



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

**TİROTOKSİKOZ KLİNİĞİ İLE ENDOKRİNOLOJİ VE
METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NE
BAŞVURAN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ekrem EPCEREV

Antalya, 2021



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

**TİROTOKSİKOZ KLİNİĞİ İLE ENDOKRİNOLOJİ VE
METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NE
BAŞVURAN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ekrem EPCEREV

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimin süresince bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen iç hastalıklarının temel ilkelerini öğrendiğim, asistanları olmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİÖĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimin boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim çalışmalarında değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI'ya teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimin sırasında birlikte uyum içerisinde çalıştığım; başta hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve tüm yaşamım ve eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen aileme,

Her zaman olduğu gibi asistanlığım ve tez sürecinde desteğini esirgemeyen sevgili eşim Ayfer EPCEREV'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tirotoksikoz Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Tirotoksikozların Sınıflandırılması	3
2.2.1. Hipertroidizm ile Birlikte Olan Tirotoksikozlar	3
2.2.1.1. Graves hastalığı	4
2.2.1.2. Toksik multinodüler guatr	4
2.2.1.3. Toksik adenom	5
2.2.1.4. Tiroid hormon direnci	5
2.2.1.5. İyoda bağlı tirotoksikoz	6
2.2.2. Hipertiroidizm ile Birlikte Olmayan Tirotoksikozlar	7
2.2.2.1. Subklinik hipertiroidi	7
2.2.2.2. Akut tiroidit	7
2.2.2.3. Subakut granümatöz tiroidit (De Quervain's tiroidit)	8
2.2.2.4. Riedel tiroiditi	8
2.2.2.5. Sessiz tiroidit	9
2.2.2.6. Hashimoto tiroiditi	9
2.2.2.7. Struma ovarii	10
2.2.2.8. Metastatik tiroid karsinomları	11
2.2.2.9. hCG ile ilişkili tirotoksikoz	11
2.2.2.10. İlaç ilişkili tirotoksikoz	12
2.3. Tirotoksikozlarda Tanı Yöntemleri	12
2.3.1. Laboratuvar Testleri	12
2.3.2. Görüntüleme Yöntemleri	15
2.3.3. Biyopsi Yöntemleri	16

2.4. Tedavi Yöntemleri	16
2.4.1. Medikal Tedavi (Antitiroid İlaçlar)	16
2.4.2. Radyoaktif İyot Tedavisi	18
2.4.3. Cerrahi Tedavi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	45
7. ÖZET	46
8. ABSTRACT	48
9. KAYNAKLAR	50
10. EKLER	60
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
AKD	Anadolu Kardiyoloji Dergisi
AntiM	Antimikrozomal Antikor
AntiTg	Antitiroglobulin Antikoru
Anti-TPO	Tiroid Peroksidaz Antikoru
ATA	Amerikan Tiroid Derneği
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C Reaktif Protein
hCG	İnsan Korionik Gonadotropini
IMA	İmmunometrik
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
LT4	Levotiroksin
NIS	Sodyum İyodür Simport
OR	Odds Ratio
RIA	Radyoimmünoassay
sT4	Serbest T4
T3	Triiodotironin
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TEMED	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
Tg	Tiroglobulin
TgAb	Tiroglobülin Otoantikoru
TİİAB	Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TRAb	TSH Reseptör Antikoru

TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TSH-R	Tiroid Stimüle Edici Hormon Reseptörü
TSHR	TSH Reseptörü
tT3	Total Triiodotironin
tT4	Total Tiroksin
USG	Ultrasonografi



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Tirotoksikozun semptomları ve bulguları	13
3.1. Çalışmaya dahil etme ve hariç bırakma kriterleri	21
3.2. Çalışmada değerlendirmeye alınan parametreler	21
4.1. Hastaların demografik özellikleri	24
4.2. Hastaların klinik özellikleri	25
4.3. Hastaların tedavilerine göre dağılımı	26
4.4. Hastaların ilaç ilişkili TSH düşüklüğü durumuna göre dağılımı	27
4.5. Hastaların aldıkları tanılara göre dağılımı	28
4.6. Yaş gruplarına göre hastaların tanılarının dağılımı	29
4.7. Cinsiyete göre hastaların tanılarının dağılımı	30
4.8. İzole TSH düşüklüğü olan hastaların aldıkları tanılara göre dağılımı	30
4.9. İzole T3 toksikozu olan hastaların tanılarının dağılımı	31
4.10. ATİ tedavi alan Graves tanılı hastaların takip sonuçları göre dağılımı	31
4.11. ATİ tedavisi alan Graves hastalarında nüks/remisyon oranları	32
4.12. Graves hastalarında medikal tedavi sonrası nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların TRAb, anti-TPO ve Anti-HTG değerlerinin karşılaştırılması	33
4.13. Graves hastalarında nüks gelişimini etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	34
4.14. TMNG ve TN hastalarında verilen tedavi türü, tedavi süresi oranları	35
4.15. Anti-tiroid tedavi alan hastalarda yan etkilerin dağılımı	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. TSH düzeyine göre ayırıcı tanı	14
4.1. Hastaların aldıkları medikal tedaviye göre dağılımları	27
4.2. İlaç ilişkili tirotoksikoz görülen hastaların kullanılan ilaçlara göre dağılımı	28
4.3. Graves hastalarında nüks gelişen ve remisyonda olan hastaların TRAb değerleri	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tirotoksikoz; dokularda ve serumda tiroid hormonu fazlalığı yanında reseptör düzeyinde artmış etkiye bağlı gelişen klinik durumu tanımlar. Etkin ve hızlı tedavi edilmemesi ciddi morbidite ve mortaliteye sebebiyet vermektedir (1). Tirotoksikoz yaklaşık olarak kadınlarda %2, erkeklerde ise %0,2 oranında görülmektedir (2). Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik ve prevelans çalışmalarında tüm yaş grupları göz önüne alındığında en sık neden Graves hastalığıdır (3, 4). 55-60 yaş sonrası hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda toksik multinodüler guatr ve toksik nodül prevelansının gravesten daha sık olduğu saptanmıştır (5, 6). Avrupa’da tirotoksikoz yaygınlığı üzerine yapılmış çalışmalara göre tirotoksikoz %1,2-1,6 görülmektedir, bunların %0,5–0,6’sını aşikâr tirotoksikoz oluştururken %0,7-1,0’ini subklinik tirotoksikoz oluşturmaktadır (7).

Tirotoksikoz tanısı öncelikle detaylı bir öykü, anamnez ve fizik muayene ile başlar. Tirotoksikozun neden olduğu semptomların ve bulguların dikkatli bir şekilde irdelenmesi gerekmektedir. Klinik değerlendirme ile ön tanı oluşan hastalarda laboratuvar değerlendirmesi yapılması, hastalara tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest T4 (sT4) çalışılması gerekmektedir. Gereklik halinde serbest T3 (sT3), TSH reseptör antikoru (TRAb) ve diğer testlerle tanıya gidilmesi gerekmektedir. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi sonrası hastaya ultrasonografi ve tiroid sintigrafisi ile değerlendirmek gerekebilmektedir.

Tirotoksikoz, kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir. Hastalar, hipertiroidi düşündüren bulgu ve belirtiler (hâlsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, göz belirtileri, yumuşak defekasyon veya diyare) ile başvurabilir. Tirotoksikoz vücutta tüm sistemleri etkileyebilen hipermetabolik bir durumdur. Tirotoksikoz tanısının konabilmesi, ayırıcı tanısının yapılabilmesi ve ona göre tedavi planı belirlenmesi son derece önemlidir. Genel olarak Graves Hastalığı, TA, TMNG, tiroiditlerin seyrinde veya ilaç kullanımıyla ilişkili nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Bu çalışmada TSH düşüklüğü ile başvuran hastaların ayırıcı tanıları ile takip ve tedavi süreçlerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu nedenle Akdeniz Üniversitesi

Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne 1 Ocak 2014 ve 31 Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran ve tirotoksikoz saptanan hastaların verileri MİA-MED otomasyon bilgi sisteminden elde edilerek retrospektif olarak değeriendirildi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tirotoksikoz Tanımı ve Epidemiyolojisi

Tirotoksikoz; kan dolaşımında bulunun sT3 ve sT4 hormonlarının seviyesinde görülen artış ile ortaya çıkan hipermetabolik bir durumdur. Diğer bir deyişle, tirotoksikoz; dokuların aşırı yoğunlukta tiroid hormonuyla karşılaşması sonucu meydana gelen klinik tablodur.

Hipertroidizm ifadesi, sıklıkla tirotoksikoz yerine kullanılmaktadır. Hipertroidizm; tiroid bezi tarafından üretilen ve salgılanan tiroid hormonlarındaki artışı tanımlamak için kullanılır. Tirotoksikoz tiroid bezinin aşırı tiroid sentezinden kaynaklanıyorsa bu tabloya hipertroidi denir. Tirotoksikozu olan pek çok hastada hipertroidizme rastlamak mümkündür fakat tiroidit ya da ekzojen tiroid hormonu alımı ile meydana gelen tirotoksikozlarda hipertiriodi görülmebilir.

Tirotoksikoz yaklaşık olarak kadınlarda %2, erkeklerde ise %0,2 oranında görülmektedir (2, 8) Yapılan analizlere göre; 1997-2001 yılları arası kadınlarda tirotoksikoz insidansının arttığı saptanmıştır (9, 10). 12-49 yaş arası Amerikalılarda bu oran %0,4 olarak saptanmıştır. Hispanik olmayan siyahilerde Hispanik olmayan beyazlara göre 3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (11). Yeni Zelanda'da tirotoksikoz insidans oranı yılda 100.000'de 73.0 olarak belirlenmiştir (12). Birleşik Krallık verilerine göre; hipertroidi prevelansı kadınlarda %2, erkeklerde ise %0,2 oranındadır (2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Batı Karadeniz bölgesi verileri analiz edilmiş ve tirotoksikoz prevelansı %12 olarak saptanmıştır (13).

2.2. Tirotoksikozların Sınıflandırılması

Tirotoksikozlar etiyolojik olarak; hipertroidizm ile birlikte olan tirotoksikozlar (artmış radyoaktif iyot uptake) ve hipertiriodizm ile birlikte olmayan tirotoksikozlar (azalmış radyo aktif iyot uptake) şeklinde iki grupta ele alınır.

2.2.1. Hipertroidizm ile Birlikte Olan Tirotoksikozlar

Tiroidin radyoaktif iyot uptake'i yüksek olan bu tirotoksikozları; Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, toksik adenom, tiroid uyarıcı hormon (TSH)

salgılayan hipofiz adenomu (nadir), tiroid hormon direnci, iyoda başı tirotoksikoz olarak sıralamak mümkündür.

2.2.1.1. Graves hastalığı

Graves hastalığı; tiroid bezinin T hücre aracılı otoimmün bir hastalığıdır (14). Hastalıkta görülen hipertiroidizm, tiroid stimüle edici hormon reseptörüne (TSH-R) karşı oluşan antikorların direkt uyarıcı etkisi sonucudur (15). Bu antikorlar folikül hücrelerini uyarır, tiroid hormonu hipofiz uyarısından bağımsız olarak aşırı miktarda salınır. Tüm tirotoksikozların yaklaşık %80'i Graves hastalığı kaynaklıdır (16).

Graves hastalığının kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla daha fazladır. Hastalarda sıklıkla aile öyküsünde de rastlanır. Graves hastalığı, adolesan çağı öncesi nadiren görülmektedir, tipik olarak 20-50 yaşları arasında ortaya çıkar fakat her yaşta görülebilmektedir (17).

Graves hastalığı tiroid bezinin diffüz hiperplazisi ve aşırı hormon sekresyonu, infiltratif oftalmopati ve lokalize miksödemden kaynaklanan tirotoksikoz tablosu ile karakterizedir (18). İnfiltratif oftalmopati (malign egzoftalmus, Graves oftalmopatisi, distroid oftalmopati) göz kas hacminde artışa bağlı gelişir. Dermopati (pretibial miksödem) hastaların %1-4'ünde meydana gelir. Cilt altında biriken madde özellikle hiyalüronik asidi içeren mukopolisakkaritten zengindir. Graves hastalığında tipik olarak tiroid akropati de (%1 oranında) meydana gelir.

2.2.1.2. Toksik multinodüler guatr

Otonom çalışan birçok folikülün aşırı miktarda çoğalması ile oluşur. Toksik multinodüler guatr, tirotoksikozun en sık görülen sebepleri arasında 2.sırada yer almaktadır (16).

Toksik multinodüler guatra neden olan uyarıcı faktörler son derece değişik bir yayılım gösterir. Kişiden kişiye farklılıklar gösterdiği gibi, aynı kişide birkaç faktör bir arada etki gösterebilir. Bu faktörler, genetik heterojenite, büyüme faktörleri ve guatrojenler, iyot eksikliği, antikorlar ve genetik bazlı hormon sentez kusurlarının yol açtığı TSH yükseklikleridir (19).

Makroskopik olarak genelde önemli derecede büyük multinodüler bir guatr görülür. Histopatolojik olarak nodüller, hiperplastik foliküllerden oluşur. Kapsül yoktur. Nodüller değişik boyuttadır, genelde 10-30 cm boyutlarındadır. Histopatolojik olarak monoklonal bir yapılanma yoktur (19).

Hastalığın gelişme süreci incelendiğinde önce diffüz hiperplazi sonra nodül gelişimi ve daha sonra da bu nodüllerin otonom hale gelmesi gibi aşamalar uzun zaman aldığından genelde hastalık 50-60 yaşından sonra daha sık görülür. Hastalık, kadınlarda erkeklerden daha sık olarak görülmektedir (19).

2.2.1.3. Toksik adenom

Toksik soliter nodül veya toksik nodül olarak ta isimlendirilebilen toksik adenomda; genelde bir veya birkaç adenomun salgıladığı aşırı tiroid hormonu sonucunda hipertiroidi tablosu meydana gelir (20).

Toksik adenom, sintigrafide sıcak nodül (etrafındaki normal dokuya göre daha fazla radyoaktif tutar) olarak gözlenir. Bu nodüller hipofizin normal fizyolojik kontrolü altında değildir (18). Hastalığın gelişimi en iyi şekilde kliniğe paralel olarak sintigrafi takipleriyle izlenebilir. Bu şekilde bir izlemle hastalığın 3 safhada geliştiği görülür; ötiroid safha, subklinik tirotoksikoz, klinik tirotoksikoz. Sıcak nodüllü hastalar hipertiroid veya ötiroid olabilir. Graves hastalığı için özgün olan infiltratif oftalmopati, dermopati ve akropati toksik sıcak nodüllü hastalarda gözlenmez. Klinik bulgular Graves hastalığına göre daha hafiftir. Hasta hipertiroidi ise cerrahi veya radyoaktif tedavisi uygulanır. Toksik adenom sıklıkla çok yaşlı hastalarda meydana gelir (21).

Makropatolojik olarak, nodül çapı milimetrik boyuttan 5-6 cm boyuta değişebilir. Histopatolojik olarak kapsüllü, sellüler bir yapı gösterir. Adenomun ortasında kanama, ödem, fibrozis, kalsifikasyon ve kist formasyonu gibi dejeneratif değişiklikler sıklıkla görülür (22).

2.2.1.4. Tiroid hormon direnci

Tiroid hormon direnci; tiroid hormonunun hücre zarından taşınması, hücre içi tiroid hormon metabolizması ve hormon aktivasyonu, nükleer reseptöre bağlanma, ko-regülatörlerle etkileşim veya post-reseptör işlem basamaklarında hata sonucu

gelişen tiroid hormonuna son organ yanıtı zayıflığı durumudur. İlk hasta Refetoff ve arkadaşları tarafından sağırılık, ossifikasyon merkezlerinde noktalanma ve guatrı olan 6 yaşındaki kız hastada 1967 yılında tanımlanmıştır. Bu hastanın erkek kardeşinde de benzer bulgular tespit edilmiştir (23).

Yüksek veya üst normal tiroid hormon düzeylerine, yüksek veya uygunsuz normal bazal ve uyarılmış TSH düzeylerinin eşlik etmesi ile karakterizedir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)'a TSH yanıtı korunmuştur. Tiroid hormon reseptör genlerinin görece ekspresyon ve dağılımlarının farklı dokularda ve gelişimin farklı süreçlerinde değişkenlik gösterdiği ve bu durumun bireyler arası periferik direnç derecesinde farklılık ya da aynı kişinin farklı dokularında değişken direnç yaratabileceği bilinmektedir. Klinik tablo olgudan olguya farklılık gösterebilmektedir. Bazı olgular ötiroid bazı olgular hipotiroid olabilecekleri gibi bazıları da hipertiroidik bir tablo gösterebilirler. Hatta aynı kişide bir doku hipotiroidi bulguları gösterirken diğer doku hipertiroidi tablosu gösterebilir (24).

2.2.1.5. İyoda bağlı tirotoksikoz

İyodun diyetle alımının düşük olduğu bölgelerde, diyetle iyot ilavesi popülasyonda hipertiroidin görölme sıklığını artırır. Normal iyot diyetli bireylere iyodun farmakolojik dozu verildiğinde (sıklıkla iyot içeren radyolojik kontrast ajanlar ve ilaçlar, özellikle amiodaron) hipertiroidi gelişebilir (21). Bu durum sıklıkla multinodüler ve tiroid adenomlu hastalarda meydana gelir.

Endemik iyot eksikliğine bağlı guatr görülen bölgelerde iyot desteği verilmesi bazı risk altındaki bireylerde iyodun tetiklediği Graves Hastalığına neden olur. Bu yanıtta, iyodun tetiklediği tirotoksikoz ya da Jod Basedow etkisi adı verilir. Jod Basedow terimi özel olarak Basedow (Graves) hastalığını ifade etmek için kullanılsa da ara sıra iyodun tetiklediği her tür hipertiroidi için de kullanılmaktadır. Bu durumun geliştiği hastalarda altta yatan iki temel hastalık vardır. İlki yaşlılarda daha sık olan otonom işlev gören tiroid nodülleri ki bu tabloda TRAb negatiftir. İkincisi ise gençlerde daha sık görülen diffüz guatrın olduğu ve TRAb pozitifliğiyle giden durumdur. Bu bulgular Jod Basedow etkisinin tiroid işlevinin TSH etkisinden bağımsız olduğu tiroid bezlerinde gerçekleştiğini gösterir (25).

2.2.2. Hipertiroidizm ile Birlikte Olmayan Tirotoksikozlar

Tiroidin radyoaktif iyot uptake'i düşük olan bu tirotoksikozları; subklinik hipertiroidi, akut tiroidit, subakut granümatöz tiroidit, Riedel tiroidit, sessiz tiroidit, Hashimoto tiroiditi, struma ovarii, metastatik tiroid karsinomu, hCG ile ilişkili tirotoksikoz şeklinde sıralamak mümkündür.

2.2.2.1. Subklinik hipertiroidi

Serum da sT3-sT4 düzeyleri normal, TSH konsantrasyonu ise düşüktür. Hastaların klinik olarak semptomu olabilir veya olmayabilir, ancak semptomlar hafif veya spesifik değildir. En sık görülme nedeni dışarıdan tiroid hormon ilacı uygulamasıdır (26).

Tirotoksikoz semptomları ortaya çıkmadan önce, tiroid hormon konsantrasyonunda olan minimal artış, normal sınırlar içinde kalsa da tiotrop hücrelerden TSH yapımının ve salgılanmasının azalmasına neden olur.

Subklinik hipertiroidi iki gruba ayrılır. Endojen grubu; Graves hastalığı veya multinodüler guatrda olduğu gibi tiroid hormonlarının üretiminin arttığı durumları kapsar. Ekzojen grubu ise, levotiroksin gibi tedavilere bağlı olarak TSH süpresyonunun gelişmesini temsil eder. Ancak bu biyokimyasal tablo farklı durumlarda da ortaya çıkabilmektedir; amiodaron, dopamin kullanımı gibi.

Amiodaron iyottan zengin bir antiaritmik olup, günümüzde ventriküler aritmi, paroksizmal supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, atriyal flutter gibi aritmilerin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (27). Ancak ilacın sahip olduğu yüksek iyot içeriği tiroid ve diğer dokular üzerinde olumsuz etkilere sahip olup, kullanımını sınırlamaktadır (28). Amiodaron tedavisi alan hastaların büyük çoğunluğu ötiroid kalmakla birlikte, bazılarında tirotoksikoz, bazılarında ise hipotiroidi gibi tiroid disfonksiyonları görülebilmektedir (29).

2.2.2.2. Akut tiroidit

Akut tiroidit sık rastlanan bir durum olmamakla beraber; *Staphylococcus aerous*, *Streptococcus haemolyticus* ve *Haemophilus influenza* gibi organizmalar aracılığıyla ortaya çıkar. Hastalar immünosupresedir ve bölgesel enfeksiyon odağı mevcuttur. Tiroidde ağrı, şişlik ve ısı artışı vardır. Histolojik incelemede tiroid

folliküllerinde yıkım ile beraber nötrofil infiltrasyonu mevcuttur. Laboratuvar bulgusu olarak; lökositoz, C Reaktif Protein (CRP) ve sedimentasyon yükselmesi gözlemlenebilir. Genellikle tiroid hormonları stabil seyreder. Tiroid antikorları ise negatiftir.

2.2.2.3. Subakut granümatöz tiroidit (De Quervain's tiroidit)

Non-süpüratif tiroidit olarak da tanımlanan bu tiroidit nadir görülmektedir. Genellikle reproduktif çağıdaki kadınlarda viral üst solunum yolu enfeksiyonunu izleyerek ortaya çıkar (30). Bu tiroiditte, semptomların farenjite benzerliği nedeniyle gözden kaçabildiği bilinmektedir. İnsidansının pik noktası 20-50 yaşları arasında görülmektedir ve kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla rastlanılmaktadır.

Patogenezinde rol oynadığı düşünülen virusler; adenovirüs, ekovirüs, influenza, koksaki ve kabakulak virüsleridir. Subakut tiroidit insidansı en yüksek olarak yaz aylarında meydana gelir ve bu durum enterovirüs piki ile eş zamanlıdır (31).

Subakut tiroiditin klinik olarak en belirgin bulgusu ateş ile beraber olan veya ateşin eşlik etmediği, boynun ön kısmında, kulağa ve çeneye yayılabilen ağrı olmasıdır. Hastalar ses kısıklığı veya yutma güçlüğü ile de başvurabilmektedir. Fizik muayenede tiroid bezinin bir tarafında diğerine göre daha fazla ağrının eşlik ettiği hassas tiroid bezi görülür. Laboratuvarında baskılanmış TSH, artmış sT3 ve sT4, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, lökositoz ve artmış tiroglobulin düzeyi görülmektedir. Lökosit sayısında artış görülebilir ve tiroid otoantikorları negatiftir (32).

2.2.2.4. Riedel tiroiditi

Riedel struma, fibröz tiroidit ve invaziv tiroidit olarak da bilinmektedir. Nadir görülmekte olup, kadınlarda ve ileri yaşta daha sık rastlanılmaktadır. Taş kıvamındaki sert tiroid kitlesinden dolayı klinikte anaplastik tiroid karsinomu ile karışabilmektedir (33).

Özefagus, trakea, boyun venleri ve rekürren laringeal sinirlere baskıya bağlı gelişen lokal semptomlarla birlikte olan sinsi ve ağrısız guatr şeklinde kendini

gösterir. Yoğun fibrozis normal bez yapısını bozar ve tiroit kapsülü dışına yayılabilir (34, 35). Bu yaygın histopatolojik bulgulara rağmen tiroit fonksiyon testleri genellikle normaldir. Hastaların üçte birinde bezin aşırı tutulumuna bağlı hipotiroidi gelişebilir. Tiroit bezi orta derecede genişlemiştir, taş gibi sert ve fiksedir. Asimetriktir ve hassasiyet yoktur. İnflamasyonun sistemik bulguları yoktur. Lokal lenfadenopati yoktur. Ateş eşlik etmez, beyaz küre sayısı normaldir (34).

2.2.2.5. Sessiz tiroidit

Genellikle postpartum dönemde görülmekle birlikte kendiliğinden de görülebilir. Bir diğer ifadeyle postpartum tiroidit sessiz tiroiditin en sık görülen şeklidir. Otoimmün mekanizmalarla geliştiği bilinmektedir. Sıklığı iyi bilinmemektedir. Kadınların %7,5 kadarında geliştiği ileri sürülmektedir. Anti-mikrozomal antikor (Anti-TPO) pozitif olan kadınlarda bu oranın %30'un üzerinde olduğu, tip 1 diyabetli kadınlarda daha da yüksek olduğu rapor edilmiştir (36).

Akut tirotoksikoz semptomları geliştirenlerin %75'inden fazlası kadındır. Sıklıkla sinirlilik, çarpıntı, irritabilite vardır ve şikayetler yakın tarihte başlamıştır.

2.2.2.6. Hashimoto tiroiditi

İlk kez 1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto tarafından dört kadın hastada tanımlanan Hashimoto tiroiditi, organ spesifik immün aracılı inflamatuvar bir hastalıktır (32, 37).

Hashimoto tiroiditinde tiroid bezi yaygın olarak lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltre edilmiştir. Tiroidi infiltre eden lenfositlerin %60'ını T lenfosit, yaklaşık %30'unu B lenfositler oluşturmaktadır. Mikroskopik olarak atrofik foliküller içerisinde lenfoplasmositik infiltrasyon, kolloid materyalde azalma, folliküller epitelin metaplazik oksifilik epitele dönüşümü (Askanazy-Hurthle hücreleri veya oksifiller ya da onkositler olarak da adlandırılır) en çarpıcı bulgulardır (38). Hashimoto hastalığının patogenezinde hücrel ve humoral immünite birlikte rol alır.

Genetik ve çevresel faktörlerin tiroid bezindeki otoimmün patolojinin gelişmesinde önemli rolleri bulunmaktadır. Çevresel faktörler arasında fazla iyot alımı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sitokin tedavisi ve gebelik sayılabilir (39, 40). İyot normal tiroid hormonogenezinde önemli olmakla birlikte tiroide karşı oluşan immüniteyi kolaylaştırabilmektedir (41). Çevresel faktörler içerisinde fazla iyot alımının önemli yeri vardır (42). Hashimoto tiroiditinde genetik yatkınlık da söz konusudur. Genellikle birinci derece akrabalarda da tiroid otoantikörlerinin pozitifliğine rastlanır.

Hashimoto tiroiditi olan hastaların çoğu klinik olarak asemptomatiktir. Çoğu kez rutin fizik muayene veya ultrasonografik inceleme sırasında tanı alırlar. Klinik tablo asemptomatik vakalardan, miksödem tablosuna kadar değişkenlik gösterir. Fibröz formda hastalar hipotroidi bulguları ile kliniğe başvururlar. En sık karşılaşılan tablo asemptomatik guatrı olan orta yaşlı kadınlardır. Kadın hastalar da genellikle 30-50 yaşları arasında tanı konmaktadır (41). Olgularında %13'ünde özellikle yaşlılarda yaygın fibrozis, büyük ve sert bir guatra neden olur ve malignite ile karıştırılabilmektedir. Bez çoğu kez normal boyutun 2-3 katı kadar büyümektedir. Trakea ve özefagusa genellikle bası yapmaz ve genellikle bölgesel lenfadenopati eşlik etmez.

Klinik olarak Hashimoto tiroiditi şüphesi varlığında serum TSH, tiroid hormon düzeyleri ve otoantikör titrelerine bakılmalıdır.

2.2.2.7. Struma ovarii

Struma ovarii, tüm over tümörlerinin yaklaşık %1'ini kapsayan, nadir görülen bir tümör tipidir (43). Tümör dokusunun %50'sinden fazlasını tiroid dokusunun oluşturduğu teratomlar olarak tanımlanır (44). Genelde en sık başvuru şikayeti pelvik kitleye bağlı semptomlardır.

Struma ovarii kliniğe abdominal kitle ve/veya tirotoksikoz ile başvurabilir. Tirotoksikoz tümör dokusundan salınan hormon düzeyine göre aşikar veya subklinik tirotoksikoz görülebilir. Baskılanmış TSH düzeyi ve artmış sT4, sT3 düzeyi yanında, tiroglobulin artmıştır. Radyoiyot I123 veya I131 ile yapılan görüntülerde boyunda tutulum görülmediği halde tüm vücut görüntülemeye pelviste tutulum görülür. Struma ovarii tanılı hastada tedavisi, kapsüler invazyonun

yaygınlığı ve fertilitenin korunması isteğine dayanılarak, ooferektomi ve salpinjektomi veya total abdominal histerektomi, bilateral veya unilaterale ooferektomidir. Struma ovarii ile ilişkili tirotoksikozda cerrahi öncesi ötiroidiyi sağlamak için tiyonamid verilmelidir (45).

2.2.2.8. Metastatik tiroid karsinomları

Tiroid bezinde primer tiroid tümörleri olabileceği gibi metastatik çok sayıda kanser türüne rastlamak mümkün. Diferansiye tiroid karsinomlarının %15-20'sini oluşturan folliküler tiroid karsinomlarında (46) tiroid hormonu üretimi görülebilir ve metastazları da tirotoksikoza yol açabilmektedir.

Diferansiye tiroid karsinomu yaygın metastazında I-131 tedavisini takiben nadiren tirotoksikoz görülebilir. Metastatik kitlelerde nadiren tiroid hormonu üretimi ve triiodotironin (T3) tirotoksikozu gelişebilir (47).

Tiroid karsinomu aynı normal tiroid dokusu gibi TSH uyarısına hücre zarında tiroglobulin, Sodyum iyodür simport (NIS) proteini gibi tirotropin reseptörlerini arttırarak cevap verir. Bunun sonucunda hem hücre büyümesi hem de fonksiyonu hızlanır. Bu nedenle, tiroid karsinomunda total tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisi sonrasında nüks riskinin azaltılması amacıyla suprafizyolojik dozda levotiroksin (LT4) aracılığıyla TSH süpresyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, LT4 tedavisi dikkatli uygulanmazsa çeşitli yan etkilerle karşılaşılabilir. Subklinik tirotoksikoz bu yan etkilerin en sık karşılaşılanlarından biridir.

2.2.2.9. hCG ile ilişkili tirotoksikoz

İnsan korionik gonadotropini (hCG) glikoprotein hormon (LH, FSH, TSH) grubu ile benzerlik gösteren ve β -TSH ile benzerlik gösteren alt gruplarından oluşmuş, heterodimer bir hormondur (48). Yüksek dozda kendi reseptörü dışında TSH reseptörü (TSHR) ile bağlanarak tirotrofik etki oluşturur (49). Gebelikte ilk trimesterde aşırı derecede artan hCG bu şekilde tirotrofik etki oluşturarak subklinik veya aşikar hipertiroideye yol açar. Hiperemesis gravidarum olarak tanımlanan bu durum %0,3 oranında görülür (16). Koriokarsinom ve mol hidatiform gibi trofoblastik tümörler de hCG salgılayarak tirotoksikozu sebep olurlar. Bu olgularda tümörün tedavisinden sonra tirotoksikoz da iyileşir (50). Mol hidatiforma bağlı

tirotoksikoz olgusu ilk olarak 1955 yılında bildirilmiş olup, bundan sonra da mol hidatiforma bağlı pek çok olgu sunulmuştur (48). Ancak koriokarsinomaya bağlı tirotoksikoz tablosu daha nadir olup, literatürde olgu sunumları olarak bildirilmiştir (50).

2.2.2.10. İlaç ilişkili tirotoksikoz

Farklı endikasyonlarla tedavi amaçlı kullanılan ilaçlara bağlı tirotoksikoz kliniği oluşabilmektedir. Tedavi endikasyonla Levotiroksinin yüksek doz alınması gibi iatrojenik nedenlerle tirotoksikoz oluşabilmektedir. Farklı klinik durumlarda tanı veya tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar farklı mekanizmalarla tirotoksikoz kliniğine sebep olabilmektedir. Amiodarone, interferon, interlökin analogları, etanercept, Lithium ve Sunitinib gibi ilaçlar tiroid dokusunda destrüksiyon yaratarak tirotoksikoza yol açar. Amiodaron ve iyotlu kontrast maddeler Jod Basedow etkisi yoluyla tirotoksikoza neden olabilmektedir (51).

2.3. Tirotoksikozlarda Tanı Yöntemleri

Tirotoksikozun tanısı öncelikle detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Tirotoksikozun neden olduğu semptomların ve bulguların sıralanmış hali Tablo 2.1’de gösterilmiştir. Alınan anamnez sonrasında tirotoksikozu düşündüren belirti ve bulgulara rastlanırsa, tanıyı kesinleştirmek için laboratuvar testleri ve görüntülemelere başvurulur.

2.3.1. Laboratuvar Testleri

Tanı için ilk başvuru laboratuvar testi TSH ve sT4 olmalıdır (52). TSH düzeyi tiroid bozukluklarının teşhisinde en yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir (53). Genellikle hastaların TSH düzeyi $<0,55$ mU/ml ve sT4 düzeyinde artma saptanır. Eğer hasta asemptomatik ise yalnızca TSH kontrolü yeterlidir, ancak şüpheli vakalarda sT3 ve sT4 düzeyleri de kontrol edilmelidir.

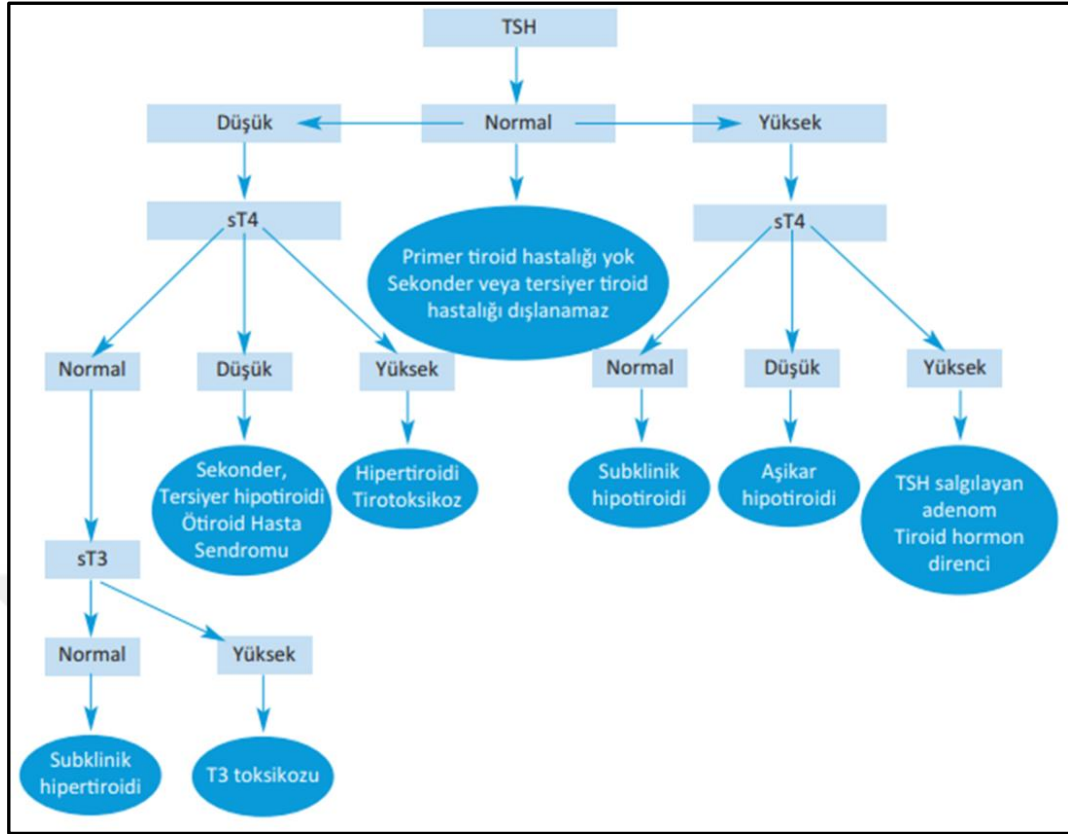
Tablo 2.1. Tirotoksikozun semptomları ve bulguları (16)

	Semptomlar	Bulgular
Kardiyovasküler	Çarpıntı, nefes darlığı	Taşikardi, hipertansiyon, atriyal aritmi, yüksek debili kalp yetmezliği
Gastrointestinal	İştah artışı	Kilo kaybı
Merkezi Sinir Sistemi	Duygusal değişiklik, konsantrasyon kaybı, ajitasyon	Hiperaktivite, ajitasyon
Gözler (genellikle Graves hastalığında)	Ağrı, kumlanma	Periorbital ödem, kapak retraksiyonu ve kapak gecikmesi, konjonktival enjeksiyon, oftalmopleji
Tiroid	Boyun şişmesi	Guatr
Kaslar	Zayıflık, titreme	Titreme, kas erimesi
Cilt	Terleme, ısı intoleransı	Terlemede artış
Saç	Saçlarda zayıflık	Saç kaybı
Periferik Sinir Sistemi	-	Hiperrefleksi
Üreme Sistemi	-	Oligomenore, doğurganlığın azalması (kadınlarda)

(*) Gilbert, J (2017). Thyrotoxicosis–investigation and management. Clinical Medicine, 17(3) (sayfa 275) alınmıştır.

Subklinik tirotoksikoz normal düzeylerde olan hormonlar (sT4 ve sT3) ile aşikâr tirotoksikozdan ayırt edilmelidir. Tiroid hormon direnci görülen hastalarda ise normal veya hafif yükselmiş TSH düzeyi ile birlikte yüksek tiroid hormon düzeyleri vardır (16). Buna ek olarak çok nadir görülen TSH salgılayan adenomlarda yüksek tiroid hormonları ile birlikte uygunsuz normal TSH düzeyleri saptanabilir (54).

Serumda bulunan total tiroksin (tT4) ve total triiodotironin (tT3) seviyeleri, protein bağlı hormon düzeyini yansıtır. Bu nedenle, protein artışına neden olan durumlar, total tiroid hormon düzeyini etkileyebilir. T4 bağlı globulin infeksiyöz hepatit, hamilelik, östrojen veya opioid alan hastalarda artabilir. Tiroid hormon bağlayıcı proteinlerdeki değişikliklerden büyük oranda etkilenmelerinden dolayı, serbest hormon ölçümleri tercih sebebi olmuştur (55).



Şekil 2.1. TSH düzeyine göre ayırıcı tanı

(*) Bu şekil TEMD 2020 Tiroid Çalışma Grubunun Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzundan alınmıştır (sayfa 4)

Tiroglobulin (Tg), tiroidin folliküler hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Serumdaki Tg seviyesinin belirlenmesi için, radyoimmünoassay (RIA) veya immünetrik (İMA) teknikleri kullanılmaktadır. Düşük serum Tg konsantrasyonu; tiroid agenezi, total veya totale yakın tiroidektomi, radyoaktif iyotla ablasyon veya TSH süpresyonu dışında nadir rastlanılan bir durumdur. Diğer tiroid hastalıklarında Tg konsantrasyonu normal veya yüksektir. Tg yüksekliği otonom tiroid fonksiyonu, tiroid hasarı, tiroid reseptörlerinin aktivasyonu ya da metastatik diferansiye tiroid kanserinden salınımla olur. Buna ek olarak; tiroglobulin otoantikorunun (TgAb) varlığı da serum Tg ölçümlerini etkilemektedir (56). Serum tiroglobulin düzeylerinin nodüllerin başlangıç döneminde değerlendirilmesinde yeri yoktur. Çünkü düzeyler guatrın boyutuyla ilişkilidir ve benign-malign ayrımını yapamaz.

Tirotoksikoz tanısı için; Antitiroglobulin antikor (AntiTg) ve antimikrozomal antikor (antiM), Tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO), tiroid

reseptör antikoru (TRAb), tiroid büyüme antikorları veya immünoglobulinleri gibi çeşitli antikorlar kullanılmaktadır. Tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO) normal bireylerin %8-9'unda, Graves hastalarının %54-74'ünde, Hashimoto tiroiditi ya da idiyopatik miksödem hastalarının %99-100'ünde, diferansiye tiroid kanserlerinin %19'unda, non-otoimmün tiroid hastalıklarının %11'inde saptanabilir (57). AntiTg ve antiM otoimmün hastalıkların tanısının konulmasında veya ekarte edilmesinde kullanılmaktadır. Bu yöntemle AntiTg Graves, Hashimoto ve primer hipotiroidi tanılı hastalarda pozitif çıkabilmektedir. AntiM, tiroid peroksidaza karşı gelişir, Graves ve Hashimoto hastalarında pozitif gözlenmektedir. Hashimoto tanısında önemlidir ve yüksek titreleri ötroid hastalarda tanı konmasına yardımcı olur. TRAb otoantikorları ise Basedow-Graves hastalığının patofizyolojisinde rol oynayan ve follikül hücrelerinde bulunan TSH reseptörlerine karşı gelişen antikorlardır (21). Patofizyolojiyi anlamakta yardımcı olmakla beraber, hipertiroidizm ile başvuran hastaların ilk klinik değerlendirmesinde yanlış veya bilinmeyen tanı sayısını azaltmaya yardımcı olabilmektedir (58).

Tirotksin bağlayıcı globulin (TBG); glikoprotein yapısında, T3 ve T4 hormonlarının plazmada bağlandığı taşıyıcı proteindir. TBG seviyesinde meydana gelen değişiklikler, dolaşımda bulunan tiroid hormonlarını da etkilemektedir.

TSH reseptör antikoru (TRAb), tiotropin reseptör antikoru olarak ta adlandırılmaktadır ve Graves hastalığının zor tanı alan bazı vakalarında kullanılmaktadır. Genellikle 1,5 IU/l üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmektedir.

2.3.2. Görüntüleme Yöntemleri

Tiroidin görüntülenmesinde en sık başvurulanan yöntem ultrasonografidir (USG). USG birçok klinik durumlarda kullanılır; nodülün kistik, solid veya kalsifiye olup olmadığını göstermede, palpe edilmesi zor veya şüpheli olan nodüllerin varlığını göstermede başvurulur (52). Ultrasonografi ayrıca; İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)'ne yol göstermede, malignite nedeniyle yapılan tiroidektomiden sonra tiroid lojunun ve servikal lenf nodlarının incelenmesinde ve ektopik tiroid dokusunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Buna ek olarak,

tedavi amacıyla verilecek olan radyoiyot miktarını belirlemek için tiroid hacminin hesaplanmasında yine USG kullanıma başvurulmaktadır.

Radyoaktif iyot uptake yönteminin rutin değerlendirmede yeri yoktur. TSH düşük veya düşük normal bulunduğu vakalarda hipertiroidi ayırıcı tanısında kullanılabilir. Tiroid dokusunun RAI tutulum yeteneğinden faydalanılarak yapılan bir görüntüleme yöntemi olan tiroid sintigrafisinde I-131, I-123 ya da 99mTc kullanılır. Tiroid sintigrafisi, radyoaktif bir madde kullanılarak tiroidin görüntülenmesine esasına dayanır. Tiroid sintigrafisi tiroid dokusunun yapısı ve fonksiyonu hakkında bilgi verir. Sintigrafi tiroid bezinin büyüklüğünü, nodüllerin soğuk, sıcak veya ılık olduğunu anlamak açısından kullanışlıdır. Ayrıca retrosternal tiroidleri, dil kökündeki ektopik tiroidleri ve fonksiyonel olan tiroid bezi metastazlarını da göstermek açısından yararlıdır (59).

2.3.3. Biyopsi Yöntemleri

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) hızlı sonuç veren, maliyet-etkinlik açısından değerli, neoplazik ve neoplazik olmayan nodüllerin ayırımında yaygın olarak kabul gören ve nodüler guatrli hastaların cerrahi tedavi gerekliliğini belirleyen bir yöntemdir (60). Palpe edilebilen tiroid nodüllerine İİAB yapmadan önce uygulanacak laboratuvar testleri, olası bir tirotoksikozun saptanmasına yönelik olmalıdır. Son zamanlarda, genellikle TİİAB işlemleri USG eşliğinde yapılmaktadır.

2.4. Tedavi Yöntemleri

Tirotoksikoz tedavisi temelde; tiroid dokusunu yıkmak, tiroid hormon sentez ve salınımını inhibe etmek, periferdeki hormon etkilerini önlemek amacıyla uygulanmaktadır. Bu bağlamda, medikal tedavi (antitiroid ilaçlar), radyoaktif iyot ablasyon tedavisi ve cerrahi tedavi olmak üzere 3 yöntem mevcuttur.

2.4.1. Medikal Tedavi (Antitiroid İlaçlar)

Bu ilaçlar tiroid hormon sentezini inhibe ederler ve böylelikle serum tiroid hormon seviyesi aşamalı olarak azalır. Birkaç hafta veya ay sonra ilaçların dozu azaltılabilir, sonuçta kesilebilir, hasta uzun bir süre ötiroid kalabilir. Bu ilaçlar;

tiourasiller (propiltiourasil) ve imidazoller (metimazol, karbimazol) olmak üzere iki gruba ayrılır.

Antitiroidal ilaçlar iyot transport sistemiyle benzer olarak aktif şekilde tiroid bezinde yakalanırlar. Bu bileşikler iyot transportunu inhibe etmezler, depolanmış hormonun salınışını bloke etmezler. En önemli etkileri peroksidaz aracılı iyot oksidasyonu ve organifikasyonu ve iodoironinin birleşmesi basamaklarının inhibisyonudur. PTU aynı zamanda periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü bloke eder.

Antitiroidal ilaçlar başlıca Graves hastalığının uzun süreli tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca, gebe hastalarda, cerrahi veya radyoiod tedavisine hazırlarken ve neonatal Graves hastalığında kullanılır. Graves hastalığının kontrolünde, hem MMI hem de PTU kullanımı oldukça etkilidir ancak Amerikan Tiroid Derneği (ATA) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) tercih edilen ajan olarak MMI'ı önermektedir (7). PTU kullanımının avantajı; periferde T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe eder. MMI'nın avantajları ise; total doz günlük tek doz halinde alınabilir, PTU'ya göre hastalar daha hızlı ötiroid hale gelirler, daha düşük dozda kullanıldığından yan etkiler açısından daha güvenilirdir. Metimazol'e bağlı teratojenite riski ("Metimazol embriyopati"; aplazia kutis, koanal ve özefagus atrezi) nedeni ile özellikle ilk trimesterde tercih edilen ATİ mutlaka PTU olmalıdır.

Tiroid fonksiyonlarında zamanla düzelme ile antitiroidal ilaçların dozu aşamalı olarak azaltılır. Hastalığın kontrolü için yüksek dozların kullanılmaya devam etmesi gerekiyorsa, remisyon olası değildir ve ablasyon tedavisi seçilir.

Antitiroidal ilaç tedavisinde görülen yan etkiler şu şekildedir (61):

Minör yan etkiler:

Sık görülenler (%1-5); döküntü, ürtiker, artralji, ateş, geçici lökopeni

Nadir: Gastrointestinal, tat ve koku anormallığı, artrit

Majör yan etkiler:

Nadir (%0,2-0,5): Agranülositoz

Çok nadir: Aplastik anemi, trombostopei, hepatit, vaskülit, sistemik lupus benzeri sendrom, hipoprotobinemi, hipoglisemi, nefrotik sendrom

2.4.2. Radyoaktif İyot Tedavisi

Dünya’da radyoaktif iyot tedavisi ilk kez 1940 yıllarında kullanılmaya başlamıştır (62). Oral olarak kapsül veya sıvı formu uygulanır. Hızla ve tam olarak absorbe olur, inorganik iyot gibi tiroid tarafından yakalanır, tiroid folliküler hücreleri tarafından hızla konsantre edilir ve hızla organifiye olur. Kolloidde depolanır. Radyoiyoda (hatta iyotlu kontrast ajanlara sensitif bireylerde bile) allerjik reaksiyon yoktur.

Radyoiyot bir kez bezde lokalize olduğunda radyasyon dozunun dağılımını ışının enerjisi ve tipi, folliküler içinde iyodun dağılımına bağlıdır. Tedavide kullanılan I-131, β ve gamma ışın yayar. Radyoiyodun total radyasyon dozunun %73-96’sı partiküler radyasyona bağlıdır. Yani folliküler hücrelerin yıkımı β partikül radyasyonun sonucudur (63). Ancak tiroiddeki partiküllerin ortalama dağılımı büyük oranda değişkendir. β ışın yayanlara göre (I-131, I-132, I-133, I-135 gibi), β ışın yaymayanlarda (I-123 ve I-125 gibi) çok daha kısadır.

Başlangıç olarak radyoitot inflamatuvar yanıtı uyaran hücrel nekroza neden olur. Bazen tiroidde hafif hassasiyet meydana gelir. Radyoiyot uygulanmasından sonra 4-10 gün içinde yıkılan folliküllerden depo hormonların kana sızmasının sonucu olarak kanda tiroid hormon düzeyleri yükselebilir ve hastaların hipertiroidi kliniği geçici olarak kötüleşebilir. Bu esnadaki hipertiroidi semptomları β blokerlarla kontrol edilebilir. Histolojik olarak epitelde şişme ve nekroz, ödem ve lökosit infiltrasyonu görülür, Çekirdek değişiklikleri karsinomu andırır gibidir, bu yıllarca devam eder. Zamanla ve büyük olasılıkla kaçınılmaz olarak hipotiroidi ile sonuçlanan kronik inflamatuvar yanıtla ilişkili atrofi ve fibrozis gelişir (63).

Radyoaktif iyot tedavisinin endikasyonlarını; diffüz toksik guatr (Graves hastalığı), toksik adenom, toksik multinodüler guatr, non-toksik diffüz guatr, non-toksik multinodüler guatr, non-toksik uninodüler guatr (otonom nodül, sıcak nodül) olarak sıralamak mümkündür. Kontraendikasyonları ise; gebelik ve emzirme olarak sıralanabilir (20).

Radyoaktif iyot tedavisinin hasta seçimleri;

Diffüz toksik guatr hastaları için; cerrahi veya medikal tedavi kontraendike, hasta tercih ediyorsa ve hasta yaşlı ise ilk tedavi seçeneği olarak verilebilir. Uzun süreli antitiroid tedavinin uygun olmadığı veya yan etkilerin izlendiği hastalarda (ilaç etkileşimleri, lökopeni veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma) da tercih edilebilmektedir. Buna ek olarak, antitiroid tedavinin başarılı olmadığı, 12-18 aylık tedaviye rağmen hipertiroidinin devam ettiği hastalarda kullanılmaktadır.

Toksik nodüler guatr (toksik adenom veya toksik multinodüler guatr) hastaları için; tiroid kanserinin dışlandığı vakalarda cerrahiye alternatif olarak (trakeal deviasyon ve/veya kompresyona neden olan büyük guatrı olan hastalar), cerrahi tedavinin kontraendike olduğu, yaşlı hasta grupları için tercih edilebilmektedir. Ayrıca, hastaların cerrahi tedaviye hazırlanması için tiroid boyutlarını küçültmek amacıyla da kullanılmaktadır. Toksik multinodüler guatr hastalarının büyük bölümünde tiroid belirgin olarak büyümüştür ve I-131 uptake'i Graves hastalığına oranla oldukça düşüktür. Bu nedenlerle genellikle daha yüksek ve tekrarlayan radyoaktif iyot dozlarına gereksinim vardır.

Tirotoksikoza neden olan ancak radyoaktif iyot tedavisi endikasyonu olmayan hastalıklar belirlenmeli (örneğin tiroidite bağlı tirotoksikoz, Jod-Basedow hastalığı ve diğer tirotoksikoz nedenleri gibi) bu hastalarda RAİ tedavisi verilmemelidir.

2.4.3. Cerrahi Tedavi

Graves hastalığında cerrahinin amacı hipertiroidinin tedavisi için yeterli dokunun ortadan kaldırılması ve hipotiroidizmi önlemede yeterli dokunun bırakılmasıdır. Subtotal tiroidektomi tirotoksikoz için uygulanan tedavinin en eski formudur. Günümüzde alerjisi olan, gebe, adolesan ve çocuk, büyük guatrlı, ablatif tedaviyi tercih eden, ancak bu konuda endişeli olanlar gibi seçilmiş vakalara uygulanmaktadır. Fonksiyonel otonom tiroid nodülü olan hastalarda; hasta 45 yaşından küçükse ve nodül çapı 4 cm'den fazla ise cerrahi tercih edilen yöntemdir (64).

Hasta cerrahiye antitiroidal ilaçlar ve beta-adrenerjik antagonistlerde hazırlanır. Cerrahinin mortalitesi sıfıra yakındır. Komplikasyonları (%1-2) rekürrent laringeal sinir hasarı ve hipoparatiroidizmdir. Ayrıca geçici hipokalsemi, cerrahi sonrası kanama, yara enfeksiyonu, keloid oluşumu, kötü görünüşlü yara gelişebilir (63). Cerrahiden sonraki ilk yıl içinde hastaların %12-80'inde hipotiroidi meydana gelir ve %1-3/yıl geç hipotiroidi insidansı vardır. Hipotiroidi gelişimi kalan dokunun büyüklüğü, antitiroid antikörlerinin varlığı ve takip süresine bağlıdır. Yineleyen tirotoksikoz hastaların en az %5'inde gelişir. Rekürrens cerrahiden yıllar sonra gelişebilir, bu koşulda tercih edilecek tedavi yöntemi radyoyottur (64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Helsinki Deklarasyonuna ve hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlanmış olup, Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 70904504/450 karar numarası ile 23/07/2020 tarihinde onaylanmıştır (Ek-1).

Hasta seçimi: Çalışmada 1 Ocak 2014 – 31 Aralık 2015 tarihleri arasında endokrin ve metabolizma hastalıkları polikliniği veya servisine herhangi bir nedenle başvuran, TSH değeri $<0,55 \mu\text{IU/mL}$ olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma verileri hastanemiz MİA-MED otomasyon bilgi sisteminden elde edildi. Çalışmaya TSH değeri $<0,55 \mu\text{IU/mL}$ olan, takip ve tedavileri hastanemizde yapılan tirotoksikoz tanılı hastalar değerlendirildi. 31 Aralık 2019 tarihine kadar takip edilen hastaların takip verileri çalışmaya dahil edildi.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil etme ve hariç bırakma kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Hariç Bırakma Kriterleri
18 yaş üstü hastalar	Değerlendirmesi tamamlanmadan takibi bırakan hastalar
Başvuru anında TSH değeri referans aralığının altında olan ve etyolojik değerlendirme için sT4 ve sT3 değerleri çalışılan hastalar	Santral hipotiroidisi olan hastalar
İlk başvuru sonrası takip ve tedavilerine devam eden hastalar	Takip ve tedavi verisine ulaşamayan hastalar

Tablo 3.2. Çalışmada değerlendirmeye alınan parametreler

Yaş, Cinsiyet
TSH, sT4, sT3
Anti TPO, anti TG, TRAb
ATİ alan hastalarda ALT-AST, T/D bilirubin değerleri ve hemogramdaki nötrofil sayısı
Hastaların reçete bilgileri, epikriz bilgileri
Hastaların yeni konulan veya takipli tanısı
Yeni başlanan veya takibine devam edilen medikal tedavi
Tirotoksikoz - hipotiroidi tanısı varlığı veya yokluğu
ATİ başlanan hastalarda takip süresi
ATİ sonrası nüks gelişen hastalarda kalıcı tedavi kararı (RAİ-Cerrahi)

TSH için çalışma süresi içinde 4 farklı kit kullanılmıştır. Referans aralıkları (0,27 - 4,2 uIU/mL, 0,35 - 5,5 uIU/mL 0,51 - 4,3 uIU/mL 0,55 - 4,78 uIU/mL) şeklindedir. TSH değeri 4 farklı kite göre belirlenmiş referans değerlerin atında olan değerler tirotoksikoz olarak değerlendirildi. Referans değerleri aralığında olan değerler normal kabul edildi. sT4 içinde farklı kitler kullanılmıştır. Referans aralıkları (0,93 - 1,7 ng/dL, 0,72 - 1,56 ng/dL 0,89 - 1,76 ng/dL) şeklindedir. Farklı kite göre belirlenmiş referans değerlerin üstünde olan değerler sT4 toksikozu olarak değerlendirildi. Referans değerleri aralığında olan değerler normal kabul edildi. sT3 içinde 3 farklı kit kullanılmıştır. Referans aralıkları (3 - 4,7 pg/mL 2,56 - 5,01 pg/mL 1,8 - 4,6 pg/mL) şeklindedir. Farklı kite göre belirlenmiş referans değerlerin üstünde olan değerler sT3 toksikozu olarak değerlendirildi. Referans değerleri aralığında olan değerler normal kabul edildi. TRAb için referans aralığı <9 U/L normal kabul edilmiştir. >9 U/L TRAp pozitif kabul edilmiştir. Anti-TPO için 2 farklı kit kullanılmış <35 IU/mL ve <34 IU/mL normal kabul edilmiş. Farklı kite göre belirlenmiş referans değerlerin üstünde olan değerler anti-TPO pozitif kabul edilmiştir. Anti-HTG için de 2 farklı kit kullanılmış <40 IU/mL ve <115 IU/mL normal kabul edilmiştir. Farklı kite göre belirlenmiş referans değerlerin üstünde olan değerler anti-HTG pozitif kabul edilmiştir.

ATİ ilişkili toksisite tespitinde başka bir nedene bağlanamayan ALT-AST değerlerinde kullanılan kitin referans değerlerinin 3 katından yüksek olması heptotoksisite, T/D bilirubin değerlerinin referans değerlerin üstüne çıkması da hepatotoksisite olarak değerlendirildi. Mutlak nötrofil sayısının 1500/mm³'ün altına düşmesi nötropeniye gidiş olarak değerlendirilip ATİ tedavisi kesildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler n (%), ortalama±standart sapma (SS) ve medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact test kullanılmıştır. Normallik dağılım varsayımının analizinde Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanıldı. Graves tanılı hastalarda nüks oluşumunu etkileyen bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesinde Binary Lojistik

Regresyon Analizi kullanılmış ve sonuçlar Odds Ratio (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunuldu. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 1651 hastanın demografik özellikleri Tablo 4.1’de sunulmuştur. Buna göre, hastaların yaş ortalaması $51,29 \pm 14,24$ yıl (min:18; maks:97) olarak hesaplanırken, 1350 hastanın (%81,8) 65 yaş altı ve 301 hastanın (%18,2) 65 yaş ve üstü olduğu görülmüştür. Hastaların %18’i erkek ve %82’si ise kadın hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri (n=1651)

	Ort $\pm$ SS/Medyan (min-maks)/n (%)
Yaş	51,29 $\pm$ 14,24
<65	1350 (81,8)
$\geq$ 65	301 (18,2)
Cinsiyet	
Erkek	298 (18)
Kadın	1353 (82)
Tedavi süresi (ay)	45 (0-60)
Takip süresi (ay)	54 (0-60)

Hastaların klinik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistiksel değerler Tablo 4.2’de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk ölçüm medyan TSH değeri 0,11 (min:0; maks:0,54) olarak hesaplanmıştır. Hastaların medyan ST4 değeri 1,74 (min:0,29; maks:8), ST3 değeri 3,19 (min:1; maks:32) olarak bulunurdu. Hastaların medyan Anti-TPO, Anti-HTG ve TRAb değerleri sırasıyla; 14 (min:0; maks:3000), 18 (min:0; maks:4000) ve 3,9 (min:0; maks:478) olarak izlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri (n=1651)

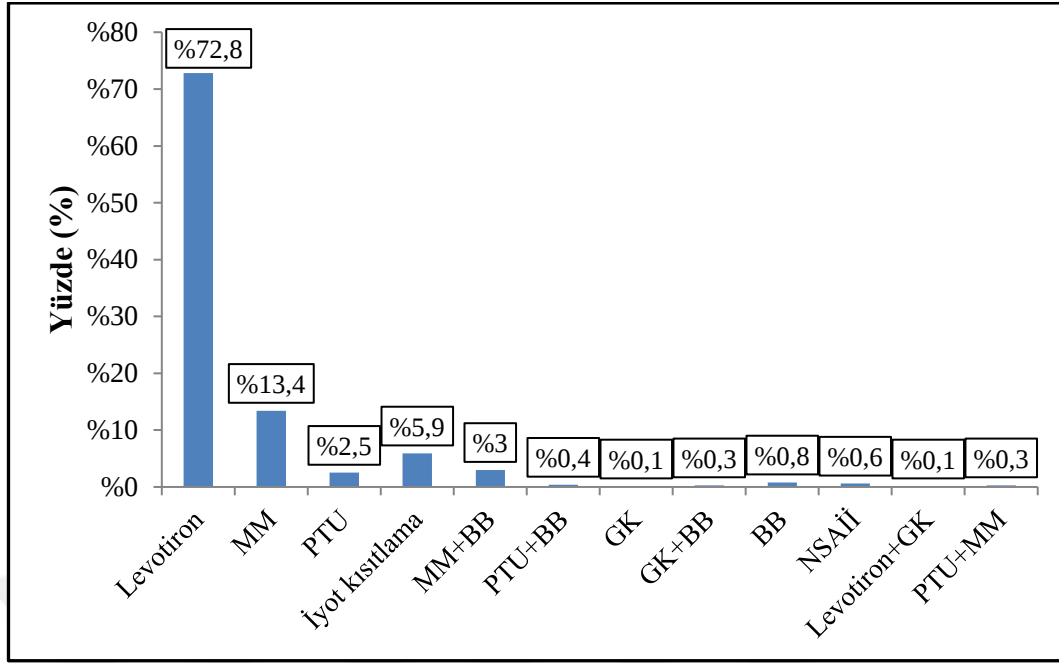
	Medyan (min-maks) /n (%)
TSH	0,11 (0-0,54)
ST4	1,74 (0,29-8)
ST3	3,19 (1-32)
Anti-TPO	14 (0-3000)
Anti-HTG	18 (0-4000)
TRAb	3,9 (0-478)
Malignite	
Malignite öyküsü yok	1409 (85,3)
Papiller	205 (12,4)
Foliküler	23 (1,4)
Medüller	8 (0,5)
Anaplastik	1 (0,1)
Papiller+medüller mix	1 (0,1)
Hürtle	4 (0,2)

Hastaların aldıkları tedavilere göre dağılımı Tablo 4.3'te sunulmuştur. Tedavi almayan 63 hasta (%3,8), Levotiroksin tedavisi alan 1155 hasta (%70), MMI tedavi alan 212 hasta (%12,9), PTU tedavisi alan 39 hasta (%2,4), iyot kısıtlama alan 93 hasta (%5,6) ve MMI+BB tedavisi alan 47 hasta (%2,9) olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.3. Hastaların tedavilerine göre dağılımı (n=1651)

n (%)	
Medikal tedavi	
Yok	63 (3,8)
Levotiroksin	1155 (70)
MMI	212 (12,9)
PTU	39 (2,4)
İyot kısıtlama	93 (5,6)
MMI+BB	47 (2,9)
PTU+BB	7 (0,4)
GK	2 (0,1)
GK+BB	4 (0,2)
BB	12 (0,7)
NSAİİ	9 (0,5)
Levotiroksin +GK	1 (0,1)
PTU+MMI	5 (0,3)
RAİ	
Yok	1241 (75,2)
Takipte var	153 (9,3)
Daha önce var	257 (15,6)
Cerrahi	
Yok	1047 (63,4)
Takipte var	61 (3,7)
Daha önce var	543 (32,9)
RAİ 2	
Yok	1534 (93)
Takipte var	5 (0,3)
Daha önce var	111 (6,7)
Yapılan cerrahi	
Yok	1087 (66)
TT	452 (27,4)
Opere MNG	68 (4,1)
STT	30 (1,8)
Lobektomi	11 (0,7)

Şekil 4.1’de medikal tedavi uygulanan hastaların aldıkları tedaviye göre dağılımları gösterilmiştir. Hastaların %72,8’i Levotiroksin, %13,4’ü MMI, %2,5’i PTU, %5,9’u iyot kısıtlama tedavisi almıştır.



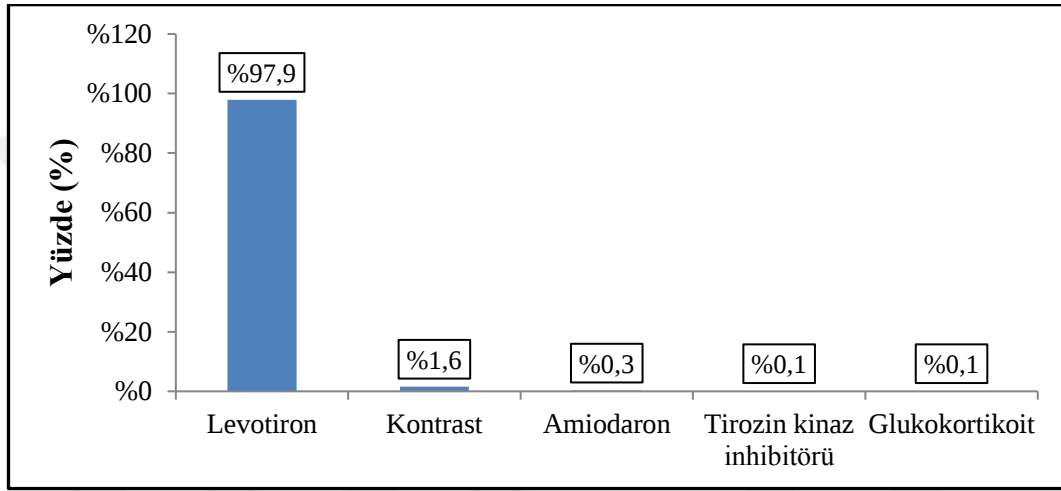
Şekil 4.1. Hastaların aldıkları medikal tedaviye göre dağılımları

Hastaların ilaç ilişkili TSH düşüklüğü durumuna göre dağılımı Tablo 4.4'te gösterilmiştir. İlaç ilişkili TSH düşüklüğü bulunan hastalarda en sık Levotiroksin kullanımı (%69,7) saptanmıştır. Levotiron kullanımı olan hastaların %8,1'i tiroid malignitesi sonrası iatrojenik olarak yüksek doz levotiroksin alan hastalardan oluşmaktadır. Takiben kontrast maruziyeti (%1,2), amiodaron (%0,2), glukokortikoid (%0,1) ve tirozin kinaz inhibitörü (%0,1) kullanımı gözlenmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların ilaç ilişkili TSH düşüklüğü durumuna göre dağılımı (n=1651)

	n (%)
İlaç ilişkili tirotoksikoz	
Yok	476 (28,8)
Levotiroksin	1015 (61,5)
Malignite sonrası Levotiroksin kullanımı	135 (8,17)
Kontrast	19 (1,2)
Amiodaron	4 (0,2)
Tirozin kinaz inhibitörü	1 (0,1)
Glukokortikoid	1 (0,1)

Şekil 4.2’de ilaç ilişkili tirotoksikoz görülen hastaların kullanılan ilaçlara göre dağılımı verilmiştir. Buna göre, ilaç ilişkili tirotoksikoz bulunan hastalarda en yüksek oranda Levotiroksin kullanımı (%97,9) saptanmıştır. Levotiron kullanımı olan hastaların %11,4’ü tiroid malignitesi sonrası iatrojenik olarak yüksek doz levotiroksin alan hastalardan oluşmaktadır, takiben kontrast maruziyeti (%1,6), amiodaron (%0,3), glukokortikoid (%0,1) ve tirozin kinaz inhibitörü (%0,1) kullanımı izlenmiştir.



Şekil 4.2. İlaç ilişkili tirotoksikoz görülen hastaların kullanılan ilaçlara göre dağılımı

Hastaların aldıkları tanılara göre dağılımı Tablo 4.5’te sunulmuştur. Buna göre, hastaların %71,4’ünde ilaç ilişkili, %15,1’inde Graves, %7,1’inde TMNG, %1,8’inde TN ve %1,9’unda subakut tiroidit izlenmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların aldıkları tanılara göre dağılımı (n=1651)

Tanılar	n (%)
İlaç ilişkili	1179 (71,4)
Etiyolojisi net olmayan	13 (0,8)
Graves	249 (15,1)
TMNG	117 (7,1)
TN	30 (1,8)
Gestasyonel	28 (1,7)
Postpartum tiroidit	1 (0,1)
Hashitoksikoz	2 (0,1)
Subakut tiroidit	32 (1,9)

Tablo 4.6’da 65 yaş altı ve 65 yaş ve üstü hastalarda aldıkları tanıların dağılımı sunulmuş ve iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, 65 yaş ve üstü hastalarda TMNG (%14,9) ve TN (%4,5) daha sık görülürken 65 yaş altı hastalarda gestasyonel tanılarının (%2,3) görülme sıklığının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Diğer tanıların iki yaş grubunda benzer dağıldığı belirlenmiştir.

Tablo 4.6. Yaş gruplarına göre hastaların tanılarının dağılımı

Tanılar	<65 n (%)	≥65 n (%)	P
İlaç ilişkili	852 (69,8) ^a	188 (65,1) ^a	<0,001
Etyolojisi net olmayan	11 (0,9) ^a	2 (0,7) ^a	
Graves	206 (16,9) ^a	40 (13,8) ^a	
TMNG	74 (6,1) ^a	43 (14,9) ^b	
TN	17 (1,4) ^a	13 (4,5) ^b	
Gestasyonel	28 (2,3) ^a	0 (0) ^b	
Postpartum tiroidit	1 (0,1) ^a	0 (0) ^a	
Hashitoksikoz	2 (0,2) ^a	0 (0) ^a	
Subakut tiroidit	29 (2,4) ^a	3 (1) ^a	

Fisher’s Exact test. Bir satırdaki farklı küçük harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı gösterir.

Hastaların cinsiyete göre tanı oranları Tablo 4.7’de karşılaştırılmıştır. Buna göre, kadınlarda ilaç ilişkili tirotoksikoz (%76,9) erkeklere göre daha yüksek oranda görülürken, erkeklerde etiyolojisi net olmayan (%2,3), Graves (%30,5), TMNG (%13,1) ve TN (%5,4) istatistiksel olarak daha yüksek gözlenmiştir ($p<0,001$). Cinsiyetlere göre diğer tanıların dağılımı benzer bulunmuştur.

Tablo 4.7. Cinsiyete göre hastaların tanılarının dağılımı

Tanılar	Erkek n (%)	Kadın n (%)	P
İlaç ilişkili	139 (46,6) ^a	1040 (76,9) ^b	<0,001
Etyolojisi net olmayan	7 (2,3) ^a	6 (0,4) ^b	
Graves	91 (30,5) ^a	158 (11,7) ^b	
TMNG	39 (13,1) ^a	78 (5,8) ^b	
TN	16 (5,4) ^a	14 (1) ^b	
Gestasyonel	0 (0) ^a	28 (2,1) ^b	
Postpartum tiroidit	0 (0) ^a	1 (0,1) ^a	
Hashitoksikoz	0 (0) ^a	2 (0,1) ^a	
Subakut tiroidit	6 (2) ^a	26 (1,9) ^a	

Fisher's Exact test. Bir satırdaki farklı küçük harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı gösterir.

İzole TSH düşüklüğü olan hastaların aldıkları tanılara göre dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir. Buna göre, hastaların %65,7'sinde ilaç ilişkili, %17,3'ünde Graves, %9,7'sinde TMNG, %2,4'ünde TN ve %1'inde subakut tiroidit saptanmıştır.

Tablo 4.8. İzole TSH düşüklüğü olan hastaların aldıkları tanılara göre dağılımı (n=670)

Tanılar	n (%)
İlaç ilişkili	440 (65,7)
Etyolojisi net olmayan	12 (1,8)
Graves	116 (17,3)
TMNG	65 (9,7)
TN	16 (2,4)
Gestasyonel	12 (1,8)
Postpartum tiroidit	1 (0,1)
Hashitoksikoz	1 (0,1)
Subakut tiroidit	7 (1)

İzole T3 toksikozu olan hastaların aldıkları tanılara göre dağılımı Tablo 4.9’da verilmiştir. Buna göre, hastaların %35,7’sinde ilaç ilişkili tirotoksikoz, %35,7’sinde Graves, %7,1’inde TMNG, %14,3’ünde TN ve %7,1’inde gestasyonel tiroidit tespit edilmiştir.

Tablo 4.9. İzole T3 toksikozu olan hastaların tanılarının dağılımı (n=14)

Tanılar	n (%)
İlaç ilişkili	5 (35,7)
Graves	5 (35,7)
TMNG	1 (7,1)
TN	2 (14,3)
Gestasyonel	1 (7,1)

Antitiroid tedavi alan Graves tanılı hastaların takip sonuçları Tablo 4.10’da gösterilmiştir. 28 hastanın (%15,1) remisyonda olduğu görülürken, 63 hastaya (%34,1) RAİ ablasyonu tedavisi verilmiş, 20 hastaya (%10,8) cerrahi müdahale yapılmış, 6 hastaya (%3,2) iyot kısıtlaması uygulanmış ve 9 hastada (%4,9) ATİ’ye devam edilmiştir. 53 hasta (%28,6) takipten çıkarken ve 6 hastada (%3,2) kalıcı tedavi istenmediği için ATİ’ye devam edilmiştir.

Tablo 4.10. ATİ tedavi alan Graves tanılı hastaların takip sonuçları göre dağılımı (n=185)

	n (%)
Nüks/Remisyon	
Remisyon	28 (15,1)
RAİ	63 (34,1)
Cerrahi	20 (10,8)
İyot kısıtlaması ile takip	6 (3,2)
İlaç devam, tedavi ret	6 (3,2)
ATİ devam	9 (4,9)
Takipten çıkan	53 (28,6)

Graves hastalarında tedavi süresi, aldıkları medikal tedavi ve nüks/remisyon oranlarının dağılımı Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Graves hastalarında medyan tedavi süresi 12 ay (min:1; maks:52) olarak hesaplanmıştır. Uygulanan medikal tedaviye göre dağılımları incelendiğinde 91 hastaya (%72,2) MMI, 7 hastaya (%5,6) PTU, 24 hastaya (%19) MMI+BB, üç hastaya (%2,4) PTU+BB ve bir hastaya (%0,8) PTU+MMI verildiği görülmüştür. Graves hastalarının %22,2’sinin remisyonunda olduğu, %50’sine RAİ ablasyonu yapıldığı, %15,9’una cerrahi müdahale yapıldığı, %4,8’inde hasta kalıcı tedaviyi red ettiği için ilaca devam edildiği ve %7,1’inde ATI’ye devam edildiği görülmüştür.

Tablo 4.11. ATİ tedavisi alan Graves hastalarında nüks/remisyon oranları (n=126)

	Medyan (min-maks)/ n (%)
Tedavi süresi (ay)	12 (1-52)
Tedavi türü	
MMI	91 (72,2)
PTU	7 (5,6)
MMI+BB	24 (19)
PTU+BB	3 (2,4)
PTU+MMI	1 (0,8)
Nüks/Remisyon	
Remisyon	28 (22,2)
RAİ	63 (50)
Cerrahi	20 (15,9)
İlaç devam, tedavi ret	6 (4,8)
Ati devam	9 (7,1)

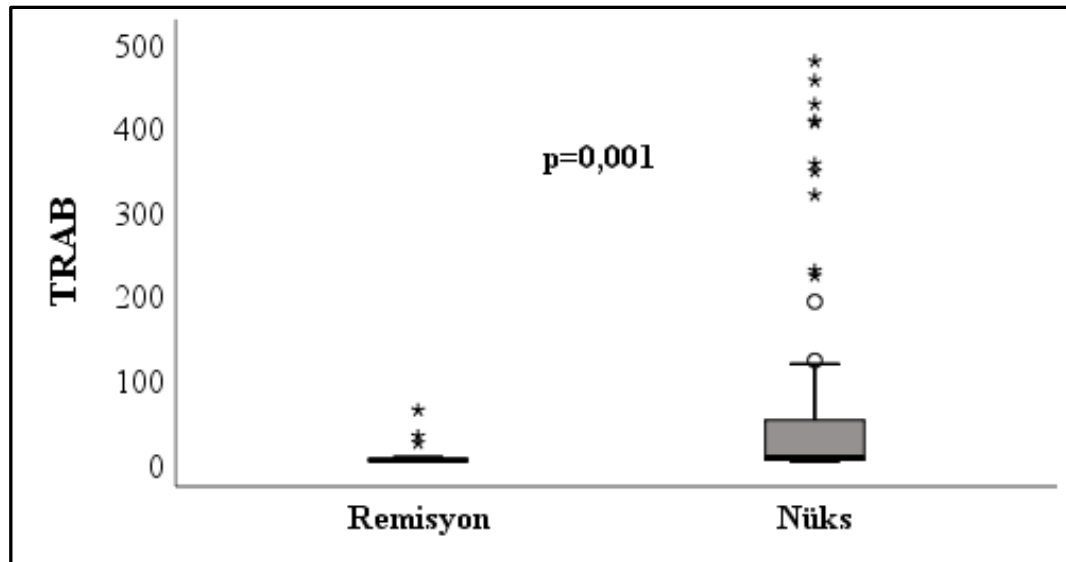
Tablo 4.12’de Graves hastalarında nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların TRAb, anti-TPO, Anti-HTG, ST3 ve ST4 değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş değerleri (p=0,466) ve dağılımları (p=0,856), cinsiyet dağılımları (p=0,844), anti-TPO (p=0,780), Anti-HTG (p=0,293) ve ST4 (p=0,143) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken nüks gelişen hastaların TRAb değerlerinin remisyonunda olan hastalara göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,001). Bununla ilgili şekil aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.3). Nüks

gelişen hastaların ST3 değerlerinin remisyonda olan hastalara göre daha yüksek olduğu, fakat bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur (p=0,057).

Tablo 4.12. Graves hastalarında medikal tedavi sonrası nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların TRAb, anti-TPO ve Anti-HTG değerlerinin karşılaştırılması

	Remisyon (n:28)	Nüks (n:98)	p
Yaş, ort±SS	51,82±13,23	49,37±16,25	0,466
<65, n(%)	23 (82,1)	79 (80,6)	0,856
≥65, n(%)	5 (17,9)	19 (19,4)	
Erkek, n(%)	10 (35,7)	37 (37,8)	0,844
Kadın	18 (64,3)	61 (62,2)	
AntiTPO, medyan (min-maks)	15,5 (5-1914)	27,5 (1-2575)	0,780
AntiHTG, medyan (min-maks)	18,5 (8-2580)	24 (8-3367)	0,293
TRAb, medyan (min-maks)	3,6 (1,8-63)	7,05 (2,14-478)	0,001
ST3, medyan (min-maks)	3,6 (2,43-15,2)	4,7 (2-31,7)	0,057
ST4, medyan (min-maks)	1,8 (0,91-6,7)	1,84 (0,29-7,77)	0,143

Student's t test, Mann-Whitney U test.



Şekil 4.3. Graves hastalarında nüks gelişen ve remisyonda olan hastaların TRAb değerleri

Graves hastalarında nüks gelişimini etkileyen risk faktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve bulgular Tablo 4.13’de sunulmuştur. Yapılan analiz sonucunda Graves hastalarında yaş, cinsiyet, anti-TPO, anti-HTG, TRAb ve ST3 değişkenlerinin nüks gelişimini etkilemediği görülmüştür.

Tablo 4.13. Graves hastalarında nüks gelişimini etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	OR (%95GA)	p
Yaş	1,002 (0,964-1,041)	0,917
Erkek Cinsiyet	1,221 (0,405-3,683)	0,723
Anti-TPO	0,999 (0,997-1,001)	0,092
Anti-HTG	1,001 (0,999-1,002)	0,328
TRAb	1,015 (0,981-1,049)	0,393
ST3	1,274 (0,979-1,657)	0,071

TMNG ve TN hastalarında verilen tedavi türü, tedavi süresi ve nüks/remisyon oranları Tablo 4.14’te gösterilmiştir. TMNG hastalarında medyan tedavi süresi 6 ay (min:0; maks:60) ve TN hastalarında 2,5 ay (min:0; maks:57) olarak bulunmuştur. TMNG hastalarının %17,9’una herhangi bir medikal tedavi uygulanmazken, %44,4 ile çoğunluğuna MMI tedavisi verilmiştir. TMNG hastalarının %21,4’üne iyot kısıtlama, %8,5’ine PTU, %6’sına MMI+BB ve %0,9’una PTU+BB tedavisi uygulanmıştır. TN hastalarının %34,5’ine herhangi bir medikal tedavi uygulanmamış, %31 ile en sık MMI tedavisi yapılmıştır. TN hastalarına uygulanan diğer medikal tedavilerin dağılımı incelendiğinde sırasıyla PTU (%17,2), iyot kısıtlama (%10,3), levotiroksin (%3,4) ve BB (%3,4) tedavilerinin hastalara verildiği görülmüştür. TMNG hastalarının %48,7’sine RAİ ablasyonu tedavisi, %12,8’ine cerrahi girişim, %6’sına iyot kısıtlaması ve %1,7’sine hem RAİ ablasyonu sonrası cerrahi yapıldığı saptanmıştır. 26 TMNG tanılı hastanın (%22,2) takipten çıktığı, 9 hastada (%7,7) ilaca devam edildiği gözlenmiştir. TN hastalarında %70 ile en sık RAİ ablasyonu tedavisi yapıldığı ve takiben %16,7’sine cerrahi girişim uygulandığı belirlenmiştir.

Tablo 4.14. TMNG ve TN hastalarında verilen tedavi türü, tedavi süresi oranları

	TMNG Medyan (min-maks)/n(%)	TN Medyan (min-maks)/n(%)
Tedavi süresi	6 (0-60)	2,5 (0-57)
Tedavi türü		
Yok	21 (17,9)	10 (34,5)
MMI	53 (45,3)	9 (31)
PTU	10 (8,5)	5 (17,2)
İyot kısıtlama	25 (21,4)	3 (10,3)
MMI+BB	7 (6)	0 (0)
PTU+BB	1 (0,9)	0 (0)
BB	0 (0)	1 (3,4)
ATİ devam eden	9 (7,7)	0 (0)
RAİ	57 (48,7)	21 (70)
Cerrahi	15 (12,8)	5 (16,7)
İyot kısıtlaması ile takip	7 (6)	0 (0)
İlaç devam, tedavi ret	1 (0,9)	0 (0)
Takipten çıkan	26 (22,2)	4 (13,3)
RAİ+Cerrahi	2 (1,7)	0 (0)

Tablo 4.15’te anti-tiroid tedavi alan hastalarda tedavi yan etkilerinin dağılımı gösterilmiştir. Buna göre, anti-tiroid tedavi alan 310 hastanın %1’inde ALT/AST yüksekliği ile seyreden hepatotoksisite, %0,3’ünde bilirubin yüksekliği ile seyreden hepatotoksisite ve %0,7’sinde nötropeni ile seyreden hematotoksisite tespit edilmiştir. Yan etkiler TMNG hasta grubunda görülmüştür.

Tablo 4.15. Anti-tiroid tedavi alan hastalarda yan etkilerin dağılımı (n=310)

	n (%)
ALT/AST yüksekliğine bağlı hepatotoksisite	
Yok	291 (99)
Var	3 (1)
Bilirubin yüksekliğine	
Yok	255 (86,7)
Var	1 (0,3)
Bakılmamış	38 (12,9)
Nötropeni	
Yok	290 (98,3)
Var	2 (0,7)
Bakılmamış	3 (1)

5. TARTIŞMA

Tirotoksikoz sık görülen ve tüm yaş gruplarını etkileyen kronik bir hastalıktır. Etkin ve hızlı bir şekilde tanısının konarak tedavisinin başlanması gerekmektedir. Etkin ve hızlı tedavi edilmemesi mortal komplikasyonlara neden olabilmektedir. Tirotoksikozlu hastalar üzerine gelişmiş ülkelerde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde tirotoksikozlu hastalar üzerine yapılmış çok merkezli çalışmaya rastlamadık.

TSH düşüklüğü olan 1651 hastayı değerlendirdiğimiz çalışmamızda; hastaların %18'i erkek ve %82'si kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 51,29±14,24 yıl (min:18; maks:97) olarak hesaplanırken 1350 hastanın (%81,8) 65 yaş altı ve 301 hastanın (%18,2) 65 yaş ve üstü olduğu görülmüştür.

Yaptığımız literatür taramasında: Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan "Colorado Thyroid Disease Prevalence" çalışmasında T4 replasmanı alan hastaların sadece %60,1'inde ötiroidinin sağlandığı, %0,9'unda aşikar tirotoksikoz ve %20,7'sinde subklinik tirotoksikoz görüldüğü saptanmıştır (4).

Mammen ve arkadaşları tarafından Amerika'da yapılan çalışmada tiroid hormon tedavisi almayan kişilerde düşük TSH düzeyi %0,8 oranında görülürken, tedavi altındaki hastalarda bu oran %9,6 saptanmış. Tiroid hormonu replasmanı alan hastalarda yıllık 1000 hastanın 17.7'sinde yeni gelişen TSH düşüklüğü saptanırken bu oran tedavi almayan grupta 1.5 idi. Tiroid hormonu tedavisi alan kadın ve erkekler karşılaştırıldığında tirotoksikoz gelişiminin kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu görülmüştür. Tedavi alan kadınlarda tirotoksikoz sıklığının almayanlara oranı 27.5 iken bu oran erkeklerde 3.8 saptanmıştır (65).

12 yaş üzerinde hipotiroidi prevalansı aşikâr hipotiroidi için %0,3, subklinik hipotiroidi de %4,3'tür. Hipotiroidi insidansı yıllık; kadınlarda 1000'de 3,5, erkeklerde 0,6 olarak verilmektedir. Hipotiroidi, kadınlarda erkeklere oranla 5-8 kat daha fazla görülmektedir. Hipotiroidilerin yaklaşık %99'u tiroid bezinden kaynaklanan primer hipotiroididir (52).

Brezilya’da Veisman ve arkadaşlarının primer hipotiroid hastaları üzerine yaptığı çalışmada tiroid hormon replasmanı alan tüm hastaların %42,7’sinde anormal serum TSH saptanmış. Bunların %28,3’ü yetersiz tedavi hipotiroidi ve %14,4’ü aşırı tedavi bağlı tirotoksikoz saptanmıştır (66).

Norveç’te subklinik hipertiroidizm nedenlerinin araştırıldığı epidemiyolojik bir araştırmada çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 4962 denekle çalışma planlanmış. Levotiroksin kullanan 521 denek arasında 70’inin (%13,4) baskılanmış bir serum TSH seviyesi vardı (67).

Yaptığımız çalışmada TSH düşüklüğü ile başvuran hastaların %71,4 ile ilaç ilişkili tirotoksikoz saptadık. İlaç ilişkili grupta %88’de primer hipotiroidi veya sekonder nedenlere bağlı (cerrahi, daha önce RAI, radyasyon vb) levotiron kullanımı, %11,45’inde tiroid malignitesi nedeniyle iatrojenik yüksek doz levotiron kullanımı olduğu saptandı. Levotiroksin dışında kontrast maruziyeti (%1,6), amiodaron (%0,3), glukokortikoid (%0,1) ve tirozin kinaz inhibitörü (%0,1) kullanımına bağlı TSH süpresyonu saptandı.

Tiroid hormon replasman tedavisi genellikle yaşam boyu devam eden bir tedavidir. Kişilerin zaman için tedaviye uyumlarının azalması, ek hastalıklar nedeniyle ek medikasyonlar almaları ve değişen gastrointestinal sistem fizyolojisi hastaların ötiroid kalmalarını zorlaştırmaktadır. Ayrıca orta-yüksek riskli tiroid diferansiye karsonomda operasyonlardan sonra levotiroksin kullanımı ile TSH baskılanmasını sağlamak amacıyla iatrojenik de olabilir.

İyotlu kontrast maddeler iyoda bağlı tirotoksikoz riskini artırır. Wolff-Chaikoff etkiden kaçış mekanizmanın bozulması patogeneizde önemli rol oynar. İleri yaş, MNG ve latent Graves hastalığı varlığı, düşük bazal TSH (tiroid otonomisi) iyoda bağlı tirotoksikoz gelişimi için risk faktörleridir (52).

Boston’da yaşayan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada kontrastlı tek bir bilgisayarlı tomografi (BT) çekimine maruz kaldıktan 1-4 hafta sonra 49 kişiden 5’inin (%10,2) düşük TSH değeri geliştirdiğini ve sadece bir hastada bariz hipertiroidizm geliştirdiği göstermiştir. Birleşik Devletler ve Japonya’da sırasıyla 56 ve 22 hastayı içeren ilave gözlemsel çalışmalar, koroner anjiyografi veya histerosalpingografiyi takiben yeni tirotoksikoz vakası gelişmezken, iyot yeterliliği olan bir bölgeden Avustralya’da yapılan bir çalışmada, 72 hastanın 2 (%2,8’inde)

bariz tirotoksikoz gelişmiş ve ayrıca iki hastada iyotlu kontrast maruziyetinden sonraki 8 hafta içinde subklinik tirotoksikoz gelişmiştir (7).

Türkiye'den Sevil Özkan ve arkadaşlarının 101 koroner anjiyografi yapılan ötiroid hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada aşikar tirotoksikoz gözlenmezken, hastaların %5,9'unda subklinik tirotoksikoz gelişmiştir (68).

Yaptığımız 2 yıllık süreyi kapsayan çalışmada Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine yönlendirilen ve kontrast ilişkili tirotoksikoz düşünülen hasta sayısı 19 olup, 2 yıllık süre içerisinde hastanemiz koroner anjiyografi ünitesinde yapılan anjiyografi işlemi sayısı 3043'tür. Vaka sayımızın bu kadar düşük olmasının muhtemel nedeni subklinik vakaların yönlendirilmemiş olması veya hastaların anjiyo sonrası başka kliniklerde takibe devam etmesi olabilir.

Amiodaron, yaygın olarak kullanılan ve yüksek miktarda iyot içeren anti-aritmik bir ilaçtır. Ağırlığının %37'si kadar iyot içerir. Yaklaşık 75 mg iyot bulunduran 200 mg'lık tabletin alınması sonrası günde 6 mg iyot salınımı gerçekleşir. Yarılanma ömrü yaklaşık 90-100 gündür. Amiodaron kullanan hastaların %14-18'inde tiroid fonksiyon bozukluğu gelişebilir. İyot yeterli bölgelerde hipotiroidiye, iyot eksikliği bölgelerinde ise daha çok hipertiroidiye yol açabilir (52).

Kuzey Amerika'da amiodaron ile tedavi edilen hastaların %3'ünde amiodaron kaynaklı tirotoksikoz gelişmiştir (69).

Yaptığımız 2 yıllık süreyi kapsayan çalışmada Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine yönlendirilen amiodaron ilişkili tirotoksikoz tanısı alan hasta sayısı 4'tür. Orta düzeyde iyot eksikliği bölgesi olan ilimizde daha çok sayıda amiodaron ilişkili tirotoksikoz vakası olması beklenirdi. Bunun olası sebebi hastalarda amiodaron tedavisinin kesilmesi veya başka kliniklere başvurusu olabilir.

İspanya Madrit'te 55 yaş üstü hipertiroidi hastalarını içeren çalışmada 313 hastayı incelenmiş. 246 kadın ve 67 erkekte oluşan hastalarda 167 hastada (%53,4) aşikar hipertiroidizm ve 146 hastada (%46,6) subklinik hipertiroidizm tanısı konmuş. Etyolojik nedenleri; TMNG %43,1; Graves %21,4; iyatrojenik tirotoksikoz %16,0; TA %11,8; iyot kaynaklı tirotoksikoz %1,2; subakut tiroidit

%1,0; ağrısız %0,3 tiroidit, TSH salgılayan hipofiz adenomu %0,6 ve bilinmeyen etiyoloji %3,8 saptanmıştır (5).

Yaptığımız çalışmada 65 yaş ve üstü hastalarda aldıkları tanıların dağılımı üzerinden yapılan analizde 65 yaş ve üstü hastalarda benzer şekilde TMNG (%14,3) ve TN (%4,3) daha sık görülürken 65 yaş altı hastalarda yapılan karşılaştırmada görülme sıklığının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$).

Subklinik tirotoksikoz görülme sıklığı %0,7-12,4 arasında bildirilmiştir. İyot eksikliği olan bölgelerde, kadınlarda, sigara içenlerde ve yaşlılarda daha sık görülmektedir. Yıllık takiplerde hastaların %0,5-7 aşikâr hipertiroidiye ilerlerken %5-12'sinde normal TSH seviyelerine döner (70).

Norveç'te subklinik hipertiroidizmin nedenlerinin araştırıldığı epidemiyolojik bir çalışmada çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 4962 denek arasında, 105 denekte serum TSH <0.50 mIU/l idi. 12 denekte serum TSH (<0.05 mIU/l). 4'ünde Graves hastalığı, 4'ünde adenom ve 2'sinde multinodüler guatr vardı. Serum TSH $0.05-0.5$ mIU/l olan 93 denekte 55'i yeniden incelendi, bunlardan 35'i serum TSH düzeylerini normalleştirdi. Kalan 20 denekten 1'inde Graves hastalığı, 13'ünde multinodüler guatr 2'sinde toksik adenom vardı ve 6'sı normal kabul edildi. LT4 kullanan 521 denek arasında 70'inin (%13,4) baskılanmış bir serum TSH seviyesi vardı. Serum TSH seviyesi baskılanmış deneklerin çoğu LT4 kullanmaktaydı (67).

Brezilya'da bilinen tiroid hastalığı olmayan TSH'sı $0.1-0.4$ mIU/l arasında değişen 60 yaş ve üstü 102 subklinik tirotoksik kadının değerlendirildiği prospektif (medyan 41 ay takip) çalışmada 7 hastada Graves hastalığı, 91 hastada nodüler hastalık saptanmış ve 4 hastada tanımlanmış bir neden bulunamamıştır (6).

Yaptığımız çalışmada izole TSH düşüklüğü olan hasta grubunda etyolojik nedenlere baktığımızda en sık neden levotiroksin kullanımı olurken, hipertiroidi yapan nedenler olarak bakıldığında en sık Graves Hastalığı 2. sırada TMNG saptanmıştır.

Graves hastalığı, hipertiroidizmin en sık görülen etyolojik nedenidir (71). Graves hastalığı 20-50/100.000 yıllık vaka insidansı ile hipertiroidizmin en yaygın nedenidir. İnsidansı 30-50 yaş arasında pik yapar, ancak her yaşta etkilenebilir. Yaşam boyu risk kadınlar için %3 ve erkekler için %0,5'tir (1).

Tiroid hastalıkları büyük oranda otoimmün mekanizmalarla oluştuğu için genç yaşta ve kadın cinsiyette çok daha sık görülür. Düşük TSH'lı hastaları değerlendirdiğimiz çalışmada hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları güncel literatürle benzer bulunmuştur.

Suudi Arabistan'da Kral Abdülaziz Üniversite Hastanesi'nde Ocak 1997 ile Ocak 1999 arasındaki dönemde teşhis edilen tüm tirotoksikoz vakalarının retrospektif değerlendirildiği çalışmada; Graves hastalığı vakaların %69'unda, TMNG %29'unda ve %1'inde TA saptanmıştır (72).

Danimarka'da yapılan çok kapsamlı çalışmada 1997-2000 yılları arasında Kopenhag ve Aalborg kentlerinde yaşayan ve polikliniklere başvuran 2027208 hasta kayıtlarına ulaşılmış. Aşık hipertiroidi saptanan 1682 hastanın etiyoloji taranmış. Çalışma sonucunda hastaların %44,1'inde TMNG, %37,6'sında GH, %5,7'sinde TNG, %5,4'ünde miks tip (TRAb pozitif, sintigrafik multinodüler), %2,3'ünde subakut tiroidit, %2,2'sinde postpartum tiroidit, %0,8'inde amiodarone ilişkili hipertiroidi, %0,7'sinde lityumla ilişkili hipertiroidi tespit edilmiş. Aalborg kentinde yaşayan hastalarda Kopenhag'da yaşayanlara göre TMNG, TNG ve amiodaron ilişkili tirotoksikoz vakalarında anlamlı artış saptanmış ($p<0.001$). Bu durumun nedeni Aalborg kentinin iyot eksikliği bölgesi olması olarak düşünülmüş (3).

İsveç'te 2003-2005 yılları arasında hipertiroidi tanısı alan hastalarının değerlendirildiği çok merkezli çalışmada 2916 hastaya tanı konmuş. Toplam nüfustaki ortalama yıllık toplam hipertiroidizm insidansı 27.6/100.000 kişi. K/E oranı 4.2/1 saptanmıştır. Kadınlarda yıllık insidans 44.1/100.000 ve erkeklerde 11.0/100.000 idi. En yüksek yıllık hipertiroidi insidansı Malmö kentinde 41.7/100.000 ve en düşük 23.1/100.000 Göteborg şehrinde saptanmış ($p<0.00001$). İsveç popülasyonuna kıyasla insidans Malmö'de ($p<0.0001$) daha yüksek ve Göteborg'da ($p<0.0006$) daha düşük saptanmış. Hipertiroidi alt grup insidansında GD 2224 hastada, 21.0/100.000 kişilik bir yıllık insidans hesaplanmış. Malmö kentinde 29.6/100.000, en düşük insidans Eskilstuna'da 16.7/100.000 bulunmuş. TNG-TMNG 692 hastada, 6.5/100.000 insidans hesaplanmış. Malmö'de 12/100.000 ve en düşük yıllık insidans Göteborg'da 3.3/100.000 bulunmuş. Yaşa

özgü insidans GD'li hastalar çoğunluğu 30-69 yaşları, TNG-TMNG olan hastaların çoğu 50-89 yaşları arasındadır (73).

Yaptığımız çalışmada TSH düşüklüğü ile başvuran hastaların tüm yaş gruplarında aldıkları tanı dağılımına bakıldığında en sık neden %71,4 ile ilaç ilişkili tirotoksikoz saptandı. İlaç ilişkili tirotoksikoz hariç bırakıldığında %15,1'inde Graves, %7,1'inde TMNG, %1,8'inde TN ve %1,9'unda subakut tiroidit izlenmiştir.

GD tanısı alan hastalarda üç etkili tedavi seçeneği vardır. RAI tedavisi, ATİ'ler veya tiroidektomi. Amerika Birleşik Devletleri'nde RAI daha önce 1. sırada tercih edilirken, bu trend son yıllarda ATİ'lerin kullanımının artmasıyla azalmaktadır. Avrupa, Latin Amerika ve Japonya'da ATİ'ler en çok tercih edilen tedavi seçeneğidir (7).

1983–1990 arasında üç tedavi seçeneğinden birine rastgele randomize edilen 179 hastada GD tedavisini takiben uzun dönem yaşam kalitesi üzerine etkisi benzer bulunmuş (74).

Yaptığımız çalışmada ATİ tedavi alan hastaların %92 hastaya MMI, %5,6 hastaya PTU ve %2,4 hastada da MMI+PTU kullanılmıştır.

İsveç'te 2003- 2005 yılları arasında yeni tanı 1186 Graves hastası ile yapılmış prospektif çalışmada hastaların ATİ, 131I veya cerrahi ile tedavi seçenekleri karşılaştırılmış. ATİ ile birinci basamak tedavi seçeneğinden sonra remisyon oranı %45,3 (351/774), 131I tedavi %81,5 (324/264) ve cerrahi ile %96,3 (52/54) saptanmış. İkinci bir ATİ kürü alan hastaların %29,4'ü remisyonu ulaşmış. Birinci basamak tedavi olarak başlangıç ATİ ve nüks sonrası ek ATİ alan hastalar, takipte ablatif tedavi geçirme riski %49,7 (385/774) saptanmıştır. 6-10 yıl sonra birlikte alındığında ve tüm tedavi dikkate alındığında, tiroksin takviyesi olmaksızın normal tiroid hormonu durumuna tüm hastaların sadece %35,7'sinde (423/1186) ve başlangıçta ATİ ile tedavi edilenlerin sadece %40,3'ünde ulaşılmıştır (75).

Meksika'da 80 gravesli (63 kadın ve 17 erkek) metimazol tedavisi alan hasta üzerinde yapılan retrospektif çalışmada 34 ay takip sonrasında 14 hastada (%17,5) remisyon ve 66 hasta (%82,5) nüks bildirilmiştir (76).

Çalışmamızda Graves hastalarda medyan tedavi süresi 12 ay (min:1; maks:52) ATİ sonrası 2-3 yıl takip sonrası hastaların %22,2'sinin remisyonunda

olduğu, %50'sine RAI tedavisi verildiği, %15,9'una cerrahi yapıldığı, %4,8'inde kalıcı tedavi istenmediği için ilaca devam edildiği ve %7,1'inde ise ATİ'ye düşük doz devam edildiği saptandı.

ATİ kullanımına bağlı agranülositoz (mutlak granülosit sayısı $<500/\text{mm}^3$) %0,1-0,5 oranında görülür ve genellikle ilk 3 ay içinde ortaya çıkar, ancak tedavi sırasında her an ortaya çıkabilir (52).

Japonya'da 1983-2002 arasında tanı konan 50.385 Graves hastasında (%19 erkek, %81 bayan) retrospektif yapılan agranülositoz ve pansitopeni insidans çalışmasında hematopoietik hasarı olan 55 hastanın 50'sinde (%0,9) agranülositoz ve 5'inde (%0,09) pansitopeni saptanmış. Hastaların 51 tanesi metimazol 4 tanesi propiltiyoürasil tedavisi almış. Tedavi başlaması ile agranülositoz ve pansitopeni başlangıcı arasındaki medyan süre 69 gün saptanmıştır (77).

Japonya'da 303 yeni tanı Graves hastası üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada MMI ve PTU tedavileri etkinlik ve yan etki sıklığı karşılaştırılmış. 12 haftalık takip sonrası MMI'nin sT4'ü düşürmede PTU'dan daha etkin olduğu, yan etki sıklığı bakımından özellikle hepatotoksisite sıklığının PTU ile tedavi olan grupta çok daha yüksek olduğu saptanmıştır (78).

Japonya'da 7000 metimazol ile tedavi edilen graves hastasının retrospektif değerlendirildiği çalışmada 12 hastada agranülositoz geliştiği, 8 hastada ilk kez metimazol alan hasta grubunda 4 hasta nüks sonrası tekrar tedavi devam grubunda gelişmiş. 6 hasta 30 mg/gün'den düşük dozla tedavi altında agranülositoz gelişmiştir (79).

Çalışmamızda ATİ tedavisi (MM veya PTU) alan hastalarda tedaviye bağlı hepatotoksisite ve hematotoksisite dağılımına bakıldığında ATİ tedavisi alan 310 hastanın %1'inde ALT/AST yüksekliği ile seyreden hepatotoksisite, %0,3'ünde bilirubin yüksekliği ve %0,7'sinde nötropeni tespit edilmiştir.

Belçika'da ATİ ile tedavi edilen Graves hastalarında tedaviye l-tiroksin eklemenin, TRAb pozitifliğinin ve sigaranın nüks riski üzerindeki etkisini araştıran çift kör prospektif randomize bir çalışma; tedaviye l-tiroksin eklemenin nükse etkili olmadığı, sigaranın bağımsız risk faktörü olduğu tedavi süresi sonunda TRAb pozitifliğinin nüks riskini arttırdığı saptanmıştır (80).

B. Quadberk ve arkadaşlarının ATİ ile tedavisi tamamlanan 96 hastada nüks gelişimini öngörmede tedavi sonraki ilk 4 haftada bakılan TSH ve TRAb düzeyinin nüks gelişen grupta nüks gelişmeyen gruba göre TSH düşüklüğünün ve TRAb yüksekliğinin daha anlamlı olduğunu, TSH ve TRAb saptamalarının kombinasyonunun nüksetme tahminini daha fazla katkı sağlamadığı saptanmıştır. Cinsiyet, yaş, guatr hacmi, sigara içme alışkanlıkları, tiroidle ilişkili oftalmopati varlığı ve idrarda iyot atılımı gibi diğer faktörler, nüks oranı üzerinde anlamlı bir etki olmadığı saptanmış (81).

Yapılan bir meta analize göre blok rejiminin titrasyon rejiminden daha düşük bir nüks oranına sahip olduğunu saptanmış, ATİ tedavisi süresi ile GD nüks oranı arasında hiçbir ilişki saptanmamış. Ancak GD'nin başlangıcında daha genç yaş, daha yüksek sT3 ve sT4 seviyeleri, daha büyük guatr boyutu veya tiroid hacminin, ATİ tedavi sonrası, özellikle guatr veya tiroid hacminin boyutu olmak üzere GD nüksü için risk faktörleri olduğunu saptanmış. Cinsiyet, TRAb seviyesi, oftalmopati ve GD'nin başlangıcında sigara içme durumunun GD nükse arasında korelasyon saptanmamış (82).

Pakistan'da ATİ tedavisi alan 74 Graves hastasının alındığı çalışmada 18 aylık takip döneminde hastaların %41,9'u remisyona girmiş. Tek değişkenli analiz remisyon ve tedavi başarısızlığı gruplarındaki hastalarda başlangıçtaki sT4 düzeyinin anlamlı olarak farklı olduğunu ($p<0.05$) saptanmıştır (83).

93 TRAb pozitif Graves (medyan: 4,6 IU/l) hasta ile yapılan çalışmada ikinci nesil TSH reseptörü (TRAb) testinin, düzeylerine bağlı nüks-remisyonu tahmin etme yeteneğini değerlendirilmiş. Medyan 21.7 ay takip sonrasında 33 hastada remisyon, 60 hasta ise sonraki 24 ay içinde nüks gelişmiş. Remisyon grubundaki medyan TRAb seviyeleri, relaps grubundaki TRAb değerlerinden anlamlı derecede ($p<0.0001$) düşüktü (8.6 IU/l'ye kıyasla 2.1). Farklı TRAb eşiklerini karşılaştırmak için ROC plot analizi uygulandığında, 10 IU/l'lik bir kesme noktası oluşturulduğunda nüks için özgüllük %97 saptanmış. TRAb değerleri 10 IU/l'nin üzerinde olan 29 hastadan sadece 1'i takip sırasında remisyona girmiş (nüks için pozitif prediktif değeri %96,4). TRAb ölçümünün uzun süreli ATİ tedavisinden fayda görmeyecek hastaların belirlenmesinde faydalı olduğunu açıkça göstermektedir (84).

İngiltere’de ATİ tedavisi alan 266 hasta üzerinden (%78 bayan) yapılan çalışmada TRAb düzeyi ile nüks arasındaki ilişki değerlendirilmiş. 4 yıllık takipte 1. yıl nüks %31, 2. yıl %45, 3. yıl %61 ve 4. yıl %70 olarak saptanmış. Artmış relapsla ilişkili faktörler daha genç yaş, tanıda daha yüksek TRAb seviyeleri, TSH’nin normalleşmesi için daha uzun süre ve tedavinin kesilmesinde daha yüksek TRAb seviyeleri nüksle ilişkili bulunurken, tanıda sigara içme durumu ve anti-TPO konsantrasyonu relaps ile ilişkilendirilememiş. Tanı sırasındaki TRAb düzeyinin yüksekliği ile hastada GD nüksetme oranı arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0.002$) (85).

Graves hastalarında nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş, cinsiyet, sT3, sT4, TRAb, anti-TPO ve Anti-HTG değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş değerleri ($p=0,466$) ve dağılımları ($p=0,856$), cinsiyet dağılımları ($p=0,844$), anti-TPO ($p=0,780$), anti-HTG ($p=0,293$) ve sT4 ($p=0,143$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken nüks gelişen hastaların TRAb değerlerinin remisyonunda olan hastalara göre daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; Şekil 4.3). Nüks gelişen hastaların ST3 değerlerinin remisyonunda olan hastalara göre daha yüksek olduğu, fakat bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p=0,057$).

Graves hastalarında nüks gelişimini etkileyen risk faktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizinde graves hastalarında yaş ($p=0,917$), cinsiyet ($p=0,723$), anti-TPO ($p=0,092$), anti-HTG ($p=0,328$), TRAb ($p=0,393$) ve ST3 ($p=0,071$) nüks gelişimini etkileyen risk faktörü olarak belirlenememiştir.

6. SONUÇLAR

1651 TSH'sı düşük hasta ile yaptığımız çalışmada; TSH düşüklüğünün en sık nedeni ilaç ilişkili tirotoksikoz (%71,4) olarak saptadık. İlaç kullanımı olan hastalarda en sık levotiroksin kullanımına (%97,9) bağlı tirotoksikoz saptadık. Levotiron kullanımı olan hastaların %8,1'i tiroid malignitesi sonrası iatrojenik olarak yüksek doz levotiroksin alan hastalardan oluşmaktaydı. Daha az oranda kontrast (%1,2) ve amiodaron (%0,2) ilişkili tirotoksikoza rastladık.

Hipertiroidi nedenleri açısından bakıldığında literatürle benzer şekilde en sık neden Graves (%15,1) daha sonra TMNG-TN (%8,9) saptandı. 65 yaş üstü hasta grubunda literatürle benzer şekilde en sık TMNG-TN saptadık.

65 yaş altı ve 65 yaş üstü etyolojik nedenleri karşılaştırdığımızda 65 yaş üstü grupta TMNG ve TN görülme sıklığının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendik ($p<0,001$).

Hastaların cinsiyete göre tanı oranları karşılaştırıldığında kadınlarda ilaç ilişkili tirotoksikoz (%76,9) erkeklere göre daha yüksek oranda görülürken, erkeklerde Graves (%30,5), TMNG (%13,1) ve TN (%5,4) istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu saptadık ($p<0,001$).

Graves hastalarında medyan 12 ay ATİ kullanımı sonrası 2-3 yıl takip ettiğimiz hastalarda %22,2'sinin remisyonda takip edildiği %50'sine nüks sonrası RAİ tedavisi verildiği, %15,9'una cerraha yapıldığını saptadık.

Graves hastalarında nüks gelişen ve remisyonda takip edilen hastaların yaş, cinsiyet ve laboratuvar parametreleri üzerine yaptığımız karşılaştırmada TRAb değerlerinin remisyonda olan hastalara göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık ($p=0,001$).

7. ÖZET

Tirotoksikoz Kliniği ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne Başvuran Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Tirotoksikoz sık görülen ve tüm yaş gruplarını etkileyen kronik bir hastalıktır. Etkin ve hızlı bir şekilde tanısının konarak tedavisinin başlanması gerekmektedir. Tirotoksikoz etyolojisinin ve tedavi yaklaşımlarının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, TSH değeri $<0,55$ $\mu\text{IU/mL}$ olan 1651 tirotoksikoz tanılı hasta değerlendirildi. Buna göre;

Hastaların yaş ortalaması 51,29 yıl olarak hesaplanırken 1350 hastanın (%81,8) 65 yaş altı ve 301 hastanın (%18,2) ise 65 yaş ve üstü olduğu görülmüştür. Hastaların %18'i erkek ve %82'si ise kadın hastalardan oluşmaktadır.

TSH değeri düşük olan 1651 hasta ile yaptığımız bu çalışmada, TSH düşüklüğünün en sık nedeni ilaç ilişkili tirotoksikoz (%71,4) olarak saptadık. İlaç kullanımı olan hastalarda en sık levotiroksin kullanımına (%97,9) bağlı tirotoksikoz saptadık. Levotiroksin kullanımı olan hastaların %8,1'i tiroid malignitesi sonrası iyatrojenik olarak yüksek doz levotiroksin alan hastalardan oluşmaktaydı. Daha az oranda kontrast (%1,2) ve amiodaron (%0,2) ile ilişkili tirotoksikoza rastladık.

Hipertiroidi nedenleri açısından bakıldığında literatürle benzer şekilde en sık neden Graves (%15,1) daha sonra TMNG-TN (%8,9) saptandı. 65 yaş üstü hasta grubunda ayrıca değerlendirildiğinde literatürle benzer şekilde en sık TMNG-TN saptadık.

65 yaş altı ve 65 yaş üstü TSH düşüklüğünün etyolojik nedenleri ile ilgili karşılaştırma yapıldığında, 65 yaş üstü grupta TMNG ve TN görülme sıklığının daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$).

TSH düşüklüğü olan hastaların cinsiyete göre tanı oranları karşılaştırıldığında, kadınlarda ilaç ilişkili tirotoksikoz sıklığının (%76,9) erkeklere göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$). Erkeklerde Graves (%30,5), TMNG (%13,1) ve TN (%5,4)

sıklığının kadınlara göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$).

Ortalama 12 ay ATİ kullanımı sonrası 2-3 yıl takip ettiğimiz Graves hastalarının %22,2'sinin remisyonda takip edildiği, %50'sine nüks sonrası RAI tedavisi verildiği, %15,9'una cerrahi işlem yapıldığı görüldü.

Graves hastalarında nüks gelişen ve remisyonda takip edilen hastaların yaş, cinsiyet ve laboratuvar parametreleri üzerinden yaptığımız karşılaştırmada, nüks gelişen Graves hastalarında, TRAb değerlerinin remisyonda olan hastalara göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,001$).

Çalışmanın tek merkezli olması, retrospektif özellikte olması bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Bu konuda daha fazla sayıda katılımcı içeren hasta grupları ve daha uzun süreler ile yapılacak prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Graves, Tirotoksikoz, Tirotoksikoz Nedenleri, Tedavi Yöntemleri, İlaça Bağlı Tirotoksikoz

8. ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Patients Those Admitted to Endocrinology and Metabolism Clinic with Thyrotoxicosis

Thyrotoxicosis is a common chronic disease that affects all age groups. It is important to making an accurate diagnosis and start treatment. In this study, in which thyrotoxicosis etiology and treatment approaches were evaluated retrospectively, 1651 patients with TSH level $<0.55 \mu\text{IU/mL}$ were evaluated.

The mean age was 51.29 years. 1350 patients (81,8%) age were below 65 years and 301 patients (18,2%) were 65 years or older. 18% of the patients were male and 82% were female.

In this study we conducted with 1651 patients with low TSH values, it was observed that the most common cause of low TSH was drug-related thyrotoxicosis (71,4%). Levothyroxine use rate was 97,9% among drug-related thyrotoxicosis causes. 8,1% of the levothyroxine users were consisted of patients who received high dose levothyroxine therapeutically after thyroid malignancy. It was observed that the frequency of thyrotoxicosis associated with contrast agent and amiodarone were 1,2%, and 0,2% respectively.

Our study showed us as the most common causes of hyperthyroidism were Graves (15,1%) and TMNG-TN (8,9%) and these findings are consisant with the literature. When patients over 65 years of age were evaluated separately, TMNG and TN were found to be the most common cause of hyperthyroidism, which is also similar to the literature.

When the patient groups, those below 65 years of age and over 65 years of age were compared in terms of etiological causes of low TSH, we found that the frequency of TMNG and TN was higher in the group of over 65 years of age, and this elevation was statistically significant ($p<0.001$).

We noticed that the frequency of drug-related thyrotoxicosis in women (76,9%) was higher than in men, and this height was statistically significant ($p<0,001$). Graves (30,5%), TMNG (13,1%) and TN (5,4%) rates were higher in men than women, and this height was statistically significant ($p<0.001$).

Graves patients were followed up for 2-3 years after an average of 12 months of antithyroid drug treatment. At the end of this period, it was observed that 22,2% of Graves patients were in remission, 50% of were received RAI treatment after relapse, and 15,9% were surgically treated after relapse.

We grouped Graves patients as relapse and remission groups. In the comparison of these two groups according to age, gender and laboratory parameters, we found that the TRAb values were higher in patients with relapses compared to patients in remission, and this elevation was statistically significant ($p=0,001$).

In the analysis performed with age, gender and laboratory parameters of graves patients who developed relapses and were followed in remission, it was determined that TRAb values were higher in graves patients who developed relapse than in patients with remission and it was seen that height was statistically significant ($p=0.001$).

Being a single center study and it's retrospective feature are limitations of this study. More prospective, multi-centered studies, which with large patient groups and with longer follow up time, are needed in this regard.

Key Words: Graves, Thyrotoxicosis, Causes of Thyrotoxicosis, Treatment Methods, Drug Related Thyrotoxicosis

9. KAYNAKLAR

1. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *New Engl J Med* 2016; 375(16): 1552-65. doi: 10.1056/NEJMra1510030
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7(6): 481-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x
3. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(5): 801-9. doi: 10.1530/EJE-10-1155
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Int Med* 2000; 160(4): 526-34. doi: 10.1001/archinte.160.4.526
5. Díez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology* 2003; 49(5): 316-23. doi: 10.1159/000071713
6. Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/l: a prospective study. *Clin Endocrinol* 2010; 72(5) :685-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03696.x
7. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid: Official J Am Thyroid Assoc* 2016; 26(10): 1343-421. doi: 10.1089/thy.2016.0229
8. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet (London, England)* 2012; 379(9821): 1155-66. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60782-4
9. Leese GP, Flynn RV, Jung RT, Macdonald TM, Murphy MJ, Morris AD. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland:

- the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol* 2008; 68(2): 311-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03051.x
10. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Brit Med Bulletin* 2011; 99: 39-51. doi: 10.1093/bmb/ldr030
 11. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Whiteman DC, Jordan SJ. Race/Ethnicity and the prevalence of thyrotoxicosis in young Americans. *Thyroid: Official J Am Thyroid Assoc* 2015; 25(6): 621-8. doi: 10.1089/thy.2014.0504
 12. Tamatea JAU, Reid P, Conaglen JV, Elston MS. Thyrotoxicosis in an Indigenous New Zealand Population - a Prospective Observational Study. *J Endocrin Soc* 2020; 4(3): bvaa002. doi: 10.1210/jendso/bvaa002
 13. Aydin Y, Besir FH, Erkan ME, Yazgan O, Gungor A, Onder E, et al. Spectrum and prevalence of nodular thyroid diseases detected by ultrasonography in the Western Black Sea region of Turkey. *Med Ultrason* 2014; 16(2): 100-6. doi: 10.11152/mu.2013.2066.162.ya1fhh2
 14. Heward J, Gough SC. Genetic susceptibility to the development of autoimmune disease. *Clin Sci (London)* 1997; 93(6): 479-91. doi: 10.1042/cs0930479
 15. DeGroot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1989; 10(4): 537-62. doi: 10.1210/edrv-10-4-537
 16. Gilbert J. Thyrotoxicosis - investigation and management. *Clin Med (London)* 2017; 17(3): 274-7. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-274>
 17. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T₄, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87(2): 489-99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182
 18. Ariamanesh S, Ayati N, Mazloun Khorasani Z, Mousavi Z, Kiavash V, Kiamanesh Z, et al. Effect of Different ¹³¹I Dose Strategies for Treatment of

- Hyperthyroidism on Graves' Ophthalmopathy. Clin Nucl Med 2020; 45(7): 514-8. doi: 10.1097/RLU.00000000000003086
19. Kabalak T. Toksik multinodüler guatr. Klinik Tiroid Kelebek Matbaacılık, İstanbul 2001; 209-20.
 20. Freitas JE. Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic nodular goiter. Semin Nucl Med 2000; 30(2): 88-97. doi: 10.1053/nm.2000.4597
 21. McDougall IR. Thyroid Disease in Clinical Practice. Thyroid Disease in Clinical Practice. 1992 (hyperthyroidism): 82-162.
 22. Hay D. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. The Thyroid seventh edition. 1996; 566-72.
 23. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. J Clin Endocrinol Metabol 1967; 27(2): 279-94. doi: 10.1210/jcem-27-2-279
 24. Baran RT, Akcurin S, Akcurin G, Manguoglu E, Ozdem S. Investigation of the Concomittant Peripheral Resistance and Thyroid Hormone Receptor Gene Analysis in Cases With Central Thyroid hormone Resistance (Santral Tiroid Hormon Direnci Saptanan Olgularda Tiroid Hormon Reseptör Gen Analizi ve Periferik Direnç Eşliğinin Araştırılması). Turkish J Pediatr Dis 2020; 14: 72-9. <https://doi.org/10.12956/tchd.638141>
 25. Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. Thyroid: Offic J Am Thyroid Assoc 2001; 11(5): 493-500. doi: 10.1089/105072501300176453
 26. Migneco A, Ojetto V, Testa A, De Lorenzo A, Silveri NG. Management of thyrotoxic crisis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2005; 9: 69-74.
 27. Reiffel JA, Estes NA 3rd, Waldo AL, Prystowsky EN, DiBianco R. A consensus report on antiarrhythmic drug use. Clin Cardiol 1994; 17(3): 103-16. doi: 10.1002/clc.4960170303

28. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med* 2019; 29(5): 285-95. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.005
29. Schubert L, Bricaire L, Groussin L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Hyperthyroidies induites par l'aminodarone. Annales d'Endocrinologie* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.04.009>
30. Goldblum J, Lamps L, McKenney J, Myers J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* 2017; 2: 557-603.
31. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J* 2009; 6: 5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5
32. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2646-55. doi: 10.1056/NEJMra021194
33. Wan SK, Chan JK, Tang SK. Paucicellular variant of anaplastic thyroid carcinoma. A mimic of Reidel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1996; 105(4): 388-93. doi: 10.1093/ajcp/105.4.388
34. Ecemis GC, Çolak R. Tiroiditler. *J Experiment Clin Med* 2012; 29(4S): 321-7. doi: 10.5835/jecm.omu.29.s4.020
35. Jameson JL, Weetman AP. Endokrinoloji ve Metabolizma Bölüm 330. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Sağlık Y, ed. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2004; 2060-84.
36. Lazarus JH. Thyroid disease in pregnancy and childhood. *Minerva Endocrinologica* 2005; 30(2): 71-87. PMID: 15988403
37. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2001; 30(2): 315-37, viii. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70189-4
38. Livolsi VA. The thyroid and parathyroid. In: Sternberg SS, et al ed. *Diagnostic surgical pathology Vol 1* 2nd ed. New York, Lipincott-Raven Publishers 1996; 526-7.

39. Tomer Y. Genetic dissection of familial autoimmune thyroid diseases using whole genome screening. *Autoimmun Rev* 2002; 1(4): 198-204. doi: 10.1016/s1568-9972(02)00053-8
40. Cellini M, Santaguida MG, Stramazzo I, Capriello S, Brusca N, Antonelli A, et al. Recurrent Pregnancy Loss in Women with Hashimoto's Thyroiditis with Concurrent Non-Endocrine Autoimmune Disorders. *Thyroid: Official J Am Thyroid Assoc* 2020; 30(3): 457-62. doi: 10.1089/thy.2019.0456
41. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright© 2020, StatPearls Publishing LLC; 2020.
42. Rasooly L, Rose NR, Saboori AM, Ladenson PW, Burek CL. Iodine is essential for human T cell recognition of human thyroglobulin. *Autoimmunity* 1998; 27(4): 213-9. doi: 10.3109/08916939808993833
43. Devaney K, Snyder R, Norris HJ, Tavassoli FA. Proliferative and histologically malignant struma ovarii: a clinicopathologic study of 54 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(4): 333-43. doi: 10.1097/00004347-199310000-00008
44. DeSimone CP, Lele SM, Modesitt SC. Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and I131 therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89(3): 543-8. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00141-0
45. Nahn PA, Robinson E, Strassman M. Conservative therapy for malignant struma ovarii. A case report. *J Reprod Med* 2002; 47(11): 943-5. PMID: 12497687
46. Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features--part 1. *Cancer Control* 2000; 7(3): 276-87. doi: 10.1177/107327480000700311
47. Mazzaferri E. Thyroid cancer. In: Becker KL eds.: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 40: 382-96.

48. Hershman JM. Trophoblastic tumors. In: Braverman LE, Utiger RD, ed. The thyroid. 9th edition. Philadelphia, Lippincott-Raven 2004; 519-23.
49. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev* 1992; 13(3): 596-611. doi: 10.1210/edrv-13-3-596
50. Meister LH, Hauck PR, Graf H, Carvalho GA. Hyperthyroidism due to secretion of human chorionic gonadotropin in a patient with metastatic choriocarcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49(2): 319-22. doi: 10.1590/s0004-27302005000200022
51. Faris JE, Moore AF, Daniels GH. Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report. *Thyroid* 2007; 17(11): 1147-9. doi: 10.1089/thy.2007.0104
52. TEMD Tiroid Çalışma Grubu. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2020). 2020; 54-67 ISBN: 978-625-401-061-3
53. de los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. *Arch Intern Med* 1989; 149(3): 526-32. doi: 10.1001/archinte.149.3.526
54. Jameson JL WA. Diseases of the thyroid gland. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. 2004;16.edition.
55. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. In: İç Hastalıkları 2012; 3. baskı, 1967-2023.
56. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10): 5566-75. doi: 10.1210/jc.2005-0671
57. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Thyroid Physiology and diagnostic evaluation of patients with throid diseases. *Williams Textbook of Endocrinology* 2008. Kronenberg 11th edition. Section III Chapter 10.

58. Bell L, Hunter AL, Kyriacou A, Mukherjee A, Syed AA. Clinical diagnosis of Graves' or non-Graves' hyperthyroidism compared to TSH receptor antibody test. *Endocr Connect* 2018; 7(4): 504-10. doi: 10.1530/EC-18-0082
59. Molvalılar S. Tiroid Hastalıkları. Temel İç Hastalıkları. Cilt 2. Güneş Kitabevi, Ankara 1996; 1701-19.
60. Bakhos R, Selvaggi SM, DeJong S, Gordon DL, Pitale SU, Herrmann M, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid: rate and causes of cytohistopathologic discordance. *Diagnostic Cytopathology* 2000; 23(4): 233-7. [https://doi.org/10.1002/1097-0339\(200010\)23:4<233::AID-DC3>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0339(200010)23:4<233::AID-DC3>3.0.CO;2-L)
61. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352(9): 905-17. doi: 10.1056/NEJMr042972
62. Teelucksingh S, Singh V, Balkaran B. Use of radioiodine in adolescent Graves' disease. *Ann Tropical Paediatr* 2001; 21(4): 335-8. <https://doi.org/10.1080/07430170120093517>
63. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11): 3767-76. doi: 10.1210/jcem.83.11.5239
64. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.) *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher 1996; 713-34.
65. Mammen JS, McGready J, Oxman R, Chia CW, Ladenson PW, Simonsick EM. Thyroid Hormone Therapy and Risk of Thyrotoxicosis in Community-Resident Older Adults: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Thyroid* 2015; 25(9): 979-86. doi: 10.1089/thy.2015.0180
66. Vaisman F, Coeli CM, Ward LS, Graf H, Carvalho G, Montenegro R, Jr., et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. *J Endocrinol Invest* 2013; 36(7): 485-8. doi: 10.3275/8810

67. Bjørndal MM, Sandmo Wilhelmsen K, Lu T, Jorde R. Prevalence and causes of undiagnosed hyperthyroidism in an adult healthy population. The Tromsø study. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(10): 856-60. doi: 10.1007/BF03346431
68. Özkan S, Oysu AS, Kayataş K, Demirtunç R, Eren M, Uslu H, et al. Thyroid functions after contrast agent administration for coronary angiography: a prospective observational study in euthyroid patients. *Anadolu Kardiyol Derg: AKD= The Anatolian Journal of Cardiology* 2013; 13(4): 363-9. doi: 10.5152/akd.2013.134
69. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol* 2009; 25(7): 421-4. doi: 10.1016/s0828-282x(09)70512-4
70. TEMD Tiroid Çalışma Grubu. Subklinik Hipertiroidi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2020). 2020; 51-3 ISBN: 978-625-401-061-3
71. Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018; 79(6): 599-607. doi: 10.1016/j.ando.2018.09.002
72. Akbar DH, Mushtaq MA, Al-Sheikh AA. Etiology and outcome of thyrotoxicosis at a university hospital. *Saudi Med J* 2000; 21(4): 352-4. PMID: 11533817
73. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(6): 899-905. doi: 10.1530/EJE-11-0548
74. Abraham-Nordling M, Törring O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, et al. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid* 2005; 15(11): 1279-86. doi: 10.1089/thy.2005.15.1279
75. Sjölin G, Holmberg M, Törring O, Byström K, Khamisi S, de Laval D, et al. The Long-Term Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *Thyroid* 2019; 29(11): 1545-57. doi: 10.1089/thy.2019.0085

76. Bolaños F, González-Ortiz M, Durón H, Sánchez C. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin* 2002; 54(4): 307-10. PMID: 12415954
77. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): E49-53. doi: 10.1210/jc.2011-2221
78. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2157-62. doi: 10.1210/jc.2006-2135
79. Tamai H, Takaichi Y, Morita T, Komaki G, Matsubayashi S, Kuma K, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30(5): 525-30. doi: 10.1111/j.1365-2265.1989.tb01424.x
80. Glinioer D, de Nayer P, Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144(5): 475-83. doi: 10.1530/eje.0.1440475
81. Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid* 2005; 15(9): 1047-54. doi: 10.1089/thy.2005.15.1047
82. Shi H, Sheng R, Hu Y, Liu X, Jiang L, Wang Z, et al. Risk Factors for the Relapse of Graves' Disease Treated with Antithyroid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* 2020; 42(4): 662-75.e4. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.01.022

83. Ishtiaq O, Waseem S, Haque MN, Islam N, Jabbar A. Remission of Grave's disease after oral anti-thyroid drug treatment. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; 19(11): 690-3. PMID: 19889263
84. Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, Feldkamp J, Willenberg HS, Scherbaum WA, et al. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Horm Metab Res* 2004; 36(2): 92-6. doi: 10.1055/s-2004-814217
85. Tun NN, Beckett G, Zammitt NN, Strachan MW, Seckl JR, Gibb FW. Thyrotropin Receptor Antibody Levels at Diagnosis and After Thionamide Course Predict Graves' Disease Relapse. *Thyroid* 2016; 26(8): 1004-9. doi: 10.1089/thy.2016.0017

10. EKLER

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

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2020

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Mustafa Kemal BALCI
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Tirotoksikoz Kliniği ile Endokrin ve Metabolizma Kliniğine Başvuran Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:KAEK- 496	Tarih: 08.07.2020
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr. Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr. Gulsüm Özge BAYSAL
Üye

Prof.Dr. Bilge KARSLI
Üye

Prof.Dr. Özgür DURSUN
Üye

Prof.Dr. Dile KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr. Banu NUR
Üye

Doç.Dr. Mehtap TÜRKAY
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Nusret YILMAZ
Üye

Dr. Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)