi dozu 40 mg/gün prednizolon olarak belirtilmekle birlikte subakut tiroiditte steroid tedavi dozu ile ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde, prednizolon başlangıç dozunun 15 mg ile 60 mg arasında değiştiği görülmektedir [4, 6-13]. Steroid tedavisinin yan etkileri dikkate alındığında; en düşük dozlu steroid tedavisi mümkün olan en kısa süre uygulanmalı, bu yapılırken hastanın yakınmalarının düzelmesi ve düşük relaps ile nüks riski öncelikli olmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmaları daha düşük steroid dozları ile de klinik düzelme ve iyileşme

sağlanabileceğini göstermektedir. Çeşitli araştırmalarda, subakut tiroidit tedavisinde kullanılan steroid dozlarının, tedavi süreleri, klinik etkinlik ve relaps/nüks oranları Çizelge 1’de özetlenmiştir.

**Çizelge 1.** Subakut tiroidit tedavisinde farklı doz ve sürede steroid tedavisi alan hastalar ile ilgili çalışmalar

| Yazar                  | Yıl  | Prednizolon başlangıç dozu | Hasta sayısı | Tedavi süresi                | Nüks                              |
|------------------------|------|----------------------------|--------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Bennedbaek ve ark. [6] | 1997 | 37.5 mg                    | 23           | 6-12 hafta (2 hasta 3 hafta) | %35 (erken nüks)                  |
| Mizukoshi ve ark. [7]  | 2001 | 25-30mg                    | 36           | 5-6 haftada 5mg/gün dozu     | %22 (relaps ve erken nüks)        |
| Topuzovic ve ark. [8]  | 2001 | 40-60 mg                   | 49           | 6.4±2.7 ay                   | -                                 |
| Fatourehci ve ark. [4] | 2003 | 40 mg (ortalama)           | 34           | 34 gün (ortalama)            | %10 (erken nüks)<br>%4 (geç nüks) |
| Kubota ve ark. [10]    | 2013 | 15 mg                      | 219          | 6-8 hafta (Maks. 40 hafta)   | %20 (relaps)                      |
| Koirala ve ark. [12]   | 2015 | 20 mg                      | 122          | 4 hafta                      | %7.3 (erken ve geç nüks)          |
| Arao ve ark. [11]      | 2015 | 15-30mg                    | 26           | 6 haftada 5mg/gün dozu       | %15.3 (relaps)                    |
| Sato ve ark. [13]      | 2017 | 15 mg                      | 25           | 3-6 hafta                    | %12 (erken nüks)                  |

Erken; 6-12 ay, geç; >1 yıl, maks; maksimum

Steroid tedavisinin, NSAİD tedavisine göre daha kısa hastalık süresi ile ilişkili olduğu bilinmektedir [4, 20]. Standart tedavi edici steroid dozuna göre daha düşük steroid dozunun da NSAİD tedavisine göre daha kısa süreli hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [13]. Sato ve ark. [13] NSAİD tedavisi ile düşük doz steroid tedavisinin tedavi edici etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; ortalama 15 mg (14-16mg) prednizolon alan 25 hasta ile, NSAİD tedavisi alan (180 mg/gün loksoprofen) 17 hastayı karşılaştırmış ve semptom düzelme süresini steroid grubunda 7 (7-12) gün, NSAİD grubunda ise 21 (14-32) gün olarak belirlemişlerdir.

Düşük doz steroid tedavisi ile nüks riskinin değerlendirildiği çalışmalarda; subakut tiroidit nüksünün önlenmesinde prednizolon başlangıç dozundan çok, 5 mg/gün prednizolon dozuna geliş süresinin daha önemli olduğu ve bu sürenin 6 haftadan uzun olması gerektiği vurgulanmaktadır [11]. Kubota ve ark. [10], 219 hastada, 6 haftada azaltılarak sonlandırılacak şekilde 15 mg prednizolon tedavisi başlamışlar, 2 haftada bir 5 mg doz azaltımını içeren toplam 6 haftalık tedavi planlayarak bu düşük dozlu tedavinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında hastaların

%51.6'sının 6 haftada, %27.9'unun ise 7-8 haftalık dönem içerisinde iyileştiğini bildirmişlerdir. Hastaların %20'sinde ise 8 haftadan uzun süreli tedaviye gereksinim duyulmuştur. Hastaların %3.2'inde doz yükseltme zorunluluğuna karşın, %96.8'inde 15 mg prednizolon dozu yeterli olmuştur. Çalışmada, kiloya göre steroid dozu hesaplandığında 0.27 mg/kg'lık dozun yeterli olduğu görülmüştür [10]. Koirala ve ark. ise [12], günlük 20 mg prednizolon tedavisi verilerek 4 haftada tedavinin azaltılarak sonlandırıldığı 122 hastayı kapsayan çalışmalarında, hastaların %94'ünde 2'nci haftada ağrının azaldığını, hastaların %96'sında ESH değerinin 4 haftada normale döndüğünü ve nüks oranının %7.0 olduğunu bildirmişlerdir.

Tedavi seçimi ve kalıcı hipotiroidi gelişim riski arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir. Tedavi seçimi ve kalıcı hipotiroidi gelişimi arasında önemli bir ilişki saptanmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra [17, 19, 20], steroid alan hasta grubunda uzun dönem takipte kalıcı hipotiroidi sıklığının daha yüksek olduğunu gösteren [4], ya da steroid alan hastalarda kalıcı hipotiroidinin daha az görüldüğünü gösteren çalışmalar da bilinmektedir [21].

Bilindiği gibi, tirotoksikoz semptomları sıklıkla hafif ve kısa süreli olmakla birlikte; çarpıntı, anksiyete, ellerde titreme gibi semptomatik hipertiroidi bulguları olan hastalarda beta blokör tedavi yararlı olmaktadır. Hastalara tirotoksikoz dönemlerinde 40-120 mg/gün propranolol ya da 25-50 mg atenolol gibi beta-blokörler önerilebilmektedir [3]. Tirotoksikozun nedeni tiroid bezinden artmış tiroid hormon üretimi olmadığından, tionamid uygulamasının tedavide yeri yoktur [3]. Benzer şekilde tiroid bezinin iyot alımı çok düşük olduğundan, radyoaktif iyot tedavisi de önerilmemektedir. Öte yandan, subakut tiroidit tedavisinde antibiyotiklerin yerinin olmadığı ve diyetle iyot kısıtlamasının yararlı olabileceği de bilinmektedir [3, 14, 18, 44].

Takipte görülen hipotiroidi, hafif ve kısa süreli olarak seyrettiğinden, genellikle tedavi gerektirmemektedir. Ancak, hipotiroidi belirgin (TSH>10 mU/L) durumdaysa ya da hipotiroidi ile ilişkili semptomlar görülüyorsa, hastalar 6-8 haftalık süre ile 100 mcg levotiroksin ile tedavi edilebilmektedir. İzlemde hastanın almakta olduğu levotiroksin tedavisine ara verilerek hipotiroidinin kalıcı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Hipotiroidinin kalıcı olması durumunda ise hastanın ömür boyu levotiroksin replasmanı alması önerilmektedir [14].

## 2.10. Hastalığın Seyri ve Prognoz

Bilindiği gibi, subakut tiroidit genellikle haftalar ve aylar içinde tamamen düzelmektedir. Bazı durumlarda hastalık iyileşme eğilimine girdiği halde birden tekrar kötüleşebilmekte ve nadiren bu durum yıllarca sürebilmektedir [18]. Tedavide özellikle doz azaltımı sırasında görülen relaps olarak da tanımlanabilen alevlenmeler daha sık görülmekle birlikte, tamamen iyileşme sonrası görülen ve nüks olarak da tanımlanan durum nadiren ortaya çıkmaktadır [11]. Subakut tiroiditte nüks, tedavi bitiminden hemen sonra görülebildiği gibi, tedavi bitiminden yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir [15, 45]. Erken nüks, tedavi bitiminden sonra ilk 6-12 ay içinde boyunda hassasiyetin oluşması, ateş ve inflamatuvar belirteçlerin yükselmesi; geç nüks ise, bu bulguların 1 yıldan sonra tekrar görülmesi olarak tanımlanabilir [4]. NSAİD ve steroid tedavileri ile nüks oranlarının retrospektif olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada iki tedavi seçeneği arasında nüks oranı bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır [27]. Steroid tedavisi alan hastalarda relaps sıklıkla steroid dozu 5-10 mg dozuna düşüldüğünde görülmektedir [11]. Subakut tiroiditte relaps nedeni net olarak bilinmemekle birlikte, tedavi süresinin kısa tutulması ya da tam iyileşme sağlanmadan doz azaltımının yapılması olarak yorumlanmıştır [11]. Subakut tiroiditte relaps sıklığı %10-20 [7, 11, 14], erken nüks sıklığı %10 [4], geç nüks sıklığı ise %1.6-4 [4, 11, 15] olarak bulunmuştur. Çalışmalarda, steroid tedavisi uygulanan hastalarda relaps riskinin azaltılmasında en önemli noktanın doz azaltım hızı ve tedavi süresi olduğu vurgulanmaktadır. Mizukoshi ve ark. [7], steroid tedavisi alan hastalarda relaps ve erken nüks sıklığını değerlendirdikleri çalışmalarında; subakut tiroidit tanılı 36 hastaya 25-30 mg/gün steroid tedavisi uygulamış ve 5-6 haftada azaltarak tedaviyi kesmişlerdir. Çalışmalarında, hastaların %22'inde relaps ya da erken nüks görülmüştür. Bir hastada doz azaltılması sırasında relaps, 4 hastada tedavi kesilir kesilmez nüks ve 3 hastada ise 4-18 haftalık dönemde nüks görülmüştür. Çalışmada ayrıca, relaps ve erken nüksü engellemek için 10 mg/gün steroid dozunun verilme süresinin uzatılabileceği vurgulanmıştır [7]. Arao ve ark. [11] ise, daha düşük doz steroid tedavisi (15-30 mg) uygulanan 26 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında relaps sıklığını %15 olarak belirlemişler ve relaps gelişen tüm hastalarda semptomların 5 mg prednizolon dozuna düşüldüğünde ortaya çıktığını vurgulamışlardır. Günlük 5 mg steroid dozuna düşülene kadar geçen süre relaps görülen grupta  $19 \pm 15.3$  gün iken, relaps görülmeyen grupta  $44.3 \pm 15.3$  gün olarak belirlenmiştir. Çalışmada, relaps riskinin başlangıç steroid dozu ile ilişkili olmadığı, 5 mg/gün dozuna düşme süresi ile ilişkili olduğu ve 5 mg/gün dozuna en

az 6 haftalık bir sürede düşülmesi gerektiği vurgulanmıştır [11]. Öte yandan, tiroid bezinde iyot tutulumu normale dönene kadar steroid tedavisine devam edilmesini öneren çalışmalar da söz konusudur [9]. Ayrıca, prednizolon dozunun hızlı azaltılması relaps riskini artıracığından doz azaltımının 1-2 haftalık aralıklarla yapılması da önerilmektedir [10].

Subakut tiroidit sonrası nüks vakalarının değerlendirildiği 24 yıllık bir çalışmada, 3.344 subakut tiroidit tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve bu hastaların 48'inde tamamen iyileşme sonrası geç nüks, 5'inde ise 3. kez hastalık saptanmıştır [15]. Yıllık ortalama nüks insidansı  $2.3 \pm 0.9$  olarak hesaplanmış ve ortalama nüks süresi  $14.5 \pm 4.5$  yıl olarak belirlenmiştir [15]. Bu hastalarda nüks sırasında klinik tablonun daha hafif seyrettiği, daha kısa süreli tedavi ile ve sıklıkla NSAİD tedavisi ile iyileşmenin sağlandığı görülmüştür. Bu durum, subakut tiroiditin viral kaynaklı olması, nüksün viral antikor titresinin düşmesi ile ortaya çıkması şeklinde yorumlanmış ve daha hafif seyretmesi de vücudun bağışıklık sisteminin daha hızlı yanıt vermesine bağlanmıştır [15]. Sato ve ark. [13], NSAİD ya da steroid tedavi seçiminin nüks riski açısından fark yaratmadığını bildirmişlerdir.

Nüks riski ile ilişkili diğer durumların değerlendirildiği bir başka çalışmada ise; hastanın HLA haplotipinin nüks riski ile ilişkili olduğu, HLA-B\*18:01 + B35 haplotipine sahip hastalarda nüks riskinin daha yüksek olduğu ve bu grup hastalarda steroid doz azaltımının daha yavaş yapılması gerektiği vurgulanmıştır [45]. Araştırmada ayrıca, her durumda steroid tedavi süresinin uzun tutulmasının relaps ve nüks açısından koruyucu olduğu, tirotoksikozu daha ağır olan ve Anti-TPO titreleri yüksek olan hastalarda ise nüks sıklığının daha düşük olduğu bildirilmiştir [45].

Öte yandan, bazı hastalarda, uygun ve yüksek doz steroid tedavisine karşın hastanın semptomları düzelmemekte ya da steroid tedavisi doz azaltımında semptomların tekrar başlaması nedeniyle steroid tedavisi kesilememektedir. Bu durum steroid bağımlılığı olarak tanımlanmakta ve bu grup hastalarda genellikle tiroidektomi seçeneği gündeme gelmektedir [46]. Cerrahi girişim, primer tedavi seçeneği olmamakla ve sıklıkla gerekmemekle birlikte, güvenli ve düşük morbiditesi olan bir yöntem olup, sitolojik değerlendirmede papiller tiroid kanseri olasılığı da gündeme gelen hastalarda güvenli bir yöntem olarak önerilebilmektedir [44].

Genellikle, subakut tiroidit sonrası uzun dönem levotiroksin replasman tedavisi gerektiren kalıcı hipotiroidi sıklığı yaklaşık %10-15 olarak belirtilmekle birlikte bu oranın %26'ya ulaşabildiğini gösteren çalışmalar da vardır [4, 16-18]. Altıncı ayda halen ilaç tedavisinin devam ediyor olması, kalıcı hipotiroidi tanımlaması için erken olarak kabul edilmektedir. Subakut tiroiditi takip eden ilk bir yılda geçici hipotiroidi sık görüldüğünden, ilk yıldan sonra levotiroksin replasmanının kesilerek hipotiroidinin kalıcı olup olmadığı değerlendirilmelidir [4].

Günümüzde, uzun dönem takipte hipotiroidi gelişim durumuna, uygulanan tedavi yöntemlerinin etkileri üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçların değerlendirildiği görülmektedir. Tedavi seçimi ile kalıcı hipotiroidi gelişimi arasında önemli bir ilişki saptanmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra [17, 19, 20], steroid alan hasta grubunun uzun dönem takibinde kalıcı hipotiroidi sıklığının daha yüksek olduğuna [4] ya da steroid alan hastalarda kalıcı hipotiroidinin daha az görüldüğüne ilişkin çalışmalar da dikkati çekmektedir [21].

Fatourehci ve ark. [4] çalışmalarında 28 yıllık takipte kalıcı hipotiroidi sıklığını %15 olarak belirlemişler ve steroid tedavisinin kalıcı hipotiroidi gelişimini önlemediğini bildirmişlerdir. Çalışmada ayrıca, NSAİD alan hasta grubunda hipotiroidi sıklığının %10 olarak bulunmasına karşın, steroid alan grupta bu oranın %25 olduğu vurgulanmıştır. Steroid tedavisi uygulanan grupta daha sık kalıcı hipotiroidi görülmesinin nedeni ise, bu grupta daha ağır hastalık olması olarak açıklanmıştır [4]. Benbassat ve ark. [20], NSAİD ve steroid tedavi grupları arasında kalıcı hipotiroidi gelişimi yönünden fark olmadığını bildirmişlerdir. Nishihara ve ark. [21] ise; kalıcı hipotiroidi gelişiminin tedavi seçimi ve bilateral hipoekoik odak varlığı ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar, kalıcı hipotiroidi sıklığının steroid alan hastalarda daha düşük olduğu sonucuna vardıkları çalışmalarında; özellikle bilateral tutulumla başvuran hastalarda steroid tedavisi uygulanmasını önermişlerdir [21]. Steroid alan hastalarda kalıcı hipotiroidinin daha az görülmesinin nedeni olarak steroid tedavisinin sitokinler tarafından indüklenen sekonder inflamatuvar yanıtı durdurması ve tiroid parankim harabiyetini engellemesi olabileceği öne sürülmekle birlikte, mekanizmanın net olmadığı da bir gerçektir [47]. Almanya'da yapılan, 127 hastanın 30 yıllık takibinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, artmış kümülatif steroid dozu ile artmış hipotiroidi riski arasında ilişki bulunmuştur [16]. Öte yandan, kalıcı hipotiroidi gelişen hastaların tiroid hacimleri, hipotiroidi gelişmeyen hastalara göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur [17, 21]. Özellikle 5 ml'den düşük tiroid

hacmi ile kalıcı hipotiroidi riski arasında önemli ilişkili bulunduğu [48] ve kalıcı hipotiroidinin kadınlarda daha sık görüldüğü de bilinmektedir [16].





### **3. BİREYLER VE YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul Onayı**

“Subakut tiroidit tedavisinde steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç ve steroid tedavilerinin etkinlik, yan etki ve klinik sonuçlarının karşılaştırılması” başlıklı proje önerisi T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda, 21.12.2017 tarih ve 2017/29-21 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır. “Bilgilendirilmiş Onam Formu” örneği Ek-1’dedir.

#### **3.2. Çalışma Grupları ve Uygulama**

Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği’ne 2017-2019 tarihlerinde başvuran 63 subakut tiroidit tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Subakut tiroidit tanısı 2016 yılı Amerikan Tiroid Birliği Kılavuzu’na göre konulmuş olup; klinik öykü, fiziksel muayene, laboratuvar bulguları, tiroid bezi görüntüleme özellikleri değerlendirilmiştir. Tiroid bezi bölgesinde orta-şiddetli derecede ağrı sorunu olan hastalar subakut tiroidit ön tanısıyla değerlendirilmiştir. Hastalarda; ağrının özellikleri (kulaklara, çeneye ya da boğaza yayılan, fokal başlayıp diğer tarafa geçiş gösteren, iki taraflı), eşlik eden halsizlik, düşük dereceli ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ve yorgunluk gibi diğer semptomların yanında tirotoksikoz bulguları da ayrıntılı olarak sorgulanmıştır. Öte yandan, tiroid bezi boyutlarını, sertliğini ve hassasiyetini değerlendirmek amacı ile hastalara fiziksel muayene yapılmıştır. Hastalardan tanı amacıyla, tirotoksikoz ve artmış inflamasyon durumunu belirlemek için, tiroid fonksiyon testleri ile CRP, ESH, hemogram ve tiroglobulin tetkikleri istenmiştir. Bu tetkiklerle birlikte, tedaviye başlamadan önce karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile açlık plazma glukoz düzeyi gibi diğer biyokimyasal tetkikler de istenmiştir. Tanıya katkıda bulunması açısından hastalar ayrıca tiroid USG ile de değerlendirilmiştir. Buna göre boyunda ağrı şikayetiyle başvuran, fiziksel muayenede sert, hassas ve büyümüş tiroid bezi saptanan, biyokimyasal olarak ESH ve CRP yüksekliği görülen, tirotoksikoz klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalar poliklinikte tiroid USG ile de değerlendirilmiş, tipik USG görüntüsünün de olması ile subakut tiroidit tanısı konulmuştur.

Steroid kullanarak gelen subakut tiroidit tanılı hastalar ile uyku ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek ek sorunları olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm katılımcılar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilerek onayları alınmıştır.

### 3.3. Çalışma Protokolü

Subakut tiroidit tanısı konulan hastalara 2016 yılı Amerikan Tiroid Birliği Kılavuzu'na uygun olarak beta blokör ve anti-inflamatuar ilaç tedavisi başlanmıştır [3]. Hastalara verilecek tedavilere hastayı takip eden hekimleri tarafından karar verilmiş, tedavi seçimine, dozlarına ve sürelerine herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Tedavi almadan gelen tüm hastalara kontraendikasyon olmaması durumunda öncelikli tedavi olarak NSAİD (naproksen 2x500 mg) önerildiği, 1. hafta kontrolünde tedavi yanıt durumuna göre NSAİD tedavisine devam etme ya da NSAİD tedavisini durdurarak steroid tedavisine geçme kararı verildiği görülmüştür. Hastaneye başvuru sırasında düzenli NSAİD tedavisi alarak gelen ve şikayetlerinde düzelme olmayan hastalara ise, steroid tedavisi önerildiği gözlenmiştir. Steroid tedavisine geçme kararı ve steroid tedavi dozu hastayı takip eden hekimince belirlenmiştir. Steroid tedavisi verilmesi uygun görülen 37 hastanın başlangıç tedavi dozları değerlendirildiğinde; 18'inin başlangıç steroid dozunun yaklaşık 0.5 mg/kg/gün olduğu, 19 hastada ise tedaviye 15 mg/gün prednizolon ile başlandığı görülmüştür. Tedavileri takip eden hekimlerince planlanan hastalar tedavi akışlarına göre gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir. Buna göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grubu NSAİD tedavisinden yarar gören hastalar oluştururken, 2. ve 3. grubu NSAİD tedavisinden yarar görmediği için steroid tedavisine geçilen hastalar oluşturmuştur.

1. Grup: NSAİD tedavisinden yarar gören ve bu tedavi ile devam eden hastalar,
2. Grup: Prednizolon 0.5 mg/kg başlangıç dozu uygulanan hastalar,
3. Grup: Prednizolon 15 mg/gün başlangıç dozu uygulanan hastalar.

NSAİD tedavisine yanıtızsızlık tanımının birinci hafta kontrolünde ağrı şikayeti ve CRP yanıtına göre yapıldığı görülmüştür. Buna göre, birinci hafta kontrolünde ağrı şikayetinde artış olmayan hastaların ve CRP yanıtı olan hastaların tedavisine NSAİD uygulamasıyla devam edildiği görülmüştür. Bu hastalar NSAİD tedavisine yanıt veren hastalar olarak tanımlanmıştır. Birinci hafta kontrolünde ağrı derecesinde azalma olmayan hastaların ya da CRP değerinde belirgin azalma görülmeyen hastaların ise, NSAİD tedavilerinin kesilerek steroid uygulamasına geçildiği gözlenmiştir. Bu hastalar NSAİD tedavisine yanıtızsız olarak kabul edilmiştir. CRP ve ağrı değişikliklerinin uyumsuz olduğu durumlarda, tedavi değişikliği kararının ağrıya göre düzenlendiği anlaşılmıştır.

NSAİD tedavisinden fayda gören hastaların tedavileri takipte doz azaltılarak kesilmiştir. NSAİD tedavisi ile yan etki gözlenen hastaların ise; NSAİD tedavileri

kesilerek, ağrı ve CRP düzeyine göre tedavisiz izlem ya da steroid tedavisine geçiş kararı takip eden hekimlerince verilmiştir. Steroid tedavisi başlanan hastalar, tedavinin 1. haftasında tedaviye yanıt açısından ağrı ölçeği ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmiştir. Steroid tedavisi alan hastalarda steroid dozunun kademeli olarak azaltıldığı ve tedavinin yaklaşık 6 haftada kesildiği görülmüştür. Tedavi sırasında steroid doz azaltımı ile ağrı sorunu tekrar başlayan hastaların tedavisi, ağrının olmadığı bir önceki dozdan tedavinin tekrar verilmesi ve doz azaltımının daha uzun aralıklarla yapılması şeklinde hastayı takip eden hekim tarafından yeniden düzenlenmiştir.

Hastalar takipte, 6. haftada, 3. haftada ve 6. ayda tekrar kontrole çağırılmış ve klinik, biyokimyasal değerlendirmeye ek olarak, ağrı ölçeği, yaşam kalitesi ve uyku anketleri uygulanmıştır.

Hastalara tanı sırasında ve tedavi sonrası 1. hafta, 6. hafta, 3. ay ve 6. ay kontrollerinde biyokimyasal tetkik olarak, hemogram, CRP, ESH, TSH, sT4, sT3, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), alanin aminotransferaz (ALT), tiroglobulin, açlık plazma glukozu tetkikleri yapılmış ve ağrı ölçeği uygulanmıştır. Ayrıca hastalara tanı ve 6. hafta, 3. ay ve 6. ay kontrollerinde yaşam ve uyku kalitesi anketleri uygulanmış, ek olarak tiroid USG ile değerlendirme yapılmıştır. Hastaların ayrıca tanı sırasında Anti-TPO, Anti-Tg ve TRAB antikör değerleri de değerlendirilmiştir. Steroid alan hastalar, tedavinin kesilmesinden 3-4 gün sonra, sabah 09.00'dan önce, serum kortizol değeri incelenerek adrenal yetmezlik açısından değerlendirilmiş ve kortizol değeri 10'un üzerinde olan hastaların steroid tedavisi sonlandırılmıştır.

Ayrıca çalışmamızda tedavi seçimlerinin relaps, erken dönem nüks ve erken dönem hipotiroidi gelişimine etkileri araştırılmıştır. Buna göre; relaps tanımlaması tedavi dozu azaltılırken sorunların tekrar etmesi; nüks tanımlaması ise, tedavi kesildikten sonraki takipteki semptomların tekrar başlaması olarak yapılmıştır [11]. Nüks dönemi erken ve geç nüks olarak ayrıldığında ise, ilk 6-12 ayda görülenler erken, bir yıldan sonra görülenler ise geç olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda, hastaların takip süreleri 6 ay olduğundan sadece relaps, erken dönem nüks ve erken dönem hipotiroidi değerlendirmeleri yapılmıştır.

### 3.4. Biyokimyasal Tetkikler

Katılımcıların tanı ve takiplerinde bakılan hemogram tetkiki, empedans yöntemi ile (Beckman Coulter LH-780 Hematology Analyzer, ABD) ölçülmüştür. Hastaların açlık kan glukozu ve ALT tetkikleri enzimatik kalorimetrik yöntemle; kreatinin tetkiki kalorimetrik yöntemle; CRP immunotürbidimetrik yöntemle ve tiroid fonksiyon testleri kemiluminesant immunoassay ile (Beckman Coulter DXI 800, ABD) değerlendirilmiştir.

Anti-TPO ve Anti-Tg tetkikleri (Siemens Advia Contur XP, Almanya) ve TRAB ve tiroglobulin tetkikleri (Siemens Immulite 2000 XPI, Almanya) kemiluminesant immunoassay yöntemi ile çalışılmıştır. ESH tetkiki ise, fotometrik kapiller akış kinetik analiz prensibi ile (Alifax, İtalya) ölçülmüştür. Hastaların kortizol düzeylerinin değerlendirilmesi için kan örnekleri sabah saat 09.00'dan önce alınmış ve ölçümler kemiluminesant immunoassay (Siemens Advia Contur XP, Almanya) ile yapılmıştır.

### 3.5. Ultrasonografi ile Değerlendirme

Hastalara USG ile değerlendirme GE Logic 5 USG ile yapılmıştır. Bu değerlendirmede bez hacim ölçümleri, eko paterni, kanlanma ve nodül varlığı parametreleri dikkate alınmıştır. Gözlemciler arasında oluşabilecek varyasyonu engellemek amacıyla tüm USG değerlendirmeleri, konunun uzmanı olan aynı kişi tarafından gerçekleştirilmiştir. Tiroid hacim hesaplamasında her tiroid lobu için elipsoid formülden yararlanılmış, her iki lobun hacimleri toplanarak total tiroid hacmi  $\text{cm}^3$  olarak hesaplanmıştır [49]. Total hacmin hesaplanmasında isthmus hacmi dikkate alınmamıştır. Buna göre;

Total tiroid hacmi ( $\text{cm}^3$ ) = [Sağ lob ön-arka eksen (cm) x sağ lob lateromedial eksen lob (cm) x sağ lob uzun eksen (cm) x  $\pi/6$ ] + [Sol lob ön-arka eksen (cm) x sol lob lateromedial eksen lob(cm) x sol lob uzun eksen (cm) x  $\pi/6$ ] olarak belirlenmiştir.

Ekojenite değerlendirmesi, (a) izoekoik (normal tiroid parankim ekojenitesi), (b) hipoekoik (tiroid parankiminden düşük, infrahyoid kastan yüksek ekojenite), (c) belirgin hipoekoik (infrahyoid kastan düşük ekojenite) ve (d) hiperekojen tiroid parankiminden yüksek ekojenite olmak üzere 4 grupta yapılmıştır [24].

Hastalara subakut tiroidit tanısı için biyopsi yapılmamış, takip USG'lerinde subakut tiroidit düzeldikten sonra nodülü olanlar, nodülün malignite riskleri değerlendirilerek

biyopsiye yönlendirilmiştir. Hastalara tiroid USG değerlendirmeleri, tanıda ve tedavi sonrası 6. hafta, 3. ay ve 6. ay kontrollerinde yapılmıştır.

### **3.6. Ağrı Ölçeği, Yaşam Kalitesini Değerlendirme Anketi, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi**

Katılımcıların tanı ve takipteki ağrı şiddetlerini subjektif olarak değerlendirmek için ağrı ölçeği kullanılmıştır. Ağrı ölçeği 10 eşit aralıklı bir değerlendirme ölçeği olup, 1 santimetrelilik aralıklardan oluşmaktadır. Tüm katılımcıların ağrı şiddeti, görsel analog skala ile ölçülmüştür (0 hiç ağrı yok, 10 çok şiddetli ağrı) [50]. Görsel analog skala örneği Ek 2'dedir.

Subakut tiroiditin hastaların yaşam kalitesi üzerine etkilerini incelemek amacı ile hastalara yaşam kalitesi değerlendirme anketi (Kısa form 36, KF-36) uygulanmıştır. KF-36, sağlık ilişkili yaşam kalitesi değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri olup, hastalardan son 1 ayın değerlendirmesini yapmaları istenmektedir. KF-36 ile yaşam kalitesi açısından 8 durum incelenmektedir. Bunların arasında; fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel nedenlere bağlı rol kısıtlaması, duygusal nedenlere bağlı rol kısıtlaması, mental sağlık, enerji, ağrı ve genel sağlık yer almaktadır. Bileşenler gözden geçirildiğinde KF-36 ile iki ayrı kavramın değerlendirildiği görülmektedir. Bunlardan biri fiziksel bileşen, diğeri ise mental bileşendir. Tüm ölçekler her iki bileşene belli ölçüde katkıda bulunmaktadır [51-53]. Yaşam kalitesi parametrelerinin her biri standart KF-36 hesaplama algoritmalarına göre ölçülmüş (0, en kötü, 100 en iyi) ve ayrıca fiziksel ve mental bileşen özetleri de belirtilen algoritmalara uygun şekilde hesaplanmıştır [52, 53]. KF-36'nın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve ark. [54] tarafından 1999 yılında yapılmıştır. KF-36 anket örneği Ek-3'tedir. Türkiye'de İzmir'de Demiral ve ark. [53] tarafından yapılan ve Türk popülasyonunun normal KF-36 değerlerinin değerlendirildiği çalışmada saptanan normal değerler Çizelge 2'de gösterilmiştir.

**Çizelge 2.** Türk popülasyonunda normal KF-36 değerleri [53]

|                          | Ortalama ( $\pm$ SD) | Ortanca (min-maks) |
|--------------------------|----------------------|--------------------|
| Fiziksel fonksiyon       | 83.8 (20)            | 100 (0-100)        |
| Sosyal fonksiyon         | 91 (12.9)            | 100 (0-100)        |
| Fiziksel rol kısıtlaması | 86.3 (24.9)          | 100 (0-100)        |
| Duygusal rol kısıtlaması | 90.1 (19.4)          | 100 (0-100)        |
| Mental sağlık            | 71 (11.0)            | 76 (0-100)         |
| Enerji                   | 64.5 (12.9)          | 70 (0-100)         |
| Ağrı                     | 82.9 (18.9)          | 100 (0-100)        |
| Genel sağlık             | 71.6 (16.1)          | 72 (0-100)         |
| Fiziksel bileşen özeti   | 47.9 (8.9)           | 54 (-1.1- 63)      |
| Mental bileşen özeti     | 47.7 (9.4)           | 52 (0.1-78.1)      |

Öte yandan, uyku kalitelerini değerlendirmek amacı ile hastalara Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) uygulanmıştır. PUKİ, en sık kullanılan uyku kalitesi anketidir ve hastaların bir aylık zaman aralığındaki uyku kalitesi ve uyku bozuklukları değerlendirilmektedir [55]. PUKİ yönteminde, 19 bireysel soru ile uyku kalitesi irdelenmekte olup, subjektif uyku kalitesi, uykuda gecikme, uyku süresi, uyku yeterliliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanım durumu, günlük fonksiyon bozukluğu gibi parametreler değerlendirilmektedir [56]. Bu 7 kriterin irdelenmesi ile tek bir değer elde edilmekte, iyi ve kötü uyku kalitesinin ayrımında 5 değeri sınır kabul edilmektedir [56]. Buna göre, PUKİ değerinin >5 olması %89.6 duyarlılık ve %86.5 özgüllük ile kötü uyku kalitesi ile ilişkili bulunmuştur [56]. PUKİ'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Ağargün ve ark. [57] tarafından yapılmış olup, PUKİ'nin klinik araştırmalarda uyku kalitesi ölçeği olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. PUKİ anket örneği Ek 4'tedir.

### 3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS for Mac Version 20 (Statistical Package for Social Sciences for Mac) paket programı ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler parametrik dağılan değerleri için ortalama ( $\pm$ SD), parametrik dağılmayan değerler için ortanca (minimum-maksimum) değerler ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise çapraz tablo analizi, sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Grupların ikili olarak karşılaştırılmasında; parametrik dağılan değerler için T-test, parametrik dağılmayan değerler için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında ise, parametrik dağılan değerler için bağımlı örneklem t-testi, parametrik dağılmayan değerler için ise, Wilcoxon işaretli sıra testi test uygulanmıştır. Çapraz tablo analizi ve ki-kare testi ile de kategorik değişkenler karşılaştırılmıştır. Laboratuvar değerleri ve ağrı düzeyi ile NSAİD tedavisine yanıt

korelasyonunu ve laboratuvar değerleri, semptom süresi ve tedavi seçiminin hipotiroidi gelişimine etkisini araştırmak için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. NSAİD yanıtızlığını predikte etmek için kullanılabilecek beyaz küre değeri için “Receiver Operating Characteristic” (ROC) eğrisi analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p<0.05$  olarak belirlenmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grupları ve Özellikleri

Çalışmamızda; 2017- 2019 tarihlerinde subakut tiroidit tanısı alan, 26'sı (%41.3) NSAİD ile tedavi edilen ve 37'si (%58) NSAİD tedavisi ile iyileşme görülmemesi nedeni ile steroid tedavisi alan olmak üzere toplam 63 hastaya ait veriler analiz edilmiştir. Araştırmada, NSAİD ve steroid tedavileri alan hastalar karşılaştırılmıştır. Ayrıca steroid alan hastalar; 0.5 mg/kg steroid alan (18, %28.6) ve 15 mg steroid alan hastalar (19, %30.2) olmak üzere 2 grupta incelenmiş ve bu iki gruba ait veriler irdelenmiştir (Çizelge 3).

**Çizelge 3.** Tedavi seçimlerine göre hasta grupları

|                  | NSAİD tedavisine<br>yanıt olan hastalar | NSAİD tedavisine yanıtız olan hastalar |               |
|------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|---------------|
|                  | 26 (%41.3)                              | 37 (%58.7)                             |               |
| Hasta sayısı (%) |                                         | 0.5 mg/kg steroid                      | 15 mg steroid |
|                  |                                         | 18 (%28.6)                             | 19 (%30.2)    |

NSAİD: steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç

Hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve başvuru öncesi aldıkları tedaviler Çizelge 4'te özetlenmiştir. Çalışmada değerlendirilen hastaların 41'i kadın (%65.1), 22'si erkek (%34.9) olup, hastaların ortalama yaşı  $45.2 \pm 11.1$  olarak belirlenmiştir. Çalışmada yer alan hastaların yaş aralıkları değerlendirildiğinde ise, 20-30 yaş aralığında 3 hasta, 30-40 yaş aralığında 20 hasta, 40-50 yaş aralığında 20 hasta, 50-60 yaş aralığında 12 hasta, 60-70 yaş aralığında 7 hasta ve 70-80 yaş aralığında ise 1 hasta bulunmaktadır. Hastaların çoğunluğu (%63.5) 30-50 yaş aralığında yer almıştır. Subakut tiroidit tanısının konulduğu mevsim özellikleri değerlendirildiğinde; 21 hastanın (%33,3) sonbahar mevsiminde, 17 hastanın (%27) ilkbahar mevsiminde, 15 hastanın (%23,8) kış mevsiminde ve 10 hastanın (%15,9) yaz mevsiminde tanı aldığı görülmüştür. Hastaların eğitim durumları değerlendirildiğinde, 17 hastanın (%27) ilkokul mezunu, 16 hastanın lise mezunu (%25,4) ve 29 hastanın (%46) üniversite mezunu olduğu belirlenmiş, 1 hastanın ise eğitim durumu bilgisine ulaşılamamıştır. Analiz edilen hastalardan 10'u aktif sigara içicisi olduğunu belirtmiştir. Hastaların 44'ü (%69.8) aktif olarak çalışmaktayken, 19'unun (%30.2) çalışmadığı, emekli olduğu ya da öğrenci olduğu görülmüştür.



Hastalar eşlik eden hastalıklar ve düzenli kullanılan ilaçlar açısından sorgulandığında; 7 hastanın antidepresan kullandığı, 6 hastanın oral antidiyabetik kullandığı, 1 hastanın ise otoimmün tiroid hastalığı nedeni ile levotiroksin replasmanı aldığı belirlenmiştir. Hastalar tanı sırasındaki antikor düzeyleri açısından değerlendirildiklerinde ise, 7 hastada (%11.1) Anti-TPO ve 14 (%22.2) hastada Anti-Tg antikorlarının pozitif olduğu belirlenmiştir.

Polikliniğimize başvuru öncesinde aldıkları tedaviler açısından hastalar incelendiğinde; 28'nin antibiyotik, 11'inin ise anti-tiroid ilaç kullandığı görülmüştür. Gelen hastaların 24'ünün herhangi bir tedavi almadığı, 11'inin ise en az 1 hafta süreyle düzenli NSAİD kullandığı belirlenmiştir.

**Çizelge 4.** Hastaların demografik bilgileri, antropometrik değerleri ve başvuru öncesi aldıkları tedaviler

| Parametre                               | Değer                            |
|-----------------------------------------|----------------------------------|
| Yaş (yıl)                               | 45.2 (11.1)                      |
| Cinsiyet (K/E)                          | 41 (%65.1) / 22 (%34.9)          |
| Sigara (içiyor/içmiyor)                 | 10 (%15.9) / 50 (%79.4)          |
| Eğitim durumu (ilkokul/lise/üniversite) | 17 (%27) / 16 (%25.4) / 29 (%46) |
| Medeni durum (evli/evli değil)          | 54 (%85.7) / 9 (%14.3)           |
| Kilo (kg)                               | 69.19 (14.1)                     |
| Boy (m <sup>2</sup> )                   | 1.66 (0.09)                      |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )                | 24.73 (3.68)                     |
| Başvuru öncesi antibiyotik kullanımı    | 28 (% 44.4)                      |
| Başvuru öncesi anti-tiroid kullanımı    | 11 (%17.4)                       |
| Başvuru öncesi düzenli NSAİD kullanımı  | 11 (%17.4)                       |

E: erkek, K: kadın, NSAİD: steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç, VKİ: vücut kitle indeksi. Ortalama değerler, ortalama ( $\pm$ SD) şeklinde verilmiştir.

Başvuru sırasında ve öncesinde NSAİD ya da steroid tedavisi almadan gelen toplam 52 hastaya öncelikle NSAİD tedavisi başlandığı görülmüştür. Başvuru sırasında anti-inflamatuar tedavi almadan gelen 52 hastanın biyokimyasal değerleri ve ağrı düzeyleri Çizelge 5'te özetlenmiştir. Hastaların ortalama CRP değerleri 59.1ml/L (8.1-239.4), ortalama ESH değerleri ise 61.3 mm/saat ( $\pm$ 30.5) olarak saptanmıştır. Hastaların %9.6'sının ESH değeri 100'ün üzerinde bulunmuştur.

Bir hasta dışında tüm hastalarda farklı şiddetlerde ağrı şikayetinin olduğu görülmüş, ağrısı olmayan hastanın ise başvuru semptomu tirotoksikoz bulguları olarak belirlenmiştir. Hastaların 60'ı (%95.2) tanı sırasında biyokimyasal tirotoksikoz ile başvurmuş olup, 3'ünün (%4.8) tiroid fonksiyon testlerinin normal olduğu

görülmüştür. Tirotoksikozun klinik bulguları ise 42 hastada (%66.7) saptanmıştır. Hastaların başvuru sırasındaki tiroid hacimleri Çizelge 5'te verilmiştir. Yapılan çalışmalarda, iyot eksikliği olmayan bölgelerde yaşayan erişkinlerin normal tiroid hacim değerleri 8-10 cm<sup>3</sup> olarak bulunmuş olup, Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise, >19 yaş bireylerde bu değerin 8-12 cm<sup>3</sup> olduğu bildirilmiştir [49, 58, 59].

**Çizelge 5.** Hastaların başvuru sırasındaki biyokimyasal değerleri ve tiroid hacimleri

| Parametre                        | Değer                     | Normal değerler |
|----------------------------------|---------------------------|-----------------|
| CRP (mg/L)                       | 59.1 (8.1-239.4)          | 0.2-5           |
| ESH (mm/saat)                    | 61.3 (30.5)               | 0-20            |
| Hemoglobin (g/dL)                | 12.3 (8.5-15)             | 12-16           |
| Beyaz küre (10 <sup>3</sup> /uL) | 8.23 (1.89)               | 4-10.3          |
| Trombosit (10 <sup>3</sup> /uL)  | 348.000 (223.000-621.000) | 156-373         |
| TSH (mIU/L)                      | 0.0015 (0-1.45)           | 0.38-5.33       |
| sT4 (ng/dL)                      | 2.34 (1.06)               | 0.5-1.51        |
| sT3 (ng/dL)                      | 4.72 (3.19-15.93)         | 2.5-3.9         |
| Tg (ng/mL)                       | 115 (3.3-1284)            | -               |
| ALT (U/L)                        | 20.5 (7-109)              | 0-35            |
| Kreatinin (mg/dL)                | 0.62 (0.43-1.05)          | 0.51-0.95       |
| GFR (CKD-EPI)                    | 112 (76-130)              | >90             |
| Açlık kan glukozu (mg/dL)        | 99 (75-224)               | 70-100          |
| Ağrı ölçeği tanı                 | 7 (0-10)                  | 0               |
| Tiroid hacmi (cm <sup>3</sup> )  | 19.5 (9.53-57.75)         | 8-12*           |

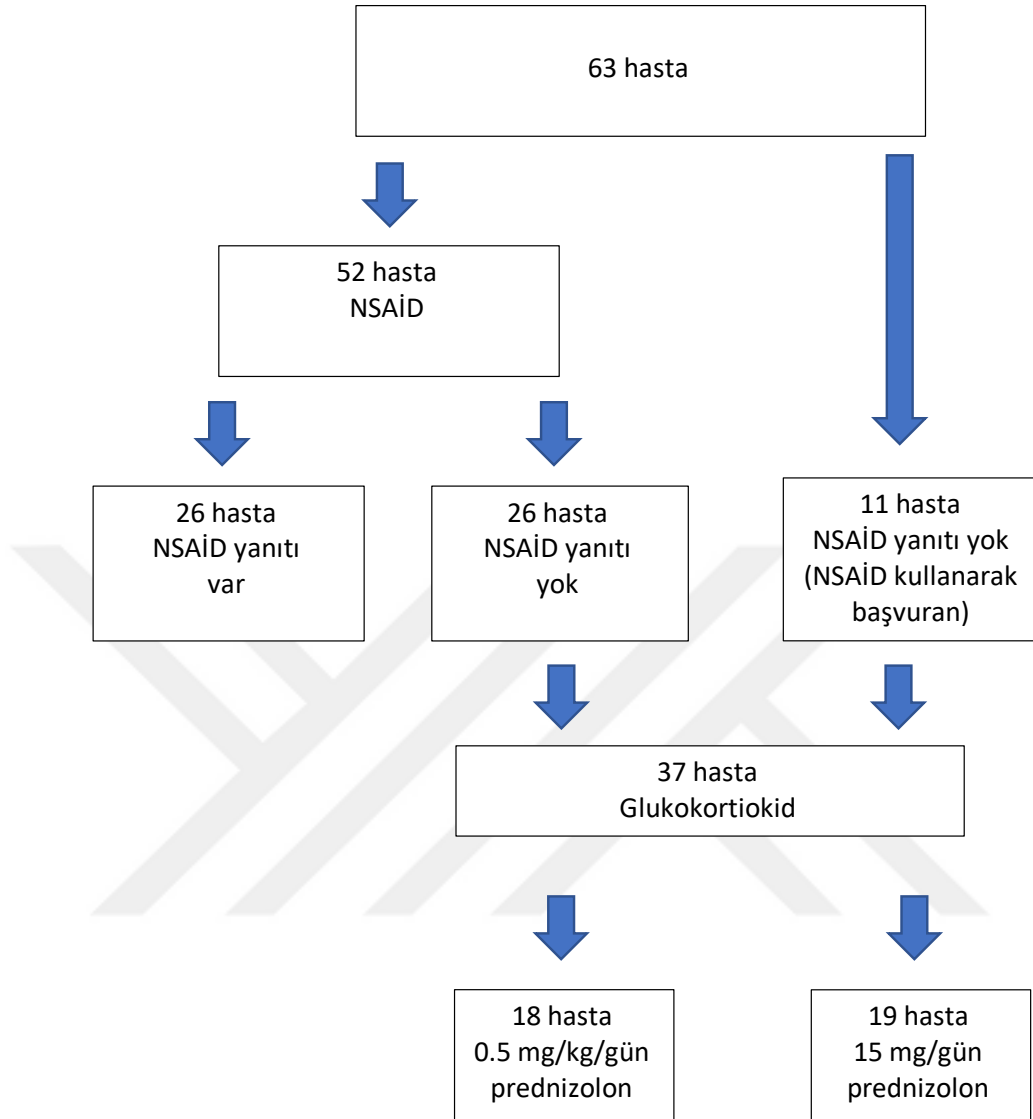
CRP; C-reaktif protein, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı GFR; glomerüler filtrasyon hızı, sT3; serbest T3, sT4; serbest T4, Tg; tiroglobulin, TSH; tiroid stimulan hormon, VKİ; vücut kitle indeksi.

İstatistiksel analizde parametrik dağılan değerlerin sonuçları ortalama ( $\pm$ SD), nonparametrik dağılan değerlerin sonuçları ortanca (minimum- maksimum) şeklinde verilmiştir.

\*Çalışmalara göre normal tiroid hacimleri değerleri [49, 58, 59].

Hastalar NSAİD yanıtı açısından 1. hafta - 10. gün kontrollerinde değerlendirilmiş ve yanıt durumuna göre NSAİD tedavi devamı ya da steroid tedavisine geçiş kararı hastayı takip eden hekimler tarafından alınmıştır. Başvuru sırasında NSAİD kullanarak gelen ve sorunları düzelmeyen 11 hastanın NSAİD tedavisinin durdurularak steroid tedavisine geçildiği görülmüştür. Ciddi NSAİD yan etkisi toplamda 4 hastada görülmüş, bu yan etkiler gastrointestinal sistem sorunları olarak saptanmıştır. NSAİD yan etkisi görülen tüm hastaların almakta oldukları NSAİD tedavilerine son verildiği, 2 hastanın subakut tiroidit ile ilişkili sorunlarının devam etmesi nedeni ile bu hastalara steroid tedavisi önerildiği ve şikayetleri düzelen 2 hastanın ise tedavisiz izlendiği görülmüştür. Buna göre hastaların başlangıç ve takip dönemlerindeki tedavi seçimleri ve hasta sayıları aşağıdaki gibi özetlenebilir. Ayrıca gruplara göre hasta sayıları Şekil 1'de verilmiştir.

1. Başvuru sırasında NSAİD ya da steroid tedavisi almadan gelen ve NSAİD başlanan hastalar: 53
  - a. 1. hafta kontrolünde tedaviye yanıt olması nedeni ile NSAİD tedavisi devam edilen hastalar: 26
    - CRP'de belirgin düşüş olan ve ağrıda artış olmayan hastalar: 24
    - CRP'de artış olan ancak ağrısı belirgin azalan hastalar: 2
  - b. 1. Hafta kontrolünde tedaviye yanıt olmaması nedeni ile steroid tedavisi uygulanan hastalar: 24
    - 1. hafta kontrolünde CRP'de artış olan ya da CRP değerindeki düşüş belirgin olmayan hastalar: 23
    - 1. hafta kontrolünde CRP'de belirgin düşüş olan ancak ağrı şikayetinde artış olan hastalar: 1
  - c. NSAİD tedavisine yan etki nedeni ile devam edilemeyen ve steroid tedavisine başlanılan hastalar: 2
2. Başvuru sırasında en az 1 haftalık düzenli NSAİD kullanım öyküsü olan ve NSAİD tedavisi durdurularak steroid tedavisine başlanılan hastalar: 11



**Şekil 1.** Tedavi gruplarına göre hasta sayıları

#### **4.2. NSAİD Tedavisine Yanıt Veren Hastalar ile NSAİD Tedavisine Yanıt Vermeyen Hastaların Karşılaştırılması**

NSAİD tedavisine yanıt veren ve NSAİD tedavisinden fayda görmemesi nedeniyle NSAİD tedavisi durdurularak steroid tedavisine başlanılan hasta grupları karşılaştırılmış ve bulgular Çizelge 6'da özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş ve semptom süresi bakımından istatistiksel olarak önemli fark saptanmamıştır.

Hastaların başvuru öncesi ortanca semptom süreleri 30 gün (4-100gün) olarak belirlenmiştir. NSAİD tedavisine yanıt veren ve vermeyen hastaların ortanca semptom süreleri sırası ile 30 gün (4-100) ve 30 gün (4-90) olarak belirlenmiştir.

Katılımcılar arasında tanı sırasında CRP ve ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, NSAİD tedavisinden yarar gören grubun tanı sırasındaki ağrı değerleri ve beyaz küre değerleri yarar görmeyen gruba göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (Çizelge 6). Ayrıca, NSAİD tedavisinden yarar gören hastaların 1. hafta ağrı, CRP, ESH, beyaz küre ve sT4 değerlerinin, yarar görmeyen hasta grubuna göre, belirgin oranda düşük olduğu gözlenmiştir (Çizelge 6).

**Çizelge 6.** NSAİD tedavisine yanıt veren hastalar ile NSAİD tedavisine yanıt vermeyen hastaların karşılaştırılması

| Parametreler                              | NSAİD tedavisine yanıt veren hastalar | NSAİD tedavisine yanıt vermeyen hastalar | p                 |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|-------------------|
| Yaş (yıl)                                 | 46.85 (11.25)                         | 44 (11)                                  | 0.331             |
| Semptom süresi (gün)                      | 30 (4-100)                            | 30 (4-90)                                | 0.580             |
| Ağrı ölçeği tanı                          | 6.5 (0-10)                            | 8.5 (2-10)                               | <b>0.025</b>      |
| Ağrı ölçeği 1. hafta                      | 1 (0-7)                               | 7 (0-10)                                 | <b>p&lt;0.001</b> |
| CRP tanı (mg/L)                           | 51.7 (8.1-239)                        | 76 (15.9-176)                            | 0.384             |
| CRP 1. hafta (mg/L)                       | 16.2 (1.5-95.8)                       | 72.6 (20.5-194)                          | <b>p&lt;0.001</b> |
| ESH tanı (mm/saat)                        | 59.3(27.9)                            | 63.4 (33.3)                              | 0.630             |
| ESH 1. hafta (mm/saat)                    | 46.1 (23.5)                           | 65.6 (24)                                | <b>0.003</b>      |
| Beyaz küre tanı (10 <sup>3</sup> /uL)     | 7.43 (1.77)                           | 9.05(1.67)                               | <b>0.001</b>      |
| Beyaz küre 1. hafta (10 <sup>3</sup> /uL) | 6.82 (1.50)                           | 8.71 (2.17)                              | <b>p&lt;0.001</b> |
| TSH tanı (mIU/L)                          | 0.00 (0-1.06)                         | 0.006 (0-1.45)                           | 0.534             |
| TSH 1. hafta (mIU/L)                      | 0.00 (0-1.89)                         | 0.00 (0-2)                               | 0.401             |
| sT4 tanı (ng/dL)                          | 2.44 (1.14)                           | 2.24 (0.99)                              | 0.493             |
| sT4 1. hafta (ng/dL)                      | 1.85 (1.04)                           | 2.92 (1.32)                              | <b>0.001</b>      |
| Tg (ng/mL) tanı                           | 147.5 (7.3-1084)                      | 94.7 (3.3-1284)                          | 0.242             |
| Tg (ng/mL) 1. hafta                       | 66 (5.3-948)                          | 126 (1.2-1061)                           | 0.510             |

CRP; C-reaktif protein, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, GFR; glomerüler filtrasyon hızı, NSAİD: steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç, sT4; serbest T4, Tg; tiroglobulin, TSH; tiroid stimulan hormon, VKİ; vücut kitle indeksi.

İstatistiksel analizde parametrik dağılan değerlerin sonuçları ortalama ( $\pm$ SD), nonparametrik dağılan değerlerin sonuçları ortanca (minimum- maksimum) şeklinde verilmiştir.

Hastalar tedavi süreleri açısından değerlendirildiklerinde, NSAİD tedavisine yanıt veren hastaların ortanca tedavi süreleri 35 gün (8-48 gün) olarak belirlenmiştir. NSAİD ile tedavi edilen 26 hastadan 22'sinin 3 haftadan uzun süre tedavi aldığı görülmüştür. 3 haftadan kısa süre tedavi alan 4 hastanın ise gastrointestinal sistem yan etkisi nedeni ile ilacı erken kestiği görülmüştür. NSAİD tedavisine yanıt

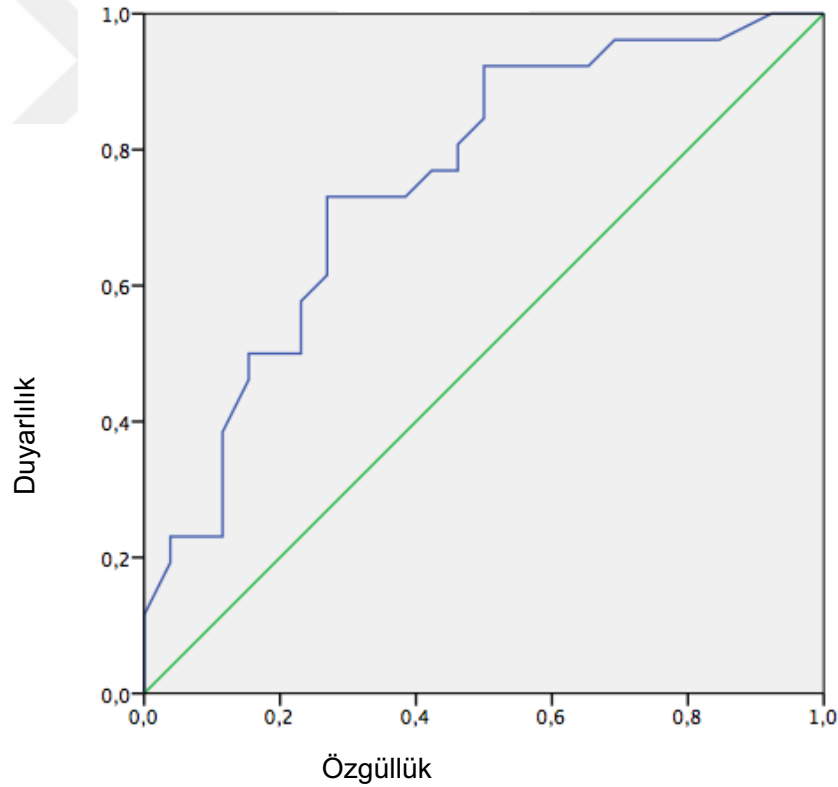
vermeyen 37 hastanın tedavisinin ise steroid tedavisi olarak değiştirildiği gözlenmiştir.

NSAİD yanıtızlığını belirleyen faktörlerin analizi ve yanıtızlığı predikte etmede yararlanılabilecek ROC eğrisi sırası ile Çizelge 7 ve Şekil 2’de gösterilmiştir. Buna göre beyaz küre değerlerinin NSAİD yanıtızlığını predikte etmede kullanılabileceği ve NSAİD yanıtızlığını predikte etmede kullanılabilecek sınır değerinin, %73 özgüllük ve %74 duyarlılıkla 8.3 (10<sup>3</sup>/uL) olduğu bulunmuştur. (Çizelge 7, Şekil 2).

**Çizelge 7.** NSAİD yanıtızlığını belirleyen faktörler lojistik regresyon analizi

|                  | $\beta$ | p            | OR    | %CI        |
|------------------|---------|--------------|-------|------------|
| Ağrı ölçeği tanı | 0,208   | 0.117        | 1.23  | 0.95-1.59  |
| CRP tanı         | 0.004   | 0.643        | 1.00  | 0.99-1.02  |
| Beyaz küre tanı  | 0.479   | <b>0.011</b> | 1.61  | 1.11-2.33  |
| sT4 tanı         | 0.188   | 0.588        | 1.207 | 0.611-2.39 |

CRP; C-reaktif protein, OR; “odds ratio”, sT4; serbest T4.



**Şekil 2.** NSAİD yanıtızlığını predikte etmede beyaz küre ROC eğrisi

#### 4.3. NSAİD Tedavisine Yanıt Veren Hastaların 1. Hafta Takiplerindeki Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

NSAİD tedavisinden fayda gören hastaların tanı ve takip dönemindeki ağrı ve biyokimyasal değerleri Çizelge 8'de özetlenmiştir. NSAİD tedavisinden yarar gören hastaların kontrol ağrı düzeyleri, CRP, tiroglobulin, beyaz küre, sT3, sT4 ve ESH değerleri başvuru değerleri ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük bulunmuştur.

**Çizelge 8.** NSAİD tedavisine yanıt veren hastaların tedavi yanıtlarının karşılaştırılması

|                                  | Tanı              | NSAİD sonrası kontrol | P                 |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| Ağrı ölçeği                      | 6.5 (0-10)        | 1 (0-7)               | <b>p&lt;0.001</b> |
| CRP (mg/L)                       | 51.7 (8.1-239.4)  | 16.15 (1.5-95.8)      | <b>p&lt;0.001</b> |
| ESH (mm/saat)                    | 59.27 (27.90)     | 46.1 (23.51)          | <b>0.027</b>      |
| Beyaz küre (10 <sup>3</sup> /uL) | 7.43 (1.77)       | 6.83 (1.50)           | 0.086             |
| TSH (mIU/L)                      | 0.00 (0-1.06)     | 0.00 (0-1.89)         | 0.532             |
| sT4 (ng/dL)                      | 2.44 (1.14)       | 1.85 (1.04)           | <b>0.024</b>      |
| sT3 (ng/dL)                      | 4.60 (3.19-15.93) | 3.96 (2.60-8.33)      | <b>0.033</b>      |
| Tg (ng/dL)                       | 147.5 (7.3-1084)  | 66 (5.3-948)          | <b>0.014</b>      |

CRP; C-reaktif protein, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, NSAİD, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç, sT3; serbest T3, sT4; serbest T4, Tg; tiroglobulin, TSH; tiroid stimulan hormon.

İstatistiksel analizde parametrik dağılan değerlerin sonuçları ortalama ( $\pm$ SD), nonparametrik dağılan değerlerin sonuçları ortanca (minimum- maksimum) şeklinde verilmiştir.

#### 4.4. Steroid Alan Hasta Gruplarında 0.5 mg/kg ve 15 mg Steroid Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması

Her iki grup da yaş, ağrı ölçeği değeri, tedavi başlangıcındaki ESH değeri, beyaz küre sT4 ve Tg değerleri bakımından benzer özelliklere sahip olmakla birlikte, tedavi başlangıcındaki CRP değeri; 0.5 mg/kg steroid alan hasta grubunda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p = 0.044$ , Çizelge 9). Kiloya yaklaşık 0.5 mg/gün steroid dozu ile tedaviye başlanan hasta grubunun ortalama başlangıç steroid dozu 33.92 ( $\pm 7,18$ ) mg olarak hesaplanmıştır.

Steroid tedavisi alan hastaların %84.4'ünde CRP değeri steroid tedavisinin 1. haftasında normale gelmiş olup, 5 hastada (%13,5) CRP değeri normale gelmemekle birlikte, başlangıç değerine göre önemli ölçüde düşmüştür. CRP değeri düşen ancak normale gelmeyen 5 hastadan 4'ü 15 mg steroid tedavisi verilen grupta yer almaktadır.

Kiloya göre steroid tedavisi uygulanan hastaların ve 15 mg steroid tedavisi alan hastaların ortanca tedavi süreleri sırası ile 48 (42-126) gün ve 42 (42-59) gün olarak belirlenmiş olup, kiloya göre steroid tedavisi alan hasta grubunun tedavi süresinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ , Çizelge 9).

**Çizelge 9.** Steroid tedavisi başlanan hastaların özellikleri ve tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerleri

|                          | 0.5 mg/kg steroid alan hastalar | 15 mg steroid alan hastalar | p                 |
|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Yaş (yıl)                | 44,56 (11,67)                   | 43,58 (10,69)               | 0.792             |
| Ağrı ölçeği              | 9 (1-10)                        | 7 (0-10)                    | 0.549             |
| CRP (mg/L)               | 105.3 (21.5-191)                | 54 (20.5-194)               | <b>0,044</b>      |
| ESH (mm/saat)            | 68 (26,62)                      | 63.12 (21,41)               | 0,555             |
| Beyaz küre ( $10^3/uL$ ) | 8,69 (2,15)                     | 8,74 (2,24)                 | 0,946             |
| TSH (mIU/L)              | 0 (0-0.04)                      | 0 (0-2)                     | 0.760             |
| sT4 (ng/dL)              | 3,26 (1,20)                     | 2,57 (1,39)                 | 0.127             |
| Tg (ng/mL)               | 153 (17-1061)                   | 55.90(1.2-1011)             | 0,740             |
| Tedavi süresi (gün)      | 48 (42-126)                     | 42 (42-59)                  | <b>p&lt;0.001</b> |

CRP; C-reaktif protein, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı sT3; serbest T3, sT4; serbest T4, Tg; tiroglobulin, TSH; tiroid stimulan hormon.

İstatistiksel analizde parametrik dağılan değerlerin sonuçları ortalama ( $\pm$ SD), parametrik dağılmayan değerlerin sonuçları ortanca (minimum- maksimum) şeklinde verilmiştir.

Steroid verilen gruplar tedavi yanıtları açısından değerlendirildiklerinde ise, her iki grupta da tedavi sonrası 1. hafta kontrol ağrı düzeylerinde ve CRP, ESH, Tg, sT4 ve sT3 değerlerinde belirgin düşüş gözlenmiş, beyaz küre değerlerinde ise belirgin artış saptanmıştır (Çizelge 10).



**Çizelge 10.** Steroid tedavi gruplarının tedavi yanıtı açısından karşılaştırılması

|                                   | Steroid tedavisine başlamadan önce | Steroid sonrası 1. hafta | p                 |
|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------------|
| <b>Grup 2 (0.5 mg/kg steroid)</b> |                                    |                          |                   |
| Ağrı ölçeği                       | 9 (1-10)                           | 0 (0-3)                  | <b>p&lt;0.001</b> |
| CRP (mg/L)                        | 105.3 (21.5-191)                   | 1.7 (0.6-12.2)           | <b>p&lt;0.001</b> |
| ESH (mm/saat)                     | 63.12 (21.41)                      | 28.65 (21.15)            | <b>p&lt;0.001</b> |
| Beyaz küre (10 <sup>3</sup> /uL)  | 8.68 (2.15)                        | 12.9 (2.45)              | <b>p&lt;0.001</b> |
| TSH (mIU/L)                       | 0 (0-0.4)                          | 0 (0-0.13)               | 0.324             |
| sT4 (ng/dL)                       | 3.26 (1.20)                        | 2.29 (1.16)              | <b>0.001</b>      |
| sT3 (ng/dL)                       | 6 (3.90-10.45)                     | 3.82 (2.40-6.64)         | <b>p&lt;0.001</b> |
| Tg (ng/mL)                        | 153 (17-1061)                      | 9.24 (1-103)             | <b>P&lt;0.001</b> |
| <b>Grup 3 (15 mg steroid)</b>     |                                    |                          |                   |
| Ağrı ölçeği                       | 7 (0-10)                           | 0 (0-5)                  | <b>0.001</b>      |
| CRP (mg/L)                        | 54 (20.5-194)                      | 2.4 (0.7-78)             | <b>0.001</b>      |
| ESH (mm/saat)                     | 68 (26.61)                         | 38.4 (23.17)             | <b>p&lt;0.001</b> |
| Beyaz küre (10 <sup>3</sup> /uL)  | 8.74 (2.24)                        | 10.68 (3.51)             | <b>0.001</b>      |
| TSH(mIU/L)                        | 0 (0-2)                            | 0 (0-18)                 | 0.345             |
| sT4 (ng/dL)                       | 2.57 (1.39)                        | 1.42 (0.92)              | <b>0.001</b>      |
| sT3 (ng/dL)                       | 4.88 (3.22-12.09)                  | 3.41 (2.12-8.12)         | <b>0.002</b>      |
| Tg (ng/mL)                        | 55.90 (1.2-1011)                   | 22.65 (0-516)            | <b>0.028</b>      |

CRP; C-reaktif protein, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, sT3; serbest T3, sT4; serbest T4, Tg; tiroglobulin, TSH; tiroid stimulan hormon, İstatistiksel analizde parametrik dağılan değerlerin sonuçları ortalama (±SD), parametrik dağılmayan değerlerin sonuçları ortanca (minimum- maksimum) şeklinde verilmiştir.

#### **4.5. Çalışma Gruplarının Hipotiroidi Gelişimi ve Kalıcı Hipotiroidi Açısından Değerlendirilmesi**

Hastaların 6. hafta TSH değerleri irdelendiğinde, toplam 12 hastanın (%19) TSH değeri ≥10 olarak saptanmıştır. Altıncı ay TSH değerleri incelendiğinde ise; 11 hastada bu değerinin yüksek olduğu ya da levotiroksin replasman gereksiniminin halen devam ettiği görülmüştür. Hipotiroidi saptanan hastalardan birinin başvuru anında da otoimmün tiroid hastalığı nedeniyle levotiroksin replasmanı aldığı bilinmekte olup, bu hastada ötiroidiyi sağlamak için levotiroksin dozunun artırılmasına gereksinim duyulmuştur. Önceden levotiroksin replasmanı alan hasta dışında toplamda 10 hastada kalıcı hipotiroidi geliştiği görülmüş ve çalışmamızda hipotiroidi sıklığı 6. ay verilerine göre %16.13 olarak bulunmuştur. Subakut tiroidit sonrası hipotiroidi gelişen 10 hasta subakut tiroidit tedavi seçimi açısından değerlendirildiğinde ise, 3 hastanın (%30) 15 mg steroid tedavisi aldığı, 7 hastanın ise (%70) NSAİD tedavi grubunda olduğu görülmüş, 0.5 mg/kg steroid alan grupta hipotiroidi saptanmamıştır.

Hipotiroidi gelişen ve gelişmeyen hastalar tiroid hacimleri açısından değerlendirildiklerinde ise, hipotiroidi gelişen hastaların 6. ay tiroid hacimlerinin gelişmeyenlere göre belirgin düzeyde düşük olduğu görülmüştür (p 0.004, Çizelge 11).

**Çizelge 11.** Altıncı ayda hipotiroidi gelişen ve gelişmeyen hastaların tanı ve takip tiroid hacimleri açısından değerlendirilmesi

| Tiroid hacimleri (cm <sup>3</sup> ) | Hipotiroidi olmayan hastalar | Hipotiroidi olan hastalar | p            |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------|
| Tanı                                | 19.36 (9.47- 57.40)          | 19.77 (12.82- 28.90)      | 0.841        |
| 6. hafta                            | 13.13 (4.32- 32.79)          | 11.46 (4.44- 21.99)       | 0.255        |
| 3.ay                                | 10.95 (3.97- 25.79)          | 7.98 (2.11-13.65)         | 0.064        |
| 6. ay                               | 9.87 (4-29.73)               | 4.70 (1.48-11.34)         | <b>0.004</b> |

Kalıcı hipotiroidi gelişimini predikte eden faktörler değerlendirildiğinde hipotiroidi olan hastalarda semptom süresinin uzun olduğu ve tedavi olarak NSAİD kullanımının hipotiroidi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Altıncı ayda hipotiroidi gelişimi ile ilişkili faktörlere ait regresyon analizi verileri Çizelge 12’de özetlenmiştir.

**Çizelge 12.** Altıncı ayda hipotiroidi gelişimi ile ilişkili faktörler

|                 | $\beta$ | p            | OR    | %CI          |
|-----------------|---------|--------------|-------|--------------|
| NSAİD kullanımı | 2,175   | <b>0.033</b> | 8.77  | 1.20- 6.67   |
| Yaş             | 0.015   | 0.721        | 1.015 | 0.934- 1.104 |
| Semptom süresi  | 0.035   | <b>0.048</b> | 1.03  | 1-1.07       |
| Anti-TPO        | 0.001   | 0.281        | 1     | 0.99-1       |
| Tg tanı         | 0       | 0.924        | 1     | 0.99-1.00    |

CRP; C-reaktif protein, NSAİD; steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç, sT4; serbest T4.

#### 4.6. Çalışma Gruplarının Relaps ve Nüks Yönünden Karşılaştırılması

Altmış üç hastanın değerlendirildiği bu çalışmada toplam 3 hastada relaps, 1 hastada erken nüks görülmüştür. Relaps ve nüks görülen hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri Çizelge 13’te özetlenmiştir. Çalışmamızda relaps oranı %4.8, erken nüks oranı ise %1.6 olarak hesaplanmıştır. Kiloya 0.5 mg steroid alan hastalardaki relaps oranı %8.1, erken nüks oranı ise %2.7 saptanmıştır. Relaps ve nüks saptanan hastaların tümü 0.5 mg/kg steroid tedavisi önerilen gruptaki hastalardan olup, 15 mg steroid alan hastalarda ise relaps ya da nüks görülmemiştir. Steroid dozunun 15 mg olarak önerildiği bir hastaya ise; 1. hafta kontrolünde semptomlarda düzelme olmaması üzerine 20 mg/gün prednizolon önerilmiş ve takipte haftalık 5 mg doz azaltımı yapılmıştır. Çalışmamızda sadece 1 hastada erken nüks gözlenmiş ve bu durum steroid tedavisi kesilmesinden 3 ay

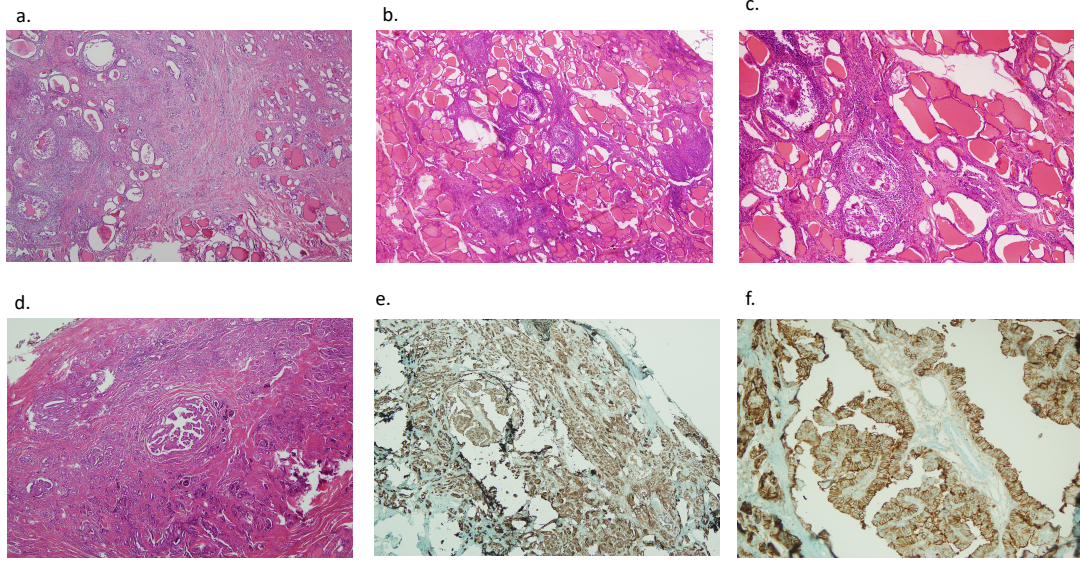
sonra gerçekleşmiştir. Bu hastaya nüks sonrası 6 haftalık NSAİD tedavisi verilmiş ve iyileşme gözlenmiştir.

Relaps saptanan iki hastada, steroid dozu azaltıldığında şikayetlerin tekrar başladığı görölmüş ve hastanın şikayetlerinin olmadığı bir önceki doza geçilerek, doz daha yavaş azaltılmış ve hastaların birinde toplamda 122 gün, diğesinde ise 112 gün steroid aldıktan sonra iyileşme gözlenmiştir. Relaps gözlenen bir diğeri hastada ise takipte 126'ncı günde de steroid uygulaması durdurulamamış, steroid bağımlılığı gelişmiş ve izlemelerde steroid ilişkili yan etkilerin de görülmesi nedeniyle hastaya bilateral total tiroidektomi önerilmiştir. Total tiroidektomi patolojisinde ise, granümatöz tiroidit, sol lob ve isthumsta sırası ile 3 mm ve 8 mm olmak üzere klasik tür papiller mikrokarsinom saptanmıştır. Hastanın patoloji görüntüleri Şekil 3'te gösterilmiştir.

**Çizelge 13.** Relaps ve erken nüks görülen hastaların özellikleri, tanı ve takip ağrı ve CRP değerleri

|                                 | <b>Nüks 1</b>                                 | <b>Relaps 1</b>                 | <b>Relaps 2</b>                                       | <b>Relaps 3</b>                |
|---------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Yaş (y)                         | 38                                            | 49                              | 36                                                    | 50                             |
| Cinsiyet                        | K                                             | K                               | K                                                     | E                              |
| Kilo (kg)                       | 59                                            | 69                              | 72                                                    | 73                             |
| Semptom süresi (gün)            | 30                                            | 60                              | 35                                                    | 15                             |
| Önceki tedavi öyküsü            | Antibiyotik, NSAİD, ATİ                       | Antibiyotik, NSAİD              | Antibiyotik, NSAİD                                    | Yok                            |
| Tiroid hacmi (cm <sup>3</sup> ) | 16.44                                         | 18.5                            | 18.02                                                 | 28.01                          |
| Başlangıç Steroid dozu (mg)     | 30                                            | 35                              | 35                                                    | 35                             |
| Relaps/nüks zamanı              | 3. ay                                         | Steroid doz azaltımında relaps  | Steroid doz azaltımında relaps                        | Steroid doz azaltımında relaps |
| Tedavi süresi                   | 7 gün NSAİD<br>42 gün steroid<br>42 gün NSAİD | 10 gün NSAİD<br>122 gün steroid | 10 gün NSAİD<br>126 gün steroid<br>Total tiroidektomi | 7 gün NSAİD<br>112 gün steroid |
| <b>Steroid öncesi</b>           |                                               |                                 |                                                       |                                |
| Ağrı                            | 5                                             | 10                              | 9                                                     | 5                              |
| CRP (mg/L)                      | 153                                           | 41                              | 21.5                                                  | 191                            |
| <b>Steroid sonrası 1. hafta</b> |                                               |                                 |                                                       |                                |
| Ağrı                            | 0                                             | 0                               | 0                                                     | 0                              |
| CRP 1. hafta steroid            | 5.6                                           | 1.2                             | 0.6                                                   | 4.4                            |
| <b>6. hafta kontrol</b>         |                                               |                                 |                                                       |                                |
| Ağrı                            | 0                                             | 1                               | 8                                                     | 2                              |
| CRP 6. hafta (mg/L)             | 1.4                                           | 35                              | 55.4                                                  | 11.8                           |
| <b>3. ay kontrol</b>            |                                               |                                 |                                                       |                                |
| Ağrı                            | 10                                            | 0                               | 8                                                     | 4                              |
| CRP 3. ay (mg/L)                | 30.9                                          | 0.5                             | 32                                                    | 0.8                            |
| <b>6. ay kontrol</b>            |                                               |                                 |                                                       |                                |
| Ağrı                            | 0                                             | 0                               | 0                                                     | 0                              |
| CRP 6. ay (mg/L)                | 0.9                                           | 0.7                             | 3.4                                                   | 1.5                            |

ATİ; Anti-tiroid ilaç, CRP; C-reaktif protein, NSAİD; steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç, y; yıl.



**a, b, c.** Follikülleri saran granülomlar ve kolloid fagosite etmiş dev hücrelerin görüldüğü subakut granümatöz tiroidit ile uyumlu bulgular, **d.** İsthmusta 8 mm papiller mikrokarsinom, klasik varyant, **e, f.** İsthmusta HBME-1 pozitif papiller mikrokarsinom

**Şekil 3.** Total tiroidektomi uygulanan hastanın patoloji görüntüleri

#### **4.7. Çalışma Gruplarının Tiroid Nodülü Özellikleri ve Tiroid Malignitesi Açısından Değerlendirilmesi**

Tanı sırasında yapılan USG’de toplam 14 hastada nodül saptanmışken, 6. ay kontrollerinde nodül saptanan hasta sayısı 21 olarak bulunmuştur. Tanı sırasında yapılan USG’de nodüller alandan bahsedilen bir hastanın 6. ay USG’sinde nodüle rastlanmamış olup, diğer 13 hastanın ise kontrol USG’lerinde nodül izlenmiştir. Takip USG’lerinde kuşkulu görünüm saptanan tiroid nodüllerinden Amerikan Tiroid Birliği’nce geliştirilen TI-RADS (“Thyroid Imaging, Reporting and Data System”) kriterleri doğrultusunda TI-RADS değeri 4 ve üzeri olan hastalara tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi işlemi yapılmıştır [60]. Toplam 9 hastanın 6. ay USG değerlendirmesinde kuşkulu nodül saptanmış ve bu hastalara tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulamıştır. Ayrıca 2 hastaya subakut tiroidit tanısı döneminde başka merkezlerde biyopsi yapıldığı görülmüştür. Bu hastalardan birinin 6. ay ultrasonografisinde nodül saptanmazken, diğer hastada tiroid nodülü belirlenmiştir. Başka merkezlerde tanı döneminde biyopsi uygulanan 2 hastanın ve tarafımızca biyopsi uygulanan hastalardan 6’sının olmak üzere toplam 8 hastanın (%72.73) biyopsi sonucu benign sitolojik bulgular olarak saptanmıştır. Biyopsi sonucu önemi belirsiz atipi olarak saptanan 2 (%18.18) hastanın biyopsisi takip eden 3-6 ay içinde tekrarlanmış ve sonuç benign sitolojik bulgular olarak gelmiştir.

Bir hastanın ise (%9.09) tiroid bezi sol lobundaki 7x7,5x8 mm'lik düzgün konturlu, hipoekoik halolu, milimetrik ekojeniteler içeren hipoekoik nodülünden yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu tiroid papiller karsinom yönünden kuşkulu sitolojik bulgular olarak gelmiş ve USG değerlendirmesinde başka nodül ya da lenf nodu saptanmayan hastaya sol lobektomi uygulanmıştır. Hastanın lobektomi sonucu, sol lobda 7 mm'lik klasik tür papiller mikrokarsinom ile uyumlu bulunmuştur. Bir hastaya ise, nüks nedeni ile biyopsi yapılmadan total tiroidektomi yapılmış ve sonucu multifokal milimetrik papiller mikrokarsinom olarak rapor edilmiştir.

Sonuç olarak nüks nedeni ile total tiroidektomi yapılan bir hastada multifokal papiller mikrokarsinom ve bir hastada tek odakta papiller mikrokarsinom olmak üzere toplam iki hastada tiroid malignitesi saptanmıştır (Şekil 3). Çalışmamızda tiroid malignitesi oranı %3.17 olarak belirlenmiştir. Düşük dereceli malignite saptanan hastalar radyoaktif iyot tedavisi almadan, boyun USG ve Tg ve Anti-Tg sonuçları ile takip edilmektedir.

#### **4.8. Çalışma Gruplarının Ultrasonografi Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi**

Hastaların tanı sırasındaki USG özellikleri değerlendirildiğinde; 54 hastada (%85.7) bilateral diffüz tutulum, 5 hastada (%7.9) unilateral diffüz tutulum, 1 hastada (%1.6) bilateral fokal tutulum ve 3 hastada (%4.8) unilateral fokal tutulum saptanmıştır. Üçüncü ay USG değerlendirmesinde 21 hastanın (%33) görüntüsünün tamamen normal olduğu görülürken, 6. ayda tiroid görüntüsü normal olan hasta sayısı 33 (%52.4) olarak belirlenmiştir. Altıncı ay USG'de 18 hastanın (%28.6) bilateral heterojen görünüme sahip olduğu, 1 hastanın (%1.6) bilateral fokal tiroidit alanlarının olduğu ve 2 hastada (%3.2) ise multinodüler guatr olduğu gözlenmiştir. Dokuz hastanın (%14.3) ise 6. ay USG tetkiki yapılamamıştır.

Hastalar tiroid hacimleri açısından değerlendirildiklerinde ise; hastaların tanı sırasındaki ortalama tiroid hacimleri  $19.5 \text{ cm}^3$  (9.53-57.76), 6. ay kontrol tiroid hacimleri ise  $8.9 \text{ cm}^3$  (1.48-29.73) olarak saptanmış ve kontrol tiroid hacimleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Hastaların tanı ve takip dönemlerindeki tiroid hacimleri Çizelge 14'te özetlenmiştir.

**Çizelge 14.** Hastaların tanı ve takip tiroid hacimleri

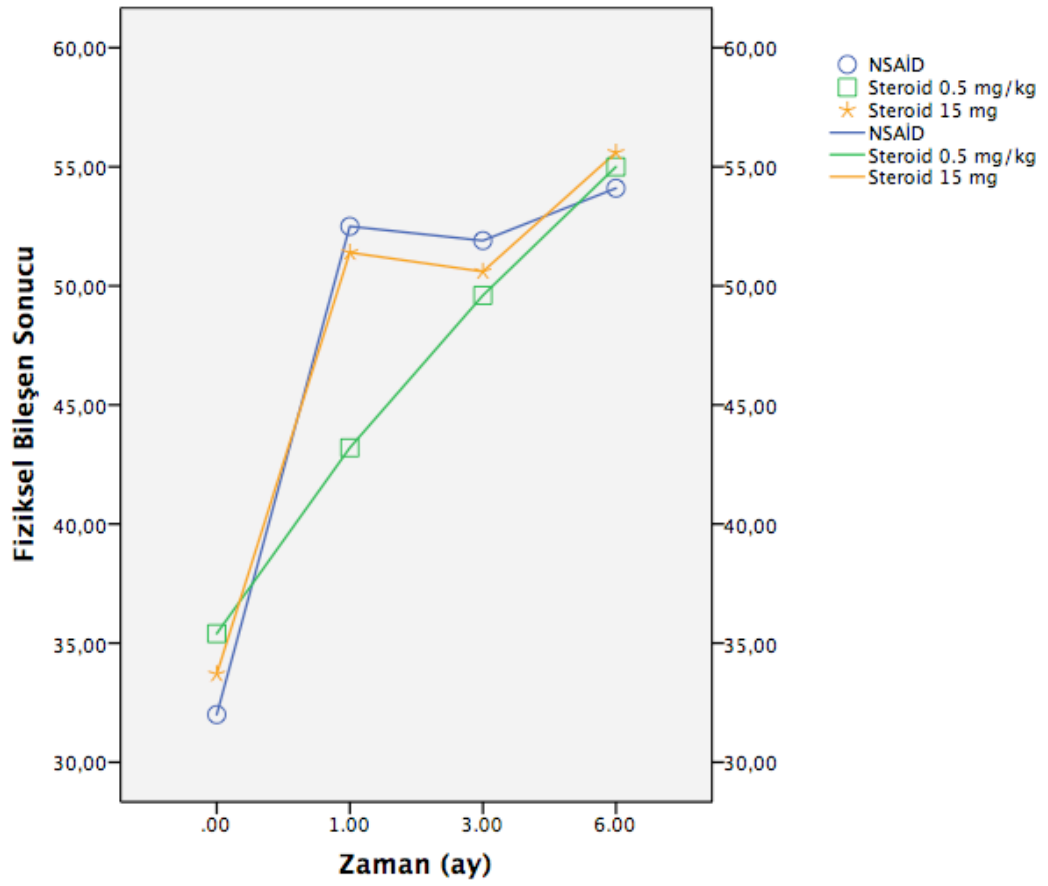
|          | <b>Tiroid hacmi (cm<sup>3</sup>)</b> |
|----------|--------------------------------------|
| Tanı     | 19.5 (9.53-57.76)                    |
| 6. hafta | 12.87 (4.32-32.79)                   |
| 3. ay    | 10.3 (2.11-25.79)                    |
| 6. ay    | 8.9 (1.48-29.73)                     |

#### **4.9. Çalışma Gruplarının Yaşam Kalitesi Yönünden Değerlendirilmesi**

Hastaların yaşam kalitesini değerlendirme amaçlı kullanılan tanı ve takip KF-36 sonuçları ve özet değerleri Çizelge 15'te özetlenmiştir. Hastaların yaşam kalitesi değerlerinde takip sürecinde belirgin iyileşme gözlenmiştir. Uygulanan tüm tedavilerde hastaların yaşam kalitelerinde belirgin olarak iyileşme gözlenmiştir. Hastaların tedavi seçimlerine göre KF-36 fiziksel ve mental bileşen özet parametrelerinin iyileşme eğrileri Şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir. Ayrıca hastaların tanı ve takipte elde edilen KF-36 fiziksel ve mental bileşen değerlerinin gruplar içinde karşılaştırılması Çizelge 16'da özetlenmiştir.

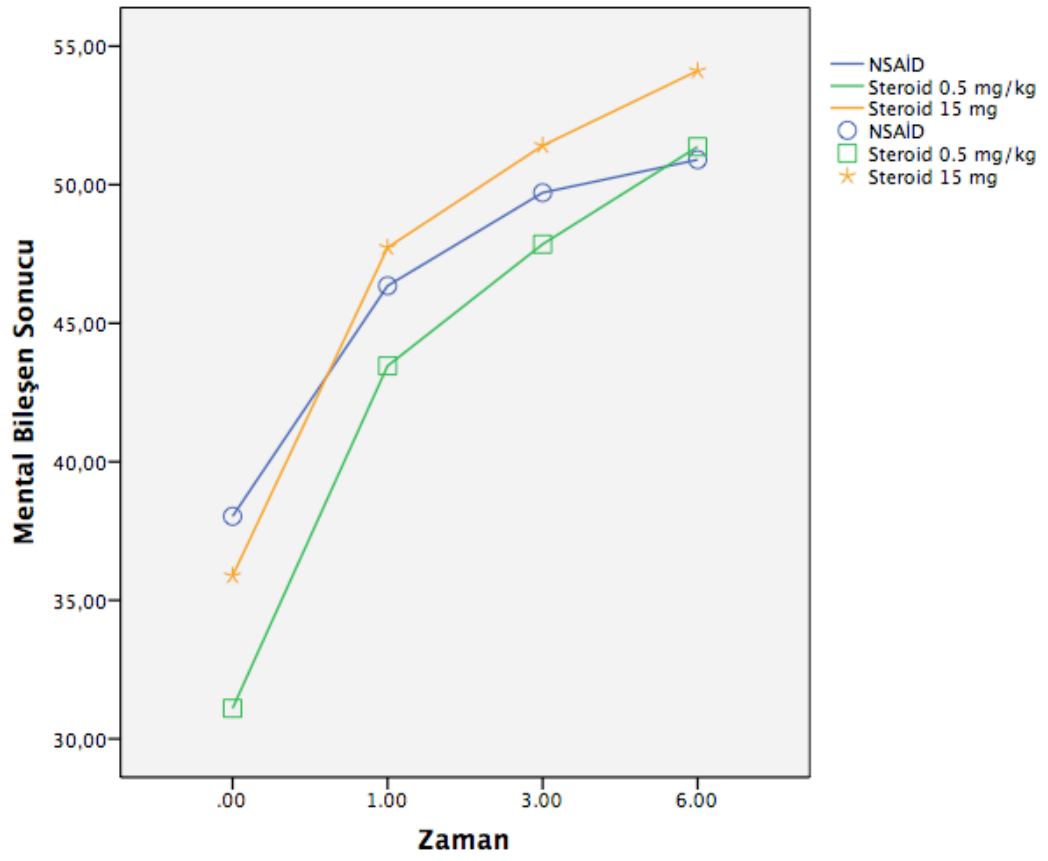
**Çizelge 15.** Hastaların tanı ve takipte elde edilen ortalama KF-36 değerleri

|                            | <b>Tanı-Başlangıç<br/>(min-maks)</b> | <b>6. hafta<br/>(min-maks)</b> | <b>3. ay<br/>(min-maks)</b> | <b>6. ay<br/>(min-maks)</b> |
|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Fiziksel fonksiyon         | 50 (0-100)                           | 62.5 (0-100)                   | 80.6 (0-100)                | 95 (45-100)                 |
| Sosyal fonksiyon           | 50 (0-100)                           | 75 (25-100)                    | 75 (0-100)                  | 87.5 (12.5-100)             |
| Fiziksel rol kısıtlamaları | 0 (0-100)                            | 62.5 (0-100)                   | 100 (0-100)                 | 100 (0-100)                 |
| Duygusal rol kısıtlamaları | 0 (0-100)                            | 66.7 (0-100)                   | 100 (0-100)                 | 100 (0-100)                 |
| Mental sağlık              | 52 (4-100)                           | 68 (20-100)                    | 74 (0-100)                  | 76(16-100)                  |
| Enerji                     | 30 (0-95)                            | 62.5 (0-100)                   | 70 (0-100)                  | 75 (10-100)                 |
| Ağrı                       | 22 (0-100)                           | 77 (21-100)                    | 100 (10-100)                | 100 (22-100)                |
| Genel sağlık               | 47 (0-97)                            | 66 (25-100)                    | 67 (15-100)                 | 72 (25-100)                 |
| Fiziksel bileşen özeti     | 33.4 (19,9-57.9)                     | 47,5 (24.4-59.3)               | 50.4 (23.3-60.3)            | 54.8 (34.8-61.5)            |
| Mental bileşen özeti       | 35,9 (17-69.5)                       | 45.8 (22.62.6)                 | 49.4 (16.8-63.7)            | 51.7 (19.1-62.2)            |



**Şekil 4.** Tedavi seçimlerine göre KF-36 fiziksel bileşen özeti sonuç (ortanca)- zaman eğrisi





**Şekil 5.** Tedavi seçimlerine göre KF-36 mental bileşen özeti sonuç (ortanca)- zaman eğrisi

**Çizelge 16.** Hastaların tanı ve takipte elde edilen KF-36 fiziksel ve mental bileşen değerlerinin gruplar içinde karşılaştırılması

| KF36                          | NSAİD                                                      | 0.5mg/kg                                                   | 15 mg steroid                                                      |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Fiziksel bileşen özeti</b> |                                                            |                                                            |                                                                    |
| Tanı                          | 32.1 (23.2-57.9)<br>‡vs 6. hafta<br>‡vs 3. ay<br>‡vs 6. ay | 35.4 (20.7-56.2)<br>‡vs 6. hafta<br>‡vs 3. ay<br>‡vs 6. ay | 33.6 (19.9-52)<br>‡vs 6. hafta<br>‡vs 3. ay<br>‡vs 6. ay           |
| 6. hafta                      | 52.5 (24.4-58.7)                                           | 43.2 (27.8-57.6)                                           | 51.3 (36.8-59.2)                                                   |
| 3. ay                         | 51.9 (23.3-60.3)                                           | 49.6 (33.8-59)                                             | 50.6 (36.3-58.7)                                                   |
| 6. ay                         | 54.1 (23.3-60.3)                                           | 55 (35-61.5)                                               | 55.6 (39.9-58.7)                                                   |
| <b>Mental bileşen özeti</b>   |                                                            |                                                            |                                                                    |
| Tanı                          | 38 (17-55.1)<br>‡vs 6. hafta<br>‡vs 3. ay<br>‡vs 6. ay     | 31.1 (19.4-54.9)<br>‡vs 6. hafta<br>‡vs 3. ay<br>‡vs 6. ay | 35.9 (22.1-69.5)<br>p= 0.005 vs 6. hafta<br>‡vs 3. ay<br>‡vs 6. ay |
| 6. hafta                      | 46.3 (22.2-59.4)                                           | 43.5 (29.8-59)                                             | 47.7 (22.3-62.6)                                                   |
| 3. ay                         | 49.7 (16.8-63.7)                                           | 47.8 (20.9-56.7)                                           | 51.4 (35.8-62.1)                                                   |
| 6. ay                         | 50.9 (28.2-62.2)                                           | 51.4 (19.1-60.5)                                           | 54.1 (26.6-62.1)                                                   |

Her bir gruptaki hastaların tanı KF-36 özet değerleri ile takip değerleri Wilcoxon işaretli sıra testi istatistiksel yöntemi ile karşılaştırılmıştır.

‡p < 0.05; ‡p < 0.001

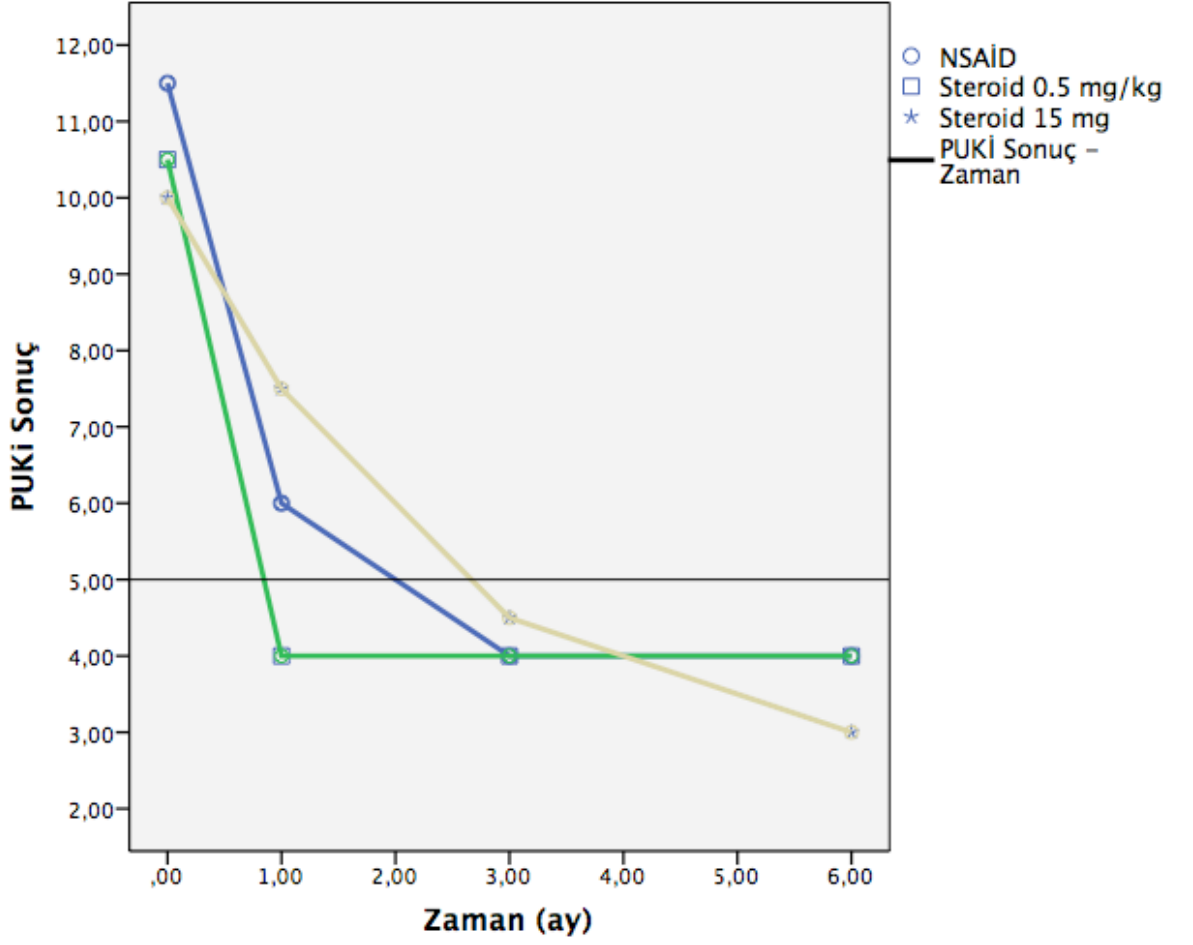
#### 4.10. Çalışma Gruplarının Uyku Kalitesi Yönünden Değerlendirilmesi

Hastaların tanı ve takip PUKİ değerleri Çizelge 17’de özetlenmiştir. Tanı sırasındaki PUKİ değerleri irdelendiğinde; 54 hastanın (%85.7) uyku kalitesi kötü (PUKİ>5) ve 9 hastanın (%14.3) uyku kalitesi iyi olarak (PUKİ≤5) saptanmıştır. Altıncı hafta PUKİ değerleri incelendiğinde ise, uyku kalitesi iyi olan 28 hasta (%44.4), kötü olan ise 32 hasta (%50.8) belirlenmiştir. Üçüncü ay değerlendirmesinde 37 hastanın (%58.7) uyku kalitesi iyi, 17 hastanın (%27) uyku kalitesi kötü olarak saptanmıştır. Altıncı ay değerlendirmesinde ise 38 hastanın uyku kalitesi iyi (%60.3), 17 hastanın uyku kalitesi kötü (%27) olarak belirlenmiştir. Tedavi seçimlerine göre PUKİ sonuç (ortanca)-zaman eğrisi Şekil 6’da gösterilmiştir. Tüm tedavi gruplarında başlangıç uyku kalitesine göre 6. hafta, 3. ay ve 6. ay PUKİ değerlerinde anlamlı düzelme görülmüştür (Çizelge 18). Uyku kalitesindeki iyileşme tedavi grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Çizelge 19).

**Çizelge 17.** Hastaların ortanca tanı ve takipte elde edilen PUKİ değerleri

|          | PUKİ       |
|----------|------------|
| Tanı     | 11 (1- 18) |
| 6. hafta | 6 (1- 15)  |
| 3. ay    | 4 (0- 17)  |
| 6. ay    | 4 (1- 15)  |

PUKİ; Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi



**Şekil 6.** Tedavi seçimlerine göre PUKİ sonuç (ortanca)-zaman eğrisi

**Çizelge 18.** Hastaların tanı ve takipte elde edilen PUKİ değerlerinin gruplar içinde karşılaştırılması

| PUKİ     | NSAİD                                                 | 0.5mg/kg                                              | 15 mg steroid                                       |
|----------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Tanı     | 11.5 (1-18)<br>†vs 6. hafta<br>‡vs 3. ay<br>‡vs 6. ay | 10.5 (4-17)<br>†vs 6. hafta<br>†vs 3. ay<br>‡vs 6. ay | 10 (2-17)<br>†vs 6. hafta<br>†vs 3. ay<br>†vs 6. ay |
| 6. hafta | 6 (1-15)                                              | 5 (2-15)                                              | 7.5 (2-14)                                          |
| 3. ay    | 4 (0-12)                                              | 4 (1-17)                                              | 4.5 (1-12)                                          |
| 6. ay    | 4 (1-14)                                              | 4 (1-15)                                              | 3 (1-9)                                             |

Her bir gruptaki hastaların tanı PUKİ değerleri ile takip değerleri Wilcoxon işaretli sıra testi istatistiksel yöntemi ile karşılaştırılmıştır.

†p < 0.05; ‡p < 0.001

**Çizelge 19.** Uyku kalitesinin iyileşme durumlarının (PUKİ≤5, iyi uyku) tedavi grupları arasındaki karşılaştırılması

|                   | Tanı PUKİ≤5*<br>(n=63), n(%) | 6. hafta PUKİ≤5<br>(n=60), n(%) | 3.ay PUKİ≤5<br>(n=54), n(%) | 6.ay PUKİ≤5<br>(n=55), n(%) |
|-------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| NSAİD             | 4 (%6.3)                     | 11 (%18.3)                      | 16 (%29.6)                  | 16 (%29.1)                  |
| 0.5 mg/kg steroid | 1 (%1.6)                     | 9 (%15)                         | 12 (%22.2)                  | 11 (%20)                    |
| 15 mg steroid     | 4 (%6.3)                     | 8 (% 13.3)                      | 9 (%16.7)                   | 11 (%20)                    |

\*PUKİ≤5 = iyi uyku kalitesi

NSAİD; steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç, PUKİ; Pittsburgh uyku kalitesi indeksi

Hastaların uyku kalitesi iyileşme durumları tedavi grupları arasında çapraz tablo analizi ve Ki-kare testi ile karşılaştırılmış, istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, subakut tiroidit tanısı alan hastalara uygulanan NSAİD ve steroid tedavilerinin (0.5 mg/kg steroid ve 15 mg steroid) kısa ve uzun dönemdeki etkileri belirlenmiş olup; ayrıca, bu tedavilerin ağrı, uyku ve yaşam kalitesiyle olan ilişkileri araştırılarak sonuçları tartışılmıştır.

Çalışmamızda subakut tiroidit tanısı ile izlenen hastaların %65.1'i kadın olup, hastaların yaş ortalaması 45.2'dir. Subakut tiroidit epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar da hastalığın sıklıkla kadınlarda ve 40-50 yaş grubunda görüldüğünü göstermektedir [4, 5, 20, 27, 37]. Çalışmamızda subakut tiroidit, ağırlıklı olarak sonbahar ve ilkbahar mevsimlerinde görülmüş olup, bu hastalığın mevsim özelliklerinin değerlendirildiği diğer çalışmalarla farklılık göstermiştir. İtalya ve Japonya'da yapılan sırası ile 8 yıllık takipte 80 hastanın ve 14 yıllık takipte 98 hastanın değerlendirildiği araştırmalarda subakut tiroidit tanısının sıklıkla yaz aylarında konulduğu belirtilmiş ve bu durum o mevsime özgü viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir [2, 28]. Japonya'da yapılan 852 hastanın değerlendirildiği bir başka 8 yıllık takip çalışmasında ise, subakut tiroiditin en sık yaz aylarında ve sonbaharın erken döneminde görüldüğü belirtilmiştir [37]. Ancak Minnesota (38 yıllık takip, 254 hasta), Hawaii (22 yıllık takip, 269 hasta) ve İsrail'de (6 yıllık takip, 56 hasta) yapılan diğer çalışmalarda hastalığın belirli bir mevsime bağlı olmadığı, tüm mevsimlere rölatif olarak eşit dağıldığı belirtilmiştir [4, 20, 29]. Buna karşın, Minnesota'da yapılan çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel anlamlı olmasa da ilkbahar ve sonbahar aylarında daha fazla vaka görüldüğü bildirilmiştir [4].

Çalışmamızda, hastaların ortalama ağrı düzeyleri 7 olarak saptanmış olup, 1 hasta dışında tüm hastalarda farklı şiddette ağrı sorununun olduğu görülmüştür. Ağrı ile başvuru oranının %98.4 olarak saptandığı çalışmamız, hastaların %96-97'sinde başvuruya neden olan semptomun ağrı olduğunu gösteren diğer çalışmalara benzerlik göstermektedir [4, 27]. Çalışmamızda hastaların %93.7'sinde tirotoksikoz ile uyumlu biyokimyasal bulgular saptanmış olup, tirotoksikozun klinik bulguları ise hastaların %66.7'sinde görülmüştür. Hastaların hemen hemen tamamında tirotoksikozun biyokimyasal bulgularının olduğu ancak tirotoksikoz ile ilişkili semptom sıklığının %62.1 olduğu önceki çalışmalarda da bildirilmiştir [37].

Çalışmamızda yapılan ultrasonografik değerlendirmeler; hastaların tanı sırasındaki tiroid hacimlerinin arttığını göstermiştir. Hastaların ortalama semptom süreleri 30 gün

olarak belirlenmiş ve hastaların %68.3'üne 2 haftadan daha uzun sürede tanı konulduğu görülmüştür. Çalışmamızda tanıdaki gecikme olarak da yorumlanabilecek semptom süresinin uzunluğunun, 6. aydaki hipotiroidi ile de ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hastaların %44'ünün başvuru öncesi antibiyotik kullanım öyküsü ve %28'inin anti-tiroid kullanım öyküsü olduğu bilinmektedir. Bu durum, öncesinde üst solunum yolu bulgularının eşlik ettiğini, tanıya yaklaşık 1 aylık bir gecikme olduğunu ve hastalara hatalı antibiyotik ve anti-tiroid tedavi uygulandığını göstermektedir. Stasiak ve ark. [61] çalışmalarında 64 subakut tiroidit hastasını değerlendirmişler ve bu hastalarda şikayetlerin başlaması ile tanı arasında geçen süreyi ortalama  $39.1 \pm 36.8$  gün (3-180 gün) olarak bulmuşlardır. Bu hastalardan sadece %27'sinde 2 haftadan önce tanı konulabilmiş, kalan %73'ünde ise şikayetten tanıya geçen süre 2 haftadan 6 aya kadar uzamıştır. Ayrıca bizim çalışmamızdaki gereksiz antibiyotik kullanım oranına benzer şekilde %46.7 hastada gereksiz yere antibiyotik önerildiği görülmüştür [61]. Çalışmamızda ayrıca gereksiz anti-tiroid ilaç kullanım oranının da yüksek olduğu belirlenmiştir. Antibiyotik direncinin çok önemli bir sorun olduğu düşünüldüğünde, bu konuda en önemli görev hastaları ilk değerlendiren ve tedaviyi başlatan hekimlere düşmektedir. Bu nedenle, boyun ağrısı ve ateşle gelen hastalarda subakut tiroiditin mutlaka ayırıcı tanıya yer almasına özen gösterilmelidir. Bu hastalara boyun muayenesi yapılmalı, ESH ve CRP değerleri görülmeli, gereksiz olarak antibiyotik ve anti-tiroid tedavi verilmemeli ve hastalar endokrinoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Hastaların tanı sırasında CRP ve ESH değerlerinin arttığı, tiroglobulin değerinin yükseldiği, TSH değerlerinin baskılı olduğu ve hastalarda sT4 ağırlıklı yükseklik olduğu görülmekte olup bu durum literatür verileri ile de uyumludur [20, 23, 37, 40, 41]. CRP tetkikinin tiroid hastalıklarında kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada; bu parametrenin tiroid hastalıklarından sadece subakut tiroidit tanısında yeri olduğu ve kullanımının ESH'ye göre daha avantajlı olduğu vurgulanmıştır [40]. Subakut tiroiditte görülen inflamasyonun, tiroid folliküllerini hasara uğrattığı ve folliküllerdeki tiroglobulinin proteolizini tetikleyerek, Tg, sT4 ve sT3 düzeylerinde artışa neden olduğu bilinmektedir [62]. Wehl ve ark. [23] tarafından da belirtildiği gibi çalışmamızda da sT4 ağırlıklı yükseklik görülmüş olup, bu durum sT3'ün tamamına yakının sT4'ün periferik dönüşümü ile oluşması ile açıklanmıştır. Klinik ve biyokimyasal hipertiroidi ile sonuçlanan bu geçici durumun, yıkım nedeni ile tiroglobulin depolarının tükenmesi ve artmış sT3 ve sT4 değerleri nedeni ile TSH'nin baskılanması ile son bulduğu belirtilmektedir [62]. İnflamasyonun düzelmesi ile

birlikte tiroid follikülleri rejenere olmakta ve tiroid hormon sentez ve salgılanması normale dönmektedir [62]. Çalışmamızda da anti-inflamatuar tedavi sonrasında yarar gören hastaların 1. haftadaki CRP, ESH, sT4, sT3 ve Tg değerlerinde anlamlı düşüş görülmüştür.

Çalışmamızda görüntüleme yöntemi olarak radyoaktif iyot testi ya da teknesyum görüntüleme yerine radyasyon etkisi olmadan daha pratik şekilde uygulanan USG yöntemi tercih edilmiştir. Hastaların tümünde USG'de subakut tiroidit açısından tipik bulgular saptanırken en sık saptanan bulgu, literatüre de benzer şekilde bilateral diffüz tiroidit olmuştur [29]. Takipte, hastaların %33'ünün USG görüntüsünün normale döndüğü görülürken 6. ayda bu oranın %52.4'e ulaştığı belirlenmiştir. Tanı sırasında görülen artmış tiroid hacminin takiplerde azaldığı ve 6. ay kontrolünde normal aralıkta ancak normal popülasyon değerlerine göre alt sınıra yakın olduğu saptanmıştır [49, 58, 59]. Bennedbaek ve ark. [6], 23 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında tanı sırasında ortanca tiroid hacmini 40 cm<sup>3</sup>, 18. ayda ise 13 cm<sup>3</sup> saptamışlardır ve tiroid hacminde %68'lik bir azalma kaydetmişlerdir. Hastaların %60'ında tiroid görünümünde kalıcı anormallik olduğunu saptamışlar, ancak takip ettikleri hastaların hiçbirinde hipotiroidiye rastlamamışlardır [6].

Çalışmamızda, hastaların tümüne öncelikle NSAİD tedavisi uygulandığı görülmüştür. NSAİD tedavisine klinik ve biyokimyasal yanıt veren hastaların tedavisine NSAİD olarak devam edildiği ve NSAİD'den yarar görmeyen hastaların ise steroid ile tedavi edildiği saptanmıştır. NSAİD tedavisine yanıt veren ve vermeyen hasta grupları arasında yaş, semptom süresi, tanı sırasındaki ağrı düzeyi, CRP ve ESH değerleri ile tiroid fonksiyon testleri açısından belirgin farklılık saptanmazken; tanı sırasındaki ağrı düzeyi ve beyaz küre değerleri NSAİD tedavisinden yarar görmeyenlerde belirgin olarak yüksek bulunmuştur. NSAİD yanıtızlığını predikte etmede kullanılabilecek parametreler değerlendirildiğinde ise; beyaz küre değerlerinin kullanılabileceği görülmüş ve eşik değer, %73 özgüllük ve %74 duyarlılıkla 8.3 (10<sup>3</sup>/uL) olarak belirlenmiştir.

Steroid tedavisine geçilmesi gereken hastalar ise, 0.5 mg/kg steroid tedavisi uygulanan ve 15 mg steroid tedavisi uygulanan hastalar olarak iki grupta incelenmiş ve farklı steroid dozlarının tedavi yanıtına ve takip parametrelerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Başlangıç steroid dozu kiloya 0.5 mg/gün olan hasta grubunun ortalama başlangıç steroid dozu 33.92 (± 7.18) mg olarak saptanmıştır. Steroid tedavi grupları arasında da yaş, ağrı ölçeği değeri, tedavi başlangıcındaki ESH

değeri, beyaz küre sT4 ve Tg değerleri bakımından fark olmamakla birlikte; CRP değeri 0.5 mg/kg steroid alan grupta daha yüksek saptanmıştır. Hastayı takip eden hekimlerin daha yüksek CRP değerinde daha yüksek doz steroid başlama eğiliminde oldukları görülmüştür. Steroid tedavisi sonrası 1. hafta kontrolde tüm hastaların CRP düzeylerinde önemli ölçüde düşme sağlandığı görülmüş ve hastaların %84.4'ünde CRP değerinin tamamen normale geldiği belirlenmiştir. CRP değerinde düşüş olan ancak normal CRP değerine ulaşmayan 5 hastadan 4'ünün 15 mg steroid tedavi grubundan olduğu görülmüştür. Ayrıca, 0.5 mg/kg steroid alan hasta grubunun 15 mg/kg steroid alan hasta grubuna göre önemli ölçüde daha uzun süre tedavi aldığı saptanmıştır.

Çalışmamızda, hastalar hipotiroidi gelişimi açısından değerlendirildiğinde, 6. ayda hipotiroidi sıklığının %16.13 olduğu belirlenmiştir. Çalışmalarda, subakut tiroidit sonrası uzun dönem levotiroksin replasman tedavisi gerektiren kalıcı hipotiroidi sıklığı yaklaşık %10-15 oranında olmakla birlikte, bu oranın %26'ya ulaşabildiğini gösteren çalışmalar da vardır [4, 16-18]. Öte yandan, subakut tiroidit tanılı 61 hastanın değerlendirildiği 2 yıllık prospektif takip çalışmasında, hastalarda hipotiroidi gelişimini predikte eden faktörler araştırılmış ve ilk 3 aydaki maksimum TSH değeri (7.83 mIU/L) hipotiroidi gelişimi için prediktör olarak saptanmıştır [63]. Hipotiroidi sıklığının diğer çalışmalara göre daha yüksek saptandığı bu çalışmada birinci yılda kalıcı hipotiroidi oranı %45.8, ikinci yılda kalıcı hipotiroidi oranı ise %32 olarak belirlenmiştir [63]. Çalışmamızda, başvuru öncesi otoimmün tiroid hastalığı nedeni ile levotiroksin kullanım öyküsü olan bir hasta dışında, hipotiroidi gelişen hastaların %30'unun 15 mg steroid tedavisi uygulanan grupta olduğu, %70'inin ise NSAİD grubunda olduğu görülmüştür. Kiloya 0.5 mg/kg steroid alan hasta grubunda ise 6. ayda hipotiroidi gözlenmemiştir. Bir başka deyişle, NSAİD tedavisi uygulanan 7 hastada (%28), steroid tedavisi uygulanan ise 3 hastada (%8.1) kalıcı hipotiroidi gelişmiştir. Çalışmamızda 6. ayda hipotiroidi gelişimi ile ilişkili faktörler değerlendirildiğinde, tanıya kadar geçen semptom süresinin uzun olmasının ve NSAİD tedavisi uygulamasının hipotiroidi gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Uzun dönem takipte hipotiroidi gelişim durumuna tedavi seçiminin etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda ise, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tedavi seçimi ve kalıcı hipotiroidi gelişimi arasında önemli bir ilişki saptanmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra [17, 19, 20], steroid alan hasta grubunda uzun dönem takipte kalıcı hipotiroidi sıklığının daha yüksek olduğunu gösteren [4] ya da steroid alan hastalarda kalıcı hipotiroidinin daha az görüldüğünü gösteren çalışmalar



bilinmektedir [21]. Fatourechı ve ark. [4], 28 yıllık takip sonucunda kalıcı hipotiroidi sıklığını %15 olarak belirlemiş ve steroid tedavisinin kalıcı hipotiroidi gelişimini önlemediğini bildirmişlerdir. Steroid tedavisi verilen grupta daha sık kalıcı hipotiroidi görülmesinin nedenini ise, steroid tedavisi uygulanan grupta NSAİD tedavisi uygulanan gruba göre daha ciddi hastalık olması olarak açıklamışlardır. Altıncı ayda halen ilaç tedavisinin devam ediyor olması kalıcı hipotiroidi tanımlaması için erken olarak yorumlanmış, ilk bir yılda geçici hipotiroidinin sık olduğu, birinci yıldan sonra levotiroksin replasmanının sonlandırılarak hipotiroidinin kalıcı olup olmadığının değerlendirilmesi önerilmiştir [4]. Nishihara ve ark. [21] ise, çalışmalarında steroid alan hasta grubunda kalıcı hipotiroidi görülme sıklığının daha düşük olduğunu bulmuşlar ve tiroid fonksiyon bozukluğu açısından riskli hastalarda tedavi seçiminin steroid tedavisinden yana kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır. Subakut tiroidit sonrası hipotiroidi gelişiminin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, tiroid bezindeki hasarın buna neden olabileceği öngörülmektedir [21]. Steroid tedavisinin, sitokinler tarafından oluşturulan sekonder inflamatuvar yanıtı önleyerek tiroid parankim hasarını azaltabileceği düşünülmekle birlikte, mekanizma netlik kazanmamıştır [21, 47]. Çalışmamızda da NSAİD ile tedavi edilen grupta hipotiroidinin daha sık görülmesi ve yüksek doz steroid alan grupta hipotiroidi görülmemiş olması, yüksek doz steroid ile daha etkin anti-inflamatuvar etki oluşturulması ve tiroid parankim hasarının önlenmesi olarak yorumlanabilirse de bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Ayrıca, çalışmamızda irdelediğimiz 6'ncı ay takip değerleri kalıcı hipotiroidi gelişimi açısından öngöründe bulunmayı sağlamakla birlikte, kalıcı hipotiroidi tanımı için en az bir yıl sonra değerlendirme yapılması oldukça önemlidir. Ayrıca çalışmamızda olduğu gibi, diğer araştırmalarda da hastaların tanı sırasında tiroid hacimlerinin arttığı ve takipte tiroid hacimlerinin azaldığı ve hipotiroidi gelişen hastalarda bu azalmanın daha fazla olduğu da vurgulanmaktadır [17, 63]. Çalışmamızda da 6'ncı aydaki USG hacimleri değerlendirildiğinde, hipotiroidi gelişen hastaların tiroid hacimlerinin, gelişmeyenlere göre, belirgin bir biçimde düşük olduğu görülmüştür.

Bulgularımız, relaps oranının %4.8, erken nüks oranının ise %1.6 olduğunu göstermektedir. Kiloya 0.5 mg steroid alan hastalardaki relaps oranı %8.1, erken nüks oranı ise % 2.7 saptanmıştır. Günlük 15 mg/kg steroid alan hasta grubunda relaps ya da erken nüks görülmemiştir. Bu konuda yapılan birçok çalışmada farklı sonuçların alındığı görülmektedir. Genellikle, subakut tiroiditte relaps sıklığının %10-20 [7, 11, 14], erken nüks sıklığının %10 [4], geç nüks sıklığının ise %1.6-4 [4, 11,

15] oranlarında olduğu gör÷lmektedir. Fatourech ve ark. [4] tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde, erken n÷ks (6-12 ayda gör÷len) sıklığı %10, geç n÷ks (1 yıldan sonra gör÷len) sıklığı ise %4 olarak bildirilmiştir. Buna karşın, Nishihara ve ark. [37] çalışmalarında, bizim bulgularımıza da benzer şekilde nispeten daha dñř÷k olarak, n÷ks sıklığını %1.6 olarak bulmuşlar ve ortalama n÷ks geleişme süresini  $13.6 \pm 5.6$  yıl olarak bildirmişlerdir.

Literatürde steroid tedavi dozları değerlendirildiğinde; prednizolon başlangıç dozunun 25 mg ile 60 mg arasında değiştiği gör÷lmektedir [4, 6-10]. Son yıllarda yapılan alışımlar ise daha dñř÷k steroid dozları ile de iyileşme sağlanabileceğini göstermektedir. Günlük 20 mg prednizolon tedavisi verilerek 4 haftada tedavinin azaltılarak durdurulduğu 122 hastada yapılan bir çalışmada, bu tedavi ile hastaların %94'ünde 2'nci haftada ağrının azaldığı, hastaların %96'sında ESH değerinin 4 haftada normale döndüğü ve n÷ks oranının dñř÷k (%7) olduğu saptanmıştır [12]. Japonya'da gerçekleştirilen steroid dozunun 15 mg/gün prednizolon olarak verildiği bir başka çalışmada ise, 2 haftada bir 5 mg doz azaltımı yapılarak toplam 6 haftalık tedavi uygulanmıştır. Bu tedavi ile 6 haftada hastaların %51.6'sında iyileşme sağlanmış, %27.9'unda ise 7-8 haftalık tedavi sürecine gereksinim duyulmuştur [10]. Hastaların %20'sinde ise tedavi süreci 8 haftadan daha uzun sürmüştür [10]. Bazı araştırmalarda ise, subakut tiroidit n÷ksünün önlenmesinde prednizolon başlangıç dozunun önemli olmadığı, 5 mg/gün prednizolon dozuna geliş süresinin daha önemli olduğu ve bu sürenin 6 haftadan uzun olması gerektiği vurgulanmaktadır [11]. Çalışmamızda ise dñř÷k doz steroid tedavisi ile uygun süre tedavi verildiğinde erken dönemde n÷ks gözlenmemiştir.

Altıncı ay USG tetkikinde kuşkulu nod÷l izlenen ve biyopsi yapılan 9 hastadan 8'inin nod÷lleri benign olarak saptanmış, bir hastanın biyopsi sonucu ise papiller tiroid karsinomu yönünden kuşkulu olarak değerlendirilmiştir. İki hastaya ise, başka merkezlerde subakut tiroidit döneminde yanıtıcı gör÷nüm nedeni ile biyopsi yapılmış ve benign sitolojik bulgular saptanmıştır. Bu hastalardan birinde ultrasonografilerde nod÷l saptanmamış, diğerinin ise ultrasonografilerinde nod÷lün olduğu gör÷lmüştür. Hastaların subakut tiroidit sırasında yapılan USG'lerinde nod÷ller gör÷nüm yanıtıcı olabilmekte ve bu durum gereksiz biyopsi yapılmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle yüksek olasılıklı malignite dñř÷n÷lmediği sürece biyopsi zamanlaması subakut tiroiditin düzeldeği döneme ertelenmelidir. Benbassat ve ark. [20] çalışmalarında, tanı sırasında 35 hastada tiroid nod÷lü saptandığını ve bu hastalardan sadece 12'sinin takip ultrasonografilerinde nod÷lün gör÷ldüğünü

izlendiğini bildirmişlerdir. Bu hastalardan malignite kuşkusu nedeni ile biyopsi yapılanların tümü benign nodüller olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise, tiroid bezindeki nodüler görünümün hastanın şikayetleri düzeldikten sonra da devam edebileceği ve klinik bulgular ve hastanın öyküsü değerlendirilmeden sadece USG'ye bakılarak karar verilirse, gereksiz yere tiroid kanseri ile karıştırılabileceği belirtilmektedir [29]. Çalışmamızda, nüks nedeni ile total tiroidektomi yapılan bir hastada ve biyopsinin kuşkulu olması üzerine lobektomi yapılan bir hastada olmak üzere toplam 2 hastada tiroid malignitesi saptanmıştır. Tüm hastalar değerlendirildiğinde tiroid malignitesi oranı %3.17'dir. Fatourehci ve ark. [4] 160 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında hiçbir hastada tiroid kanseri oluşmadığını bildirmişlerdir. Buna karşın Nishihara ve ark. [25] ise, 10 yıllık takipte 710 subakut tiroidit tanılı hastada papiller tiroid kanseri sıklığını değerlendirdikleri çalışmalarında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde hastaların %3.1'inde papiller tiroid kanseri saptamışlardır. Bu hastaların %30'unda tiroid nodüllerinin tanı sırasındaki USG'de saptanmadığı, takip sırasındaki USG'lerde belirlendikleri görülmüştür. Gül ve ark. [26] ise, 137 subakut tiroidit tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında papiller tiroid kanseri prevalansını %4.4 olarak bulmuşlardır. Subakut tiroidit tanılı hastalarda kuşkulu görünüm saptandığında biyopsi için acele edilmemeli; ancak, tiroid kanserinin gizlenme olasılığı nedeni ile USG takipleri belirli aralıklarla sürdürülmelidir. Şüpheli tüm hastalara subakut tiroidit iyileştikten sonra tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır.

Çalışmamız, subakut tiroiditin hastaların yaşam ve uyku kalitesi üzerine etkilerini irdeleyen ilk araştırmadır. Çalışmamızda, subakut tiroiditin, hastaların yaşam kalitesine ve uyku kalitesine belirgin olumsuz etkilerinin olduğu; takip eden hafta ve aylarda ise hastalarda görülen bu olumsuz etkilerin giderek iyileştiği görülmüştür. Buna karşın, tedavi seçenekleri arasında yaşam ve uyku kalitesine etki bakımından istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde farklı steroid dozları da yaşam ve uyku kalitesi açısından fark yaratmamıştır. Tanı sırasında hastaların %85.7'sinin uyku kalitesi kötü olarak belirlenmiş, 6 haftanın sonunda uyku kalitesinin iyileşmesine karşın, ortanca değer bakımından uyku kalitesinde iyileşme olmadığı belirlenmiştir. Takip eden haftalarda ise uyku kalitesinin giderek düzeldiği görülmüştür.

Çalışmanın kısıtlılığı bakımından, her ne kadar literatürde benzer takip süreli ve benzer hasta sayılı çalışmalar olsa da, takip süresinin kısalığı ve hasta sayısının

sınırlı olması oldukça önemlidir. Tiroid hacimlerinin değerlendirildiği çalışmamızda, hastaların subakut tiroidit tanısı öncesi tiroid USG zelliklerinin bilinmemesi; ayrıca, aynı bölgede yaşayan hastalar olmakla birlikte, iyot alımı ve 24 saatlik idrarda iyot atılımı düzeylerine ilişkin verilerin bulunmaması da bir kısıtlılık nedenidir. Öte yandan, 0.5 mg/kg steroid verilen grubun CRP değerlerinin 15 mg/kg steroid grubuna göre yüksek olması, tedavi seçiminde daha kötü klinik ve biyokimyasal bulgular ile başvurana daha yüksek steroid verilmesi gibi bir yanlılık olduğunu göstermektedir.



## 6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda;

- Subakut tiroidit tanısı ile gelen hastalara tedaviye öncelikle NSAİD uygulamasıyla başlanarak, daha sonra takip sürecinde klinik ve laboratuvar bulgularına göre steroid tedavisine geçilmesinin uygun bir yöntem olduğu,
- NSAİD yanıtıslılığını predikte etmede eşik beyaz küre değeriinin 8.3 ( $10^3/uL$ ) olduğu,
- Düşük doz steroid tedavisi uygun sürede verildiğinde relaps ve erken nüksün oluşmadığı,
- Hipotiroidi gelişme eğilimi olan hastalarda tiroid hacimlerinin daha düşük olduğu ve hipotiroidinin genellikle NSAİD uygulanan hasta grubunda görüldüğü,
- Tiroid malignitesi oranının %3.17 olduğu,
- Subakut tiroiditin yaşam ve uyku kalitesini belirgin ölçüde bozmasına karşın, tedavi sonucunda bu parametrelerin iyileştiğı,
- Uyku ve yaşam kalitesine etki açısından tedavi yöntemleri arasında önemli bir farklılık olmadığı belirlenmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Davies T.F., L.P., Bahn R.S., *Hyperthyroid Disorders*, in *William's Textbook of Endocrinology*, P.K.S. Melmed S, Reed L. P., kronenberg H. M. (edited by), Editor. 2015: Philedelphia. p. 406-408.
2. Martino, E., et al., *High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy*. J Endocrinol Invest, 1987. **10**(3): p. 321-3.
3. Ross, D.S., et al., *2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis*. Thyroid, 2016. **26**(10): p. 1343-1421.
4. Fatourech, V., et al., *Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(5): p. 2100-5.
5. Golden, S.H., et al., *Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(6): p. 1853-78.
6. Bennedbaek, F.N. and L. Hegedus, *The value of ultrasonography in the diagnosis and follow-up of subacute thyroiditis*. Thyroid, 1997. **7**(1): p. 45-50.
7. Mizukoshi, T., et al., *Evaluation of recurrence in 36 subacute thyroiditis patients managed with prednisolone*. Intern Med, 2001. **40**(4): p. 292-5.
8. Topuzovic, N., J. Smoje, and I. Karner, *The therapeutic approach in subacute (de Quervain's) thyroiditis*. J Nucl Med, 1997. **38**(10): p. 1665.
9. Vagenakis, A.G., C.M. Abreau, and L.E. Braverman, *Prevention of recurrence in acute thyroiditis following corticosteroid withdrawal*. J Clin Endocrinol Metab, 1970. **31**(6): p. 705-8.
10. Kubota, S., et al., *Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in Japan*. Thyroid, 2013. **23**(3): p. 269-72.
11. Arao, T., et al., *Prednisolone Dosing Regimen for Treatment of Subacute Thyroiditis*. J UOEH, 2015. **37**(2): p. 103-10.

12. Koirala, K.P. and V. Sharma, *Treatment of Acute Painful Thyroiditis with Low Dose Prednisolone: A Study on Patients from Western Nepal*. J Clin Diagn Res, 2015. **9**(9): p. MC01-3.
13. Sato, J., et al., *Comparison of the therapeutic effects of prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with subacute thyroiditis*. Endocrine, 2017. **55**(1): p. 209-214.
14. Volpe, R., *The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis*. Thyroid, 1993. **3**(3): p. 253-5.
15. Iitaka, M., et al., *Incidence of subacute thyroiditis recurrences after a prolonged latency: 24-year survey*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(2): p. 466-9.
16. Gorges, J., et al., *Long-term Outcome of Subacute Thyroiditis*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019.
17. Schenke, S., et al., *Thyroiditis de Quervain. Are there predictive factors for long-term hormone-replacement?* Nuklearmedizin, 2013. **52**(4): p. 137-40.
18. Cooper D.S., L.P.W., *The Thyroid Gland*, in Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, S.D.e.b. Gardner D.G., Editor. 2018. p. 220-221.
19. Saklamaz, A., *Is There a Drug Effect on the Development of Permanent Hypothyroidism in Subacute Thyroiditis?* Acta Endocrinol (Buchar), 2017. **13**(1): p. 119-123.
20. Benbassat, C.A., et al., *Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005*. J Endocrinol Invest, 2007. **30**(8): p. 631-5.
21. Nishihara, E., et al., *Extent of hypoechogenic area in the thyroid is related with thyroid dysfunction after subacute thyroiditis*. J Endocrinol Invest, 2009. **32**(1): p. 33-6.
22. Park, S.Y., et al., *Ultrasonographic characteristics of subacute granulomatous thyroiditis*. Korean J Radiol, 2006. **7**(4): p. 229-34.
23. Wehl, A.C., et al., *Thyroid function tests during the early phase of subacute thyroiditis*. J Clin Endocrinol Metab, 1977. **44**(6): p. 1107-14.
24. Lee, Y.J. and D.W. Kim, *Sonographic Characteristics and Interval Changes of Subacute Thyroiditis*. J Ultrasound Med, 2016. **35**(8): p. 1653-9.

25. Nishihara, E., et al., *Papillary thyroid carcinomas are highly obscured by inflammatory hypoechoic regions caused by subacute thyroiditis: a longitudinal evaluation of 710 patients using ultrasonography*. Endocr J, 2020.
26. Gul, N., et al., *Prevalence of papillary thyroid cancer in subacute thyroiditis patients may be higher than it is presumed: retrospective analysis of 137 patients*. Radiol Oncol, 2018. **52**(3): p. 257-262.
27. Erdem, N., et al., *Demographic and clinical features of patients with subacute thyroiditis: results of 169 patients from a single university center in Turkey*. J Endocrinol Invest, 2007. **30**(7): p. 546-50.
28. Saito, S., et al., *Subacute thyroiditis: observations on 98 cases for the last 14 years*. Tohoku J Exp Med, 1974. **113**(2): p. 141-7.
29. Nordyke, R.A., F.I. Gilbert, Jr., and C. Lew, *Painful subacute thyroiditis in Hawaii*. West J Med, 1991. **155**(1): p. 61-3.
30. Ohsako, N., et al., *Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(12): p. 3653-6.
31. Farid, N.R. and J.C. Bear, *The human major histocompatibility complex and endocrine disease*. Endocr Rev, 1981. **2**(1): p. 50-86.
32. Stasiak, M., et al., *Subacute Thyroiditis is Associated with HLA-B\*18:01, -DRB1\*01 and -C\*04:01-The Significance of the New Molecular Background*. J Clin Med, 2020. **9**(2).
33. Vural, C., et al., *Subacute granulomatous (De Quervain's) thyroiditis: Fine-needle aspiration cytology and ultrasonographic characteristics of 21 cases*. Cytojournal, 2015. **12**: p. 9.
34. Sahin, D. and I. Akpolat, *Diagnostic cytological features and differential diagnosis of subacute granulomatous (De Quervain's) thyroiditis*. Diagn Cytopathol, 2019. **47**(12): p. 1251-1258.
35. Peter, S.A., *Painful subacute thyroiditis (de Quervain's thyroiditis)*. J Natl Med Assoc, 1992. **84**(10): p. 877-9.
36. Prajapati, S. and J.C. Hernandez-Prera, *Putting All the Pieces Together: Clinical, Macroscopic and Microscopic Characteristics of Subacute Thyroiditis*. Head Neck Pathol, 2019. **13**(2): p. 231-234.



37. Nishihara, E., et al., *Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment*. Intern Med, 2008. **47**(8): p. 725-9.
38. Al-Tikrity, M.A., et al., *Subacute Thyroiditis: An Unusual Presentation of Fever of Unknown Origin Following Upper Respiratory Tract Infection*. Am J Case Rep, 2020. **21**: p. e920515.
39. Devereaux, D. and S.Z. Tewelde, *Hyperthyroidism and thyrotoxicosis*. Emerg Med Clin North Am, 2014. **32**(2): p. 277-92.
40. Pearce, E.N., et al., *The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease*. Thyroid, 2003. **13**(7): p. 643-8.
41. Stasiak, M., et al., *Clinical characteristics of subacute thyroiditis is different than it used to be - current state based on 15 years own material*. Neuro Endocrinol Lett, 2019. **39**(7): p. 489-495.
42. Stasiak, M., et al., *Sonographic Pattern of Subacute Thyroiditis Is HLA-Dependent*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 3.
43. Yang, Y.S., et al., *Primary thyroid lymphoma mimicking subacute thyroiditis*. Acta Cytol, 2006. **50**(6): p. 710-2.
44. Hennessey, J., *Subacute Thyroiditis*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
45. Stasiak, M., et al., *The Risk of Recurrence of Subacute Thyroiditis Is HLA-Dependent*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(5).
46. Mazza, E., et al., *Thyroidectomy for Painful Thyroiditis Resistant to Steroid Treatment: Three New Cases with Review of the Literature*. Case Rep Endocrinol, 2015. **2015**: p. 138327.
47. Yamada, T., A. Sato, and T. Aizawa, *Dissociation between serum interleukin-6 rise and other parameters of disease activity in subacute thyroiditis during treatment with corticosteroid*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(2): p. 577-9.
48. Cordray, J.P., et al., *[Frequency of hypothyroidism after De Quervain thyroiditis and contribution of ultrasonographic thyroid volume measurement]*. Ann Med Interne (Paris), 2001. **152**(2): p. 84-8.

49. Aydinler, O., et al., *Normative Data of Thyroid Volume-Ultrasonographic Evaluation of 422 Subjects Aged 0-55 Years*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2015. **7**(2): p. 98-101.
50. Langley, G.B. and H. Sheppard, *The visual analogue scale: its use in pain measurement*. Rheumatol Int, 1985. **5**(4): p. 145-8.
51. Lins, L. and F.M. Carvalho, *SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review*. SAGE Open Med, 2016. **4**: p. 2050312116671725.
52. Ware, J.E., Jr. and B. Gandek, *Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project*. J Clin Epidemiol, 1998. **51**(11): p. 903-12.
53. Demiral, Y., et al., *Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population*. BMC Public Health, 2006. **6**: p. 247.
54. Kocyigit H, A.O., Fisek G, Olmez N, Memis A., *Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği*. İlaç Tedavi Dergisi, 1999. **12**((2)): p. 102-6.
55. Mollayeva, T., et al., *The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis*. Sleep Med Rev, 2016. **25**: p. 52-73.
56. Buysse, D.J., et al., *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. Psychiatry Res, 1989. **28**(2): p. 193-213.
57. Agargun MY, K.H., Anlar O, *Pittsburgh Uyku Kaltesi İndeksinin Geçerliliği ve Güvenilirliği*. Türk Psikiyatri Dergisi, 1996. **7**: p. 107-15.
58. Maravall, F.J., et al., *Reference values of thyroid volume in a healthy, non-iodine-deficient Spanish population*. Horm Metab Res, 2004. **36**(9): p. 645-9.
59. Berghout, A., et al., *Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area*. Clin Endocrinol (Oxf), 1987. **26**(3): p. 273-80.
60. Tessler, F.N., et al., *ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee*. J Am Coll Radiol, 2017. **14**(5): p. 587-595.

61. Stasiak, M., et al., *Time-Lag Between Symptom Onset and Diagnosis of Subacute Thyroiditis - How to Avoid the Delay of Diagnosis and Unnecessary Overuse of Antibiotics*. Horm Metab Res, 2020. **52**(1): p. 32-38.
62. Madeddu, G., et al., *Serum thyroglobulin levels in the diagnosis and follow-up of subacute 'painful' thyroiditis. A sequential study*. Arch Intern Med, 1985. **145**(2): p. 243-7.
63. Zhao, N., et al., *Two-Years Prospective Follow-Up Study of Subacute Thyroiditis*. Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 47.



## Ek 8.1. Bilgilendirilmiş Onam Formu

### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN HASTA GRUBUNA YÖNELİK AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın hastamız; araştırmamızın ismi ‘Subakut tiroidit tedavisinde steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç ve steroid tedavilerinin etkinlik, yan etki ve klinik sonuçlarının karşılaştırılması’dır.

Öncelikle belirtmeliyim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayın.

Bu çalışmaya subakut tiroidit tanısı olan tüm hastalar dahil edilcektir. Subakut tiroidit; nedeni tam olarak bilinmeyen tiroid bezinin yangısı (inflamasyon) ile giden geçici bir ağrılı tiroid hastalığıdır. Hastalardan yaşam kalitelerini, uyku kalitelerini ve ağrı düzeylerini değerlendirmek amacı ile Türkçe’ye çevrilmiş etkinliği kanıtlanmış anketleri doldurmaları istenecektir.

Subakut tiroidit geçici bir hastalık olup, verilen tedavi inflamasyon olarak nitelendirilen yangıyı baskılamayı ve hastanın bulgularını hafifletmeyi hedeflemektedir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

#### ***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ndaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Bana ait verilerin çalışma için kullanılmasına ve bana anket yapılmasına izin veriyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç. Dr. Serkan Yener’e 0232 412 37 50 (iş) ve 0 505 525 21 47 (gsm), Dr. Başak Özgen Saydam’a 0232 412 37 50 (iş) ve 0 532 487 24 87 (gsm) no’lu telefondan ve DEÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı adresinden ulaşabileceğimi biliyorum.

#### **Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.  
İmza

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:  
Adres:  
Tel.  
İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:  
Adres:  
Tel.  
İmza  
Tel.  
İmza

### Ek. 8.2. Görsel Analog Skala



### Ek 8.3. Kısa Form-36

#### SF 36 anketi

Yönerge: Bu tarama formu size sağlığınıza ilgili görüşlerinizi sormaktadır. Bu bilgiler sizin nasıl hissettiğinizi ve her zamanki faaliyetlerinizi ne rahatlıkla yapabildiğinizi izlemekte yardımcı olacaktır. Bütün soruları belirtildiği şekilde cevaplayın. Eğer bir soruyu ne şekilde cevaplayacağınızdan emin olmazsanız, lütfen en yakın cevabı işaretleyin

1.Genel olarak sağlığınıza nasıl değerlendirirsiniz?

(birinin etrafına daire çizin)

Mükemmel.....1  
Çok iyi.....2  
İyi.....3  
Fena değil.....4  
Kötü.....5

2. Geçen seneye karşılaştırıldığında, şimdi sağlığınıza nasıl değerlendirirsiniz?

(birinin etrafına daire çizin)

Bir yıl önceye göre çok daha iyi.....1  
Bir yıl önceye göre daha iyi.....2  
Hemen hemen aynı.....3  
Bir yıl önceye göre daha kötü.....4  
Bir yıl önceye göre çok daha kötü.....5

3. Aşağıdakiler normal olarak gün içerisinde yapıyor olabileceğiniz bazı faaliyetlerdir. Şu sıralarda sağlığınıza sizi bu faaliyetler bakımından kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

(Her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

| FAALİYETLER                                                                                               | Evet oldukça kısıtlıyor | Evet biraz kısıtlıyor | Hayır hiç kısıtlamıyor |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| a. <b>Kuvvet gerektiren faaliyetler</b> , örneğin, ağır eşyalar kaldırmak, futbol gibi sporlarla uğraşmak | 1                       | 2                     | 3                      |
| b. <b>Orta zorlukta faaliyetler</b> , örneğin masa kaldırmak, süpürmek, yürüyüş gibi hafif spor yapmak    | 1                       | 2                     | 3                      |
| c. Çarşı – pazar torbalarını taşımak                                                                      | 1                       | 2                     | 3                      |
| d. <b>Birkaç</b> kat merdiven çıkmak                                                                      | 1                       | 2                     | 3                      |
| e. <b>Bir kat</b> merdiven çıkmak                                                                         | 1                       | 2                     | 3                      |
| f. Eğilmek, diz çökmek, yerden bir şey almak                                                              | 1                       | 2                     | 3                      |
| g. <b>Bir kilometreden fazla</b> yürümek                                                                  | 1                       | 2                     | 3                      |
| h. <b>Birkaç yüz metre</b> yürümek                                                                        | 1                       | 2                     | 3                      |
| i. <b>Yüz metre</b> yürümek                                                                               | 1                       | 2                     | 3                      |
| j. Yıkanmak ya da giyinmek                                                                                | 1                       | 2                     | 3                      |

4. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde bedensel sağlığınız nedeniyle, aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

(Her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

|                                                                                                      | Evet | Hayır |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| a. İş ya da iş dışı uğraşlarınıza <b>verdiğiniz zamanı</b> kısmak zorunda kalmak                     | 1    | 2     |
| b. Yapmak istediğinizden <b>daha azını</b> yapabilmek?<br>(bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi) | 1    | 2     |
| c. Yapabildiğiniz iş türünde ya da diğer faaliyetlerde kısıtlanmak                                   | 1    | 2     |
| d. İş ya da diğer uğraşları yapmakta zorlanmak                                                       | 1    | 2     |

5. Geçtiğimiz bir ay ( 4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde duygusal problemlerinizi nedeniyle ( üzüntülü ya da kaygılı olmak gibi) aşağıdaki sorunlardan herhangi biriyle karşılaştınız mı?

(Her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

|                                                                                                 | Evet | Hayır |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| a. İş ya da iş dışı uğraşlarınıza verdiğiniz zamanı kısmak zorunda kalmak.                      | 1    | 2     |
| b. Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek<br>(bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi...) | 1    | 2     |
| c. İş ya da diğer uğraşları her zaman gibi dikkatlice yapamamak                                 | 1    | 2     |

6. Son bir ay (4 hafta) içerisinde bedensel sağlığınız ya da duygusal problemlerinizi, aileniz, arkadaşlarınız, komşularınızla ya da diğer gruplarla normal olarak yaptığınız sosyal faaliyetlere ne ölçüde engel oldu?

Hiç.....1  
Biraz.....2  
Orta derecede.....3  
Epeyce.....4  
Çok fazla.....5

7. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde ne kadar bedensel ağrılarınız oldu?

Hiç.....1  
Çok hafif.....2  
Hafif.....3  
Orta hafiflikte.....4  
Aşırı derecede.....5  
Çok aşırı derecede.....6



8. Son bir ay (4 hafta) içerisinde ağırlı normal işinize (ev dışında ve ev işi) ne kadar engel oldu?

Hiç olmadı .....1  
Biraz .....2  
Orta derecede .....3  
Epey .....4  
Çok fazla .....5

9. Aşağıdaki sorular geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizle ve işlerin sizin için nasıl gittiğiyle ilgilidir. Lütfen her soru için nasıl hissettiğinize en yakın olan cevabı verin. Geçtiğimiz 4 hafta içindeki sürenin ne kadarında...

(Her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

|                                                                             | Her zaman | Çoğu zaman | Oldukça | Bazen | Nadiren | Hiç |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|---------|-------|---------|-----|
| a. Kendinizi hayat dolu hissettiniz?                                        | 1         | 2          | 3       | 4     | 5       | 6   |
| b. Çok sinirli bir kişi oldunuz?                                            | 1         | 2          | 3       | 4     | 5       | 6   |
| c. Sizi hiçbir şeyin neşelendirmeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu? | 1         | 2          | 3       | 4     | 5       | 6   |
| d. Sakin ve huzurlu hissettiniz?                                            | 1         | 2          | 3       | 4     | 5       | 6   |
| e. Çok enerjiniz oldu?                                                      | 1         | 2          | 3       | 4     | 5       | 6   |
| f. Mutsuz ve kederli oldunuz?                                               | 1         | 2          | 3       | 4     | 5       | 6   |
| g. Kendinizi bitkin hissettiniz?                                            | 1         | 2          | 3       | 4     | 5       | 6   |
| h. Mutlu ve sevinçli oldunuz?                                               | 1         | 2          | 3       | 4     | 5       | 6   |
| i. Yorgun hissettiniz?                                                      | 1         | 2          | 3       | 4     | 5       | 6   |

10. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde, bu sürenin ne kadarında bedensel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz, sosyal faaliyetlerinize (arkadaş, akraba ziyareti gibi...) engel oldu?

Her zaman .....1  
Çoğu zaman .....2  
Bazen .....3  
Çok ender .....4  
Hiçbir zaman .....5

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

(Her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

|                                                              | Kesinlikle doğru | Çoğunlukla doğru | Bilmiyorum | Çoğunlukla yanlış | Kesinlikle yanlış |
|--------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------|-------------------|-------------------|
| a. Başkalarından biraz daha kolay hastalandığımı düşünüyorum | 1                | 2                | 3          | 4                 | 5                 |
| b. Ben de tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım                 | 1                | 2                | 3          | 4                 | 5                 |
| c. Sağlığımın kötü gideceğini sanıyorum                      | 1                | 2                | 3          | 4                 | 5                 |
| d. Sağlığım mükemmeldir                                      | 1                | 2                | 3          | 4                 | 5                 |

**TEŞEKKÜR EDERİZ...**

## Ek 8.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

### PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

İsim: .....

Yaş: ....

Tarih: .....

#### Açıklamalar

Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki mutad uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı? .....
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? .....
4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) .....

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

- a. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- b. Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- c. Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- d. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- e. Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- f. Aşırı derecede üşüdünüz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- g. Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- h. Kötü rüyalar gördünüz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla
- i. Ağrı duydunuz.
  1. Geçen ay boyunca hiç
  2. Haftada birden az
  3. Haftada bir veya iki kez
  4. Haftada üç veya daha fazla

j. Diğer neden(ler). Lütfen belirtiniz \_\_\_\_\_.

Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

6. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

- |            |                |                 |             |
|------------|----------------|-----------------|-------------|
| 1. Çok iyi | 2. Oldukça iyi | 3. Oldukça kötü | 4. Çok kötü |
|------------|----------------|-----------------|-------------|

7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

9. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

1. Hiç problem oluşturmadı
2. Yalnızca çok az problem oluşturdu
3. Bir dereceye kadar problem oluşturdu
4. Çok büyük bir problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

1. Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok
2. Diğer odada bur yatak partneri veya oda arkadaşı var
3. Partner aynı odada fakat aynı yatakta değil
4. Partner aynı yatakta

11. Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun

a. Gürültülü horlama.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

b. Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

c. Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

d. Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

e. Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız, lütfen belirtiniz.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |