

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALTMİŞ YAŞ ve ÜZERİ HASTALARDA AŞIKAR VE
SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ YAPAN ETİYOLOJİK
NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet AKLAN

**İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Numan TAMER**

ISPARTA-2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamda bana her türlü desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. M. Numan TAMER başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER, Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR, Prof. Dr. Mehmet İŞLER, Prof. Dr. Ülkü SARITAŞ, Prof. Dr. M. Cem KOÇKAR, Prof. Dr. Ş. Ercan TUNÇ, Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN, Doç. Dr. Z. Dilek AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Banu Kale KÖROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Murat KOÇER, Yrd. Doç. Dr. Güçhan ALANOĞLU'na, hastaların tespiti, tiroid ultrasonografisinin çekilmesi ve tezin yazımında emeği geçen endokrinoloji kliniğimizde yan dal uzmanlığı yapan Uzm. Dr. Oğuzhan AKSU ile Uzm. Dr. İsmail Hakkı ERSOY'a, laboratuvar çalışmamda emeği geçen Dr. Murat ÖKTEM'e, hastaların tiroid sintigrafilerinin çekilmesi ve yorumlanmasında emeği geçen Prof. Dr. Mustafa YILDIZ ve tüm Nükleer Tıp ABD. çalışanlarına ve çalışmalarım sırasında manevi desteği ile hep yanımda olan sevgili eşime derin sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi	2
2.1.1. Tiroid Hormon Biyosentezi	2
2.1.2. Tiroid Hormonlarının Taşınması	3
2.1.3. Tiroid Hormonlarının Metabolizması	3
2.1.4. Tiroid Hormonlarının Regülasyonu	4
2.1.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri	5
2.1.5.1. Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri	5
2.1.5.2. Tiroid Hormonlarının Sistemik Etkileri	6
2.2. Hipertiroidi	7
2.2.1. Hipertiroidinin Tanım ve Prevelansı	7
2.2.2. Hipertiroidinin Klinik Semptomları	7
2.2.3. Hipertiroidinin Laboratuar Bulguları	7
2.2.4. Hipertiroidi Nedenleri	8
2.2.4.1. Graves Hastalığı	9
2.2.4.2. Toksik Nodüler ve Multinodüler Guatr	10
2.2.4.3. Jod Basedow Fenomeni	10
2.2.4.4. Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz	11
3. MATERYAL ve METOD	12
3.1. Hasta Grubunun Seçimi	12
3.2. Hastalara Yapılan Tetkikler	12
3.2.1. Tiroid Reseptör Antikor (TRAb)	13
3.2.2. İdrar İyot Miktarının Tespiti	13
3.2.3. Tiroid Ultrasonografisi ve Sintigrafisi	14
3.4. İstatiksel Yöntem	14
4. SONUÇ	15

4.1. Hastaların Değerlendirilmesi ve Genel Sonuçlar	15
4.2. Hastaların Semptom ve özgeçmişlerinin Değerlendirilmesi	16
4.3. Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	19
5. TARTIşMA	21
6. SONUÇ.....	25
ÖZET.....	26
ABSTRACT	27
KAYNAKLAR	28

KISALTMALAR

T3	: triiodotironin
sT3	: serbest triiodotironin
T4	: tiroksin
sT4	: serbest tiroksin
TFT	: tiroid fonksiyon testi
µg	: mikrogram
MIT	: moniodotironin
DIT	: triiodotironin
r T3	: reverse T3
TBG	: tiroid bağlayıcı globulin
TBPA	: tiroksin bağlayan prealbumin
TSH	: tiroid stimulan hormon
LH	: lüteinizan hormon
FSH	: folikül uyarıcı hormon
hCG	: insan koriyonik gonadotropini
TRH	: tirotropin serbestleştirici hormon
c AMP	: siklik adenozin monofosfat
DA	: dopamin
GrH	: büyüme hormonu
TMNG	: toksik multinodüler guatr
TNG	: toksik nodüler guatr
GH	: graves hastalığı
TDG	: toksik diffüz guatr
AF	: atriyal fibrilasyon
KY	: kalp yetmezliği
ATPO	: antitiroid peroksidaz
ATG	: antitiroglobulin
TRAb	: tiroid reseptör antikor
TRAg	: tiroid reseptör antijenin
JBF	: jod basedow fenomeni

GO	: graves oftalmopatisi
PM	: pretibial miksödem
RAI	: radyoaktif iyot
RAIU	: radyoaktif iyot uptake
AİT1	: Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz Tip 1
AİT2	: Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz Tip 2
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
Kre	: Kreatinin
ALT	: Alanin Transferaz
HGB	: Hemoglobin
WBC	: Lökosit
PLT	: Trombosit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid hormonlarının plazma proteinlerine bağlanma oranları.....	3
Tablo 3. Hastaların klinik özelliklerinin hipertiroidi yapan nedenlere göre dağılımı	18
Tablo 4. Hastaların laboratuvar değerleri ile gruplar arasındaki ilişki.....	20

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid hormon sentez ve regülasyonu	5
---	---

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid fonksiyon bozukluğu ileri yaştaki kişilerde sık olarak görülen, morbidite ve mortalite ile ilişkili bir hastalıktır (1-5). Hipertiroidik bir hastada anksiyete, sinirlilik, zayıflık, iştah artışına rağmen kilo kaybı, sıcağa tahammülsüzlük, terleme, titreme, çarpıntı, uykusuzluk, defekasyon sıklığında artma, kadınlarda oligomenore, amenore, erkeklerde jinekomasti ve erektil disfonksiyon görülebilir. Hipertiroidi tüm bu semptomlara ilave olarak osteoporoz, hiperkalemi, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, solunum sıkıntısı ve diyabetik hastalarda glisemik kontrol bozukluğuna neden olabilir. Özellikle yaşlı popülasyonda terleme, çarpıntı, sıcağa tahammülsüzlük gibi hipertiroidiye ait klasik semptomların silik olarak görülmesi hastalığın tanısını geciktirmekte ve komplikasyon sıklığını arttırmaktadır. Önemli mortalite ve morbidite nedenleri olan osteoporoz, atrial fibrilasyon, solunum ve kalp yetmezliği yaşlı popülasyonda daha sık olarak görülmektedir (6,7). Bu nedenle ileri yaştaki kişilerde mortal ve morbit seyir eden, hipertiroidinin doğru tanınması önem arz etmektedir.

Bilindiği gibi tüm yaş grubu dikkate alındığında hipertiroidinin en sık nedeni Graves Hastalığı'dır (8). Yaşlı popülasyonda ise Toksik Multinodüler Guatr'ın daha fazla görüldüğü düşünülmektedir. Ülkemizde ileri yaştaki kişilerde hipertiroidi yapan nedenlerin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte otoantikorların negatif olduğu, tiroid sintigrafisinde diffüz tutulumun olmadığı subakut tiroiditli veya Jod Basedow'lu hipertiroidik hastalar Graves Hastalığı olarak yorumlanmakta ve tedavisi bu hastalığa yönelik yapılmaktadır. Bu çalışmada tüm hastaların tiroid otoantikorları bakıldı. Tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafisi çekildi. Hastalardan 24 saatlik idrar toplanarak hastaların iyot maruziyetleri tespit edildi. Sonuç olarak, 60 yaş ve üzeri olan kişilerde hipertiroidiye sebebiyet verecek etyolojik nedenleri tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

Tiroid bezi lokalizasyon olarak larinksin hemen altında, trakeanın önünde ve her iki yanında bulunur. Tiroid bezi vücudun metabolizma hızını düzenleyen triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) olarak adlandırılan iki önemli hormon sentezi yapar (9). Bez fibröz bir kapsülle çevrilidir. Tiroidin fonksiyonel ünitesi, zengin bir sempatik ve parasempatik kapiller ağ ile çevrili olan foliküllerdir. Foliküller 15-150 µm çapında, küboid epitelyal hücrelerin oluşturduğu yapılardır (10). Tiroid lümeni, tiroid hücrelerinin salgıladığı tiroglobulini depo eden kolloid ile doludur. Bu depo ortalama yüz günlük tiroid hormon ihtiyacı için yeterli doygunluktadır (11). Ayrıca bezin içerisinde folikül hücrelerinin yanında parafoliküler veya C hücreleri bulunur. Bu hücreler kalsitonin sekrete ederler (12).

2.1.1. Tiroid Hormon Biyosentezi

Tiroid hormon biyosentezi 3 basamakta olmaktadır.

1. basamak, iyodun tiroid bezi tarafından yakalanmasıdır. Ötiroid durumun sağlanabilmesi için günlük 150 µg iyot alınmalıdır. Böbreklerin iyodür iyonu plazma klerensi yüksek olup 0,5 ile 2 saatte plazmadan temizlenir. İyotun 4/5 i idrarla atılırken 1/5 i ise Na-K ATP'az enzimi ile aktif transport ile tiroid bezine alınır. Tiroid bezine iyot alımını, TSH ve tiroid foliküler hücrelerin iyota doygunluğu belirler (13).

2. basamak, tiroid bezine geçen iyottan organik iyot bileşenlerinin yapılmasıdır. Tiroid bezine geçen iyot, peroksidaz enzimi ile aktif iyoda dönüşür. Oluşan bu aktif iyot ise tiroglobulin molekülündeki aminoasitlere bağlanır. Tiroglobulin ve iyotun kovalent olarak bu bağlanma işlemine iyotun organifikasyonu denir. Bu bağlanma işleminden sorumlu enzim ise yine peroksidazdır (11).

3. basamak ise, iyotun tiroglobulinle birleşmesi sonucunda monoiodotironin (MIT) ve diiodotironin (DIT) oluşmasıdır. İyotun tiroglobulin molekülündeki tirozini 3 pozisyonunda iyotlaması ile MIT, MIT'in 5 pozisyonunda tekrar iyotlanması ile de DIT oluşur. MIT ve DIT'in birleşmesi ile T3, iki adet DIT'in birleşmesi ile de T4

oluşur. T3 oluşurken ortama az miktarda reverse T3 salınır. Tiroid bezinde ortalama %23 MIT, %33 DIT, %35 T4, %7 T3 ve eser miktarda r T3 bulunur (14).

2.1.2. Tiroid Hormonlarının Taşınması

Kana verilen T4 ve T3 yüksek oranda proteinlere bağlı olarak bulunurken az bir kısmı ise serbest haldedir (T4'ün %0,03'ü, T3'ün %0,3'ü). Fizyolojik olarak aktif olan ve hipofizer Tiroid stimulan hormon (TSH) salınımını inhibe eden serbest haldeki hormonlardır.

Tiroid hormonlarını bağlayan proteinler şunlardır:

- Tiroksin bağlayan globulin (TBG)
- Tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA)
- Albumin

Tablo 1. Tiroid hormonlarının plazma proteinlerine bağlanma oranları

PROTEİN	PLAZMA KONSANTRASYONU (mg/dL)	YARI ÖMRÜ (gün)	BAĞLI HORMON MİKTARI (%)	
			T4	T3
TBG	2	5	67	46
TBPA	15	2	20	1
ALBÜMIN	3500	13	13	53

Tabloda görüldüğü gibi T4'ün büyük kısmı tiroid bağlayıcı globuline (TBG) bağlıdır. T3'ün ise TBG'e ve prealbumine bağlanma oranı T4'ten az iken albumine bağlanma oranı daha yüksektir. Bu durum T3'ün T4'e göre yarı ömrünün daha kısa ancak etkisinin daha fazla olmasına neden olur.

2.1.3. Tiroid Hormonlarının Metabolizması

Kanda dolaşan T4'ün tümü tiroid bezinde yapılmıştır. Ancak T3'ün %20'si tiroid bezinde yapılmış olup %80'i periferik dokulardaki T4'ün deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (15). T3'ün periferik dokularda T4'ten bu dönüşümü deiodinaz enzimi aracılığı ile olur. Bu reaksiyon sonucu ortama bir miktar metabolik olarak aktif olmayan r T3 salınır (16).

2.1.4. Tiroid Hormonlarının Regülasyonu

TSH, 28.000 dalton ağırlığında, alfa ve beta alt birimlerinden oluşan glukoprotein yapısında bir hormondur. TSH adenohipofizi oluşturan hücrelerin %5'i olan tirotrop hücrelerden sentezlenir. Yarı ömrü ortalama 1 saat kadardır. TSH'ın tiroid üzerine etkisi, tiroid bezinde spesifik membran reseptörüne bağlanarak adenilat siklaz aktivitesi üzerinden siklik adenozin monofosfat (c AMP) yapımını arttırarak olmaktadır (8-11).

TSH'ın tiroid bezine etkileri:

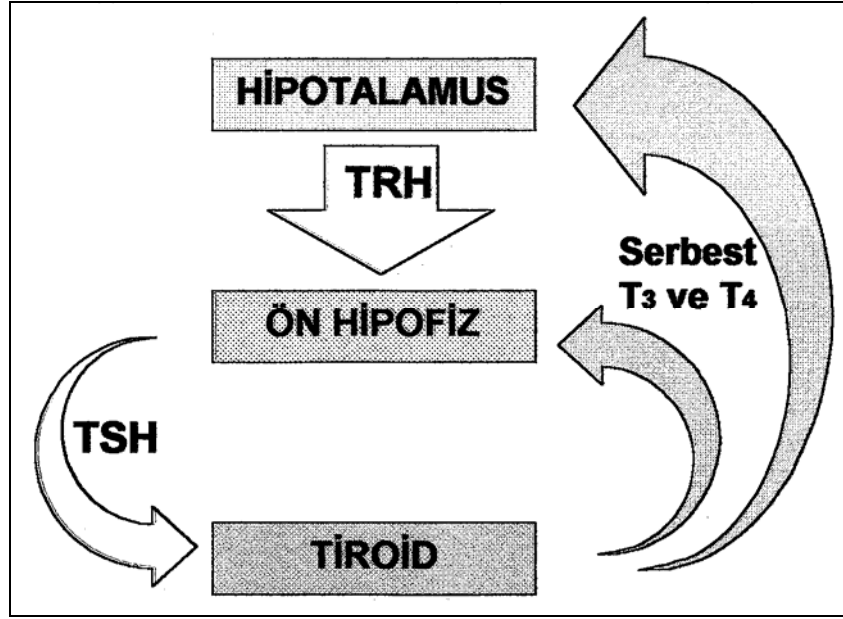
1-Tiroglobulin moleküllerinde proteolizi uyarır. T3 ve T4'ün dolaşıma verilmesini sağlar.

2-İyodinizasyonu hızlandırır.

3-Tiroid bezine iyot bağlanmasını hızlandırır, organifikasyonu sağlar.

4-Tiroid hücrelerinin sayısı, gelişme ve farklılaşmasında etkilidir (17,18).

Hipotalamik hormonlardan Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH) uyarıcı, dopamin(DA) ise baskılayıcı özellikleri ile TSH salınımını denetler. TRH uyarısı ile artan TSH salgısı hipofiz bezinde DA konsantrasyonu yükseldikçe azalır. Benzer şekilde TSH salgısı ile artan tiroid hormonları (özellikle T3) negatif feedback kuralı ile TSH salgısını baskılar. T3 hipofiz hücrelerindeki nükleusuna bağlanarak, TSH'ın alfa ve beta altbirim genlerinin ekspresyonunu azaltır (19). Şekil-1 de tiroid hormon sentez ve regülasyonu görülmektedir.



Şekil 1. Tiroid hormon sentez ve regülasyonu

2.1.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonlarının etkileri genel ve sistemik olarak 2 grup altında toplanmaktadır.

2.1.5.1. Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri

Protein Sentezi Üzerine Etkileri: Tiroid hormonları, hücrelerin DNA yakınında bulunan reseptörüne bağlanması sonucu bu reseptörler aktive olur ve çok sayıda değişik tipte haberci DNA (mRNA) oluşur. Ribozomlarda RNA translasyonu sonucu yeni protein, enzim ve transport proteinler sentezlenir. Bu nedenle tiroid hormonları, vücut gelişimi ve büyümesinden sorumlu temel hormonlardandır (20).

Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri: Glukozun hücreler tarafından alınımını, glikolizi, glikoneogenezi ve gastrointestinal kanaldan glukoz emilimini artırır. Böylece karbonhidrat metabolizmasına hem sentez hem de yıkım yönünden etki etmiş olurlar (21).

Metabolik Aktivitenin Artması: Tiroid hormonları vücudun tüm dokularında metabolik aktiviteyi arttırlar. Hormon salınım artışı neticesinde bazal metabolik hızı %60 ile %100 arasında arttırabilirler. Hücre içindeki mitekondrileri

büyüklik ve sayı olarak artırır. Böylece enerji için gerekli olan Adenozin Trifosfat (ATP) miktarını arttırmış olur.

Büyüme Üzerine Olan Etkileri: Büyüme hormonunun (GrH) sentezinden sorumlu genleri aktive etmeleri, hedef hücrelerde GrH'nun reseptörlerini arttırması, protein sentezini arttırmaları ile büyüme ve gelişmeyi arttırlar. Tiroid Hormonu eksikliği olan çocuklarda kemik gelişimi yavaşlar, epifiz kapanması gecikir (11-13).

Lipit ve Vitamin Metabolizmasına Etkileri: Lipitlerin sentezini ve kullanımlarını uyarır. Serbest yağ asitlerini arttırır, kolesterol, fosfolipit, trigliserid miktarı azalır. Vitamin metabolizmasında ise A ve B12 başta olmak üzere tüm vitaminler ihtiyacı arttırır (22).

2.1.5.2. Tiroid Hormonlarının Sistemik Etkileri

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri: Metabolizmayı hızlandırmaları, dokuların oksijen kullanımını arttırmaları sonucu metabolik ürünler artar. Bunun sonucunda damarlarda vasodilatasyon olur. Böylece kalp debisini, hızını arttırlar. Ayrıca kardiak beta reseptörlerini de arttırıp pozitif inotropik ve kronotropik etki yaparlar (13,14).

Solunum Sistemine Etkileri: Bazal metabolik hızın artışına bağlı olarak solunum hızını ve derinliğini arttırlar (11).

Merkezi Sinir Sistemine Etkileri: Tiroid hormonları beyinin katekolaminlere duyarlılığını arttırır. Aşırı miktarda salındıklarında sinirlilik, aşırı heyecan, endişe ve paranoya oluşturabilirler.

Diğer Sistemlere Olan Etkileri: Gastrointestinal motiliteyi arttırıp, barsaklardan besinlerin emilimini hızlandırır. Erkeklerde spermatogenezi uyarırlar. Aşırı salındıklarında ise erkeklerde impotans, kadınlarda amenoreye sebep olabilirler.

2.2. Hipertiroidi

2.2.1. Hipertiroidinin Tanım ve Prevelansı

Hipertiroidi; kanda dolaşan tiroid hormon konsantrasyonlarının artmasına bağlı olarak dokuların, bu hormonlar ile yüksek oranda karşılaşmaları durumudur (23). Hipertiroidizm kadınlarda erkeklere nazaran 10 kat daha sık görülür (24).

2.2.2. Hipertiroidinin Klinik Semptomları

Hipertiroidinin en sık görülen semptomları; anksiyete, sinirlilik, zayıflık, iştah artışına rağmen kilo kaybı, sıcağa tahammülsüzlük, terleme, titreme, çarpıntı, uykusuzluk, defekasyon sıklığında artma, kadınlarda oligomenore, amenore, erkeklerde jinekomasti ve erektil disfonksiyondur (25-28). Hipertiroidi hastalarda; osteoporoz, hiperkalemi, AF, kalp yetmezliği(KY), solunum sıkıntısı ve diyabetik hastalarda glisemik kontrol bozukluğuna neden olabilir (27,28). Yaşlı hastalarda ise terleme, sıcağa tahammülsüzlük gibi sık görülen semptomlar daha silik olabilir. Yaşlı hastalarda taşikardi, AF, solunum sıkıntısı, kalp yetmezliği gibi kardiyopulmoner semptomlar genç hastalara nazaran daha sık görülürler (29,30).

Fizik muayenede tiroid hormonlarının artışına bağlı olarak gelişen hiperaktivite bulguları saptanır. Hastaların ciltleri sıcak ve nemlidir. Saçları ince ve kırılıgandır. Kardiak muayenede taşikardi, ritim bozukluğu saptanabilir. Prekordiumdan dinlenen kalp sesleri hiperdinamiktir. Nörolojik olarak proksimal kas güçsüzlüğü, titreme, derin tendon reflekslerde artış saptanabilir. Graves hastalarında görülen ekzoftalmus, pretibial miksödem saptanabilir. Nodüler guatrli hastalarda nodüller palpe edilebilir. Subakut tiroiditli hastalarda tiroid palpasyonla ağrılı ve sert hissedilir (31).

2.2.3. Hipertiroidinin Laboratuvar Bulguları

Aşıkari hipertiroidizmde serum T3 ve T4 seviyeleri yüksek, TSH seviyesi düşük iken, subklinik hipertiroidide serum T3 ve T4 seviyeleri normal, TSH seviyesi düşüktür (32).

Graves hastalığında HLA dahil olmak üzere bir dizi yatkınlık genlerine dahil olan, hastalığın temel patogenezinin sorumlu tutulan tiroglobulin ve tiroid peroksidaza karşı oluşan Antitiroglobulin (ATG) ve Antitiroid peroksidaz (ATPO) pozitif saptanabilir (33,34). TPO enzimi, tiroid bezine geçen iyotun aktifleşmesi ve TG molekülünün iyodinizasyonunda görevli enzimdir (35,36). Bu otoantikorlar IgG'nin G1 ve G3 alt sınıfından olup, T lenfositler ve sitokinler aracılığı ile tiroid hücrelerini apoptozise uğratırlar (37,38).

Graves hastalığında bakılabilecek bir diğer otoantikor TSH reseptörlerine karşı gelişen uyarıcı özellikte tiroid reseptör antikorlarıdır (TRAb) (39). TSH reseptörü, 764 aminoasitten oluşan, G protein bağlı bir reseptördür (40-42). TSH, ekstraselüler alandaki belirlenmiş bölgelere bağlanır (43). Bununla birlikte TSH reseptörleri fibroblast, adipoz doku, beyin, kalp kası, hipofizer hücreler ve birçok dokuda bulunabilmektedir. Bu reseptörlerin fonksiyonları hakkında net bir görüş olmamakla birlikte graves oftalmopatisinin oluş mekanizmasının altında bu reseptörler yatmaktadır (44-46). Bu antikorların TSH benzeri aktivite yaptığının saptanmasının ardından bazı hashimato tiroiditli hastaların bir kısmında da bu antikorlar saptandı. Ancak hashimatolu hastalarda saptanan bu antikorların tiroid reseptörlerini aktive değil bloke ettikleri tespit edildi (47-50). Uyarıcı TRAb' lar GH için özgül olmakla birlikte, bloke edici TRAb' lar ise bazı hashimatolu hastalar haricinde tiroiditlerde veya ötiroid kişilerde de saptanabilmektedir (51).

Dışarıdan fazla iyot alımı ile karakterize bir hastalık olan Jod Basedow Fenomeni (JBF), hipertiroidiye neden olabilir. Bu hastaların 24 saatlik idrarlarındaki iyot miktarlarına bakılması durumunda hastaların iyota maruziyetleri saptanabilir. Ayrıca iyot içeren anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi çekimi amaçlı radyokontrast solusyonların verilmesi de JBF oluşturabilir (52-55).

2.2.4. Hipertiroidi Nedenleri

Hipertiroidinin en sık görülen 3 nedeni Graves Hastalığı (GH), Toksik Multinodüler Guatr (TMNG) ve Toksik Nodüler Guatr (TNG) dır. Tüm hipertiroidi vakalarının %60-90 ını graves hastalığı oluşturur (56,57). Yaşlı popülasyonda ise TMNG'nin sıklığı artar. Hipertiroidi yapan nedenler genel olarak aşağıda belirtilmiştir.

- 1- Graves Hastalığı
- 2- TMNG
- 3- TNG
- 3- Jod Basedow Fenemoni
- 4- Amiodarona Bağlı Tiroidit
- 5- h CG Artışına Sekonder Gelişen Hipertiroidi
- 6- TSH Salgılayan Hipofiz Tümörü
- 7- Subakut Tiroiditler
- 8-Ekzojen Tiroid Hormonu Alımı

2.2.4.1. Graves Hastalığı

Tüm yaş grupları dikkate alındığında hipertiroidinin en sık nedenidir. Otoimmün bir hastalık olup, hastalığı neyin tetiklediği net olarak bilinmemektedir. Bilinmeyen nedenlerle artan T lenfositlerin; IL-2, IL-4, IL-5, IL-17, TNF-alfa, IFN-gama gibi sitokin ve inflamatuvar mediatörlerin artmasına, bu sitokin ve mediatörlerin artması da stimulan TRAb'ların salınımına neden olan B lenfositleri aktive ettikleri düşünülmektedir (58-61). Hastalık riskinin aile hikayesi mevcudiyetinde artması, monozigotik ikizlerde görülme sıklığının %20 ile %40 oranında artması hastalığın oluşmasında genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir (62-65). Tiroid bezinde diffüz guatr mevcut olduğundan Toksik Diffüz Guatr (TDG) da denir. En sık görülme yaşı 20-50 arasında olup kadınlarda 5-10 kat daha sık görülür (66). Sıgara içenlerde GH görülme sıklığı artarken, orbitopatili hastalarda bu artış daha fazladır (67-69).

Gravesli hastalarda semptomlar hastalığın süresine, tiroid hormonlarının miktarına ve hastanın yaşına göre değişkenlik gösterir. Yaşlı popülasyonda sıcak intoleransı, sinirlilik, tremor gibi klasik semptomlar maskelenebilir. Ancak kilo kaybı, nefes darlığı, atriyal fibrilasyona (AF) genç hastalara göre daha sık rastlanır (70). Hastalığın seyrinde Graves Oftalmopatisi (GO) denilen göz tutulumu görülebilir. GO'nin patogenezinde TSH Reseptör Antijeninin T lenfositleri uyarması suçlanmaktadır (71,72). T lenfositlerin aktive olması B lenfositlerden TRAb'nın

salınımına, TRAb'ların orbital düz kasları, fibroblast ve adipoz dokudaki başta hyaluronik asit olmak üzere glukozaminoglikanların sentezini arttırdığı düşünülmektedir (73,74). GO'nde klasik bulgular göz kapağının geri çekilmesi ve egzoftalmustur. GH'nın nadir görülen bir diğer bulgusu Pretibial Miksödemdir (PM). PM'in patogenezi GO ile benzerdir. Nitekim PM' li hastaların serumlarında TRAb'ların yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (75-76). Klasik lezyon genelde pretibial bölgede görülen, ayak sırtı ve dize de yayılabilen kırmızı mor renkli bir şişliktir.

Hipertiroid hastalarda ATPO, ATG ve TRAb mevcudiyeti var, tiroid sintigrafisinde tutulum artmış ise GH düşünülür. Ayrıca radyoaktif iyot verimi sonrası verilen radyoaktif iyotun tiroid bezi tarafından tutulumunun saptandığı radyoaktif iyot uptake (RAIU) testinde iyot tutulumu yüksek saptanır.

2.2.4.2. Toksik Nodüler ve Multinodüler Guatr

TMNG ve TNG hipertiroidinin GH'ndan sonra en sık görülen nedenidir. Özellikle yaşlı popülasyonda GH'ndan daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Hastalığın patogenezinde TSH tarafından fonksiyonel kapasitesi artan tiroid folliküler hücrelerince oluşturulan toksik nodüller rol almaktadır. Hastaların %20 ile %80'inde TSH reseptör gende somatik mutasyonlar saptanmıştır (77,78). Hastalarda karakteristik olarak fizik muayenede tiroid bezinde nodül veya nodüller saptanır. Yapılan tiroid sintigrafisinde diğer tiroid dokularını supresyona uğratan aktif nodül veya nodüller mevcuttur. TMNG'lı hastalarda tiroid kanseri prevalansı artmış olup yaklaşık %3-10 kadardır (79,80). Bu nedenle malignite şüphesi mevcudiyetinde cerrahi tedavi Radyoaktif İyot (RAI) tedavisine tercih edilir.

2.2.4.3. Jod Basedow Fenomeni

İyot, tiroid hormon sentezi için gerekli esansiyel bir moleküldür. Aşırı miktarda iyota maruz kalınması halinde, tiroid bezinde iyot organifikasyonu ve tiroid hormon sentezi azalır. Buna Wolff Chaikoff etkisi denir (82). Tiroid bezi, aşırı miktarda iyota 2 veya 4 hafta maruz kalırsa tiroid hormon sentezi yeniden başlar. Bunun mekanizması net anlaşılammakla birlikte hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda, serum iyot seviyesi yüksek olmasına rağmen tiroid bezine alınan iyot

miktarının azalması olarak düşünülmektedir (83). Endemik guatr bölgesinde yaşayan kişilerde veya nodül gibi bölgesel otonomi kazanmış tiroid bezi mevcudiyetinde fazla miktarda alınan iyot, hipertiroidiye neden olabilir (84,85). Bu duruma JBF denir. JBF, normal tiroid bezine sahip kişilerde anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi çekimi sırasında verilen yüksek miktarda iyot içeren radyokontrast maddelere bağlı olarak da gelişebilir (53-55). Hastalarda hipertiroidiye ait laboratuvar bulguları mevcuttur. Tiroid sintigrafisinde bez baskılanmış olarak görülür. Yapılan RAIU testinde tiroid bezinin iyot alımı azalmıştır.

2.2.4.4. Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz

Amiodaron, miyokardiyal depolarizasyon ve repolarizasyon üzerine etkili sınıf 3 antiaritmik ilaçlardan biridir. Lipofilik olduğu için adipoz, iskelet, miyokardiyal dokularda ve tiroid bezinde birikebilme özelliğine sahiptir (86). Karaciğerde metabolize olarak ana metaboliti olan desasetilamiodarona dönüşür. Amiodarone karaciğerde bu metabolitine dönüşürken sistemik dolaşıma yaklaşık olarak her 100 mg amiodaron alımı ile 3 mg inorganik iyot geçer (87,88). Ayrıca desasetilamiodarone, tiroid bezine direk toksik etki yapabileceği gibi, nükleustaki reseptörüne bağlanarak T3 reseptörünü de bloke edebilir (89). Sonuç olarak amiodaron, serum iyot miktarını arttırarak hipertiroidiye, tiroid bezine olan toksik etkisi nedeni ile de hipotiroidiye neden olabilir.

Amiodaron ilişkili hipertroidi ikiye ayrılmaktadır. Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz Tip 1 (AİT1) de temel mekanizma; daha önceden GH veya multinodüler guatrı olan hastalara amiodaron verilmesi sonucu tiroid hormon sentezinin artmasıdır (90). Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz Tip 2 (AİT2) deki temel mekanizma ise, amiodaronun tiroid bezini harabiyete uğratması sonucu gelişen tiroid hormon deşarjıdır (91,92). Bu iki tipin ayırımı hastalığın tanınması açısından önemlidir. Hastada diffüz veya multinodüler guatrın olması, RAIU testinde tiroid bezinde tutulumun saptanması ve serum interlökin 6 (IL-6) düzeyinin düşük saptanması AİT1'i düşündürür (93-96).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta Grubunun Seçimi

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi endokrinoloji polikliniğine Isparta ve yakın yerleşim yerlerinden müracaat eden 60 yaş ve üzerindeki hastalardan tiroid fonksiyon testi (TFT) bakıldı. Bakılan TFT sonucunda sT3 ve sT4 seviyeleri yüksek, serum TSH seviyesi düşük hipertiroidik hastalar ile sT3 ve sT4 seviyeleri normal ancak serum TSH seviyesi 0,10 un altındaki subklinik hipertiroidili hastalar çalışmaya alındı. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, özgeçmişleri, hipertiroidiye ait terleme, titreme sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, uykusuzluk gibi semptomlar kayıt altına alındı.

3.2. Hastalara Yapılan Tetkikler

Yapılan TFT sonucunda aşık ve serum TSH düzeyi 0,10 un altında olan subklinik hipertiroidili hastalardan laboratuvarımızda yapılabilen aşağıdaki tetkikler bakıldı.

- Açlık Kan Şekeri (AKŞ)
- Kreatinin (Kre)
- Alanin Transferaz (ALT)
- Hemogloblin (Hgb)
- Lökosit (Wbc)
- Trombosit (Plt)
- TFT
- ATPO
- ATG
- TRAb
- İdrar İyot Miktarı
- Tiroid ultrasonografisi
- Tiroid Sintigrafisi

3.2.1. Tiroid Reseptör Antikor (TRAb)

TRAb, GH için oldukça spesifik bir antikordur. TRAb, 2.3.3. te hipertiroidiye ait laboratuvar bulguları bölümünde anlatıldığı gibi özellikle graves oftalmopatisinin (GO) patogenezinde önemli rol almaktadır. Çalışmamıza giren GH düşünülen hastalarda GO'nin olup olmadığı için Orbital MR ile değerlendirme yapılmadı. İnceleme ile ekzoftalmus varlığı kayıt altına alındı. Çalışmamıza giren hastalarımızın tümünden TRAb için biyokimya tüpüne kan alındı. 3000 devirde 10 dakikada santrifüj edilerek çalışıldı. TSH reseptör antikor testi, Brahms marka kit kullanarak radioimmunoassay yöntemi kullanılarak çalışıldı. TRAb'un normal sınırları 0-10 ü/l kabul edilmiş olup, 10 ü/l nin üzerindeki değerleri pozitif olarak değerlendirilmiştir.

TRAb: 0 - 10 ü/l normal,
>10 ü/l ise pozitif.

3.2.2. İdrar İyot Miktarının Tespiti

İyot, tiroid hormon sentezi için mutlak gerekli bir mineraldir. Günlük iyot gereksinimi 2.2.3. te belirtildiği gibi normal kişilerde 150 µg, gebelerde 220 µg, laktasyonda ise 290 µg dır. Çalışmamıza katılan tüm hastalarda 24 saatlik idrar biriktirmesi istendi. Biriktirilen bu idrarlardan alınan numune +4 derecede saklanarak toplandı. Toplanan numunelerin en geç 10 gün içerisinde çalışılması ile idrar iyot miktarları tespit edildi. İdrarda iyot testi, ise Sandell-Kolthoff yöntemi ile spektrofotometrik olarak çalışıldı. 24 saatlik idrar iyot referans aralıkları aşağıda belirtilmiştir.

<20 µg/l Ciddi derecede eksiklik

20-50 µg/l Orta derecede eksiklik

50-100 µg/l Hafif derecede eksiklik

100-200 µg/l Normal iyot alımı

200-300 µg/l Normalden fazla iyot alımı

>300 µg/l Aşırı iyot alımı

3.2.3. Tiroid Ultrasonografisi ve Sintigrafisi

Çalışmamıza alınan tüm hastalara tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafisi çekildi. Tiroid ultrasonografisinde; tiroid bezinin büyüklüğü, parankiminin yapısı, parankimde nodülün olup olmadığı değerlendirildi. Tiroid sintigrafisinde ise, tiroid bezinin şekili, kenar düzeni, verilen teknesyumun tiroid bezi tarafından tutulumunun değerlendirilmesi yapıldı. Örneğin GH'nda teknesyumun tiroid bezi tarafından tutulumu artmış iken, JBF de azalmış olarak görüldü. Bununla birlikte tiroid bezinde teknesyumun bölgesel tutulumuna bağlı olarak aktif nodül veya nodüllerin tespiti yapıldı. Tiroid USG, Shimatsu marka SDU 2200 XPlus model cihaz ile yapıldı

3.4. İstatiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler % olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin grup karşılaştırılmasında tek yönlü anova testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. istatiktiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. SONUÇ

4.1. Hastaların Değerlendirilmesi ve Genel Sonuçlar

Bu çalışmaya, aşikar hipertiroidisi olan ve TSH seviyesi 0,1 in altında olan subklinik hipertiroidili 100 hasta katıldı. Hastaların 43'ü erkek, 57'si kadın idi. Hastaların 81 (%81) tanesinde aşikar hipertiroidi, geriye kalan 19 (%19) tanesinde ile subklinik hipertiroidi mevcuttu. Hastaların 13 tanesinde yakın zamanda olan iyot maruziyetleri vardı. Hastaların ortalama yaşı $70,48 \pm 6,16$ (min:60, max:88) iken diğer ortalama değerleri sT3 için $4,33 \pm 2,91$ (min:1,79, max:22) ng/dL, sT4 için $1,80 \pm 1,03$ (min:0,64, max:6,06) ng/dL, TSH için $0,04 \pm 0,10$ (min:0, max:0,9) ulu/mL, kreatinin için $1,09 \pm 1,02$ (min:0,5, max:8,3) mg/dl, açlık kan şekerleri için $119,12 \pm 57,29$ (min:73, max:367) mg/dl, alanin transaminaz (ALT) için $22,08 \pm 12,75$ (min:2, max:76) u/l, WBC için $7,27 \pm 2,32$ (min:1,28, max:1,41) $\times 10^3/\mu\text{L}$, HGB için 13,3 (min:7,7, max:23,4) mg/dl, PLT için 238 (min:195, max:531) $\times 10^3/\mu\text{L}$ idi. Hastaların 24 saatlik ortalama idrar iyot miktarı $200,62 \pm 138,30$ (min:26, max:750) $\mu\text{g/gün}$ idi. Tiroid otoantikörlerinden ATPO 10, ATG 12, TRAb ise 6 hastada pozitif saptandı.

Hastaların dağılımına bakıldığında en sık gözlenen hastalık TMNG olarak görülmektedir. Hastaların dağılımında 5 hastalık grubu oluşmaktadır. Birinci grup olan TMNG de 29, 2. grup olan GH'nda 25, 3. grup olan TNG de 24, 4.grup olan JBF de 14 hasta mevcuttu. Geriye kalan 8 hastanın olduğu herhangi bir tanının konulmadığı 5. grup Nondiagnostik (ND) olarak adlandırıldı. Hastaların genel değerlendirilmesi ve sonuçlar Tablo-2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tüm hastaların genel değerlendirmesi ve sonuçları

Değişken/Normal Değerler	Genel ortalama (n=100)	Değişken	Genel ortalama (n=100)	n
Yaş (Yıl)	70,48 ± 6,16 (min:60, max:88)	Etyoloji	TMNG	29/100
Cinsiyet (E/K)	43/57		GH	25/100
Akş (70-110) (mg/dL)	119,12 ± 57,29 (min:73, max:367)		TNG	24/100
Kreatin (0,81-1,25) (mg/dL)	1,09 ± 1,02 (min:0,5, max:8,3)		JBF	14/100
ALT (0-31) (U/L)	22,08 ± 12,75 (min:2, max:76)		ND	8/100
FT3 (2,5-3,9) (ng/dL)	4,33 ± 2,91 (min:1,79, max:22)	Klinik	Aşık hipertiroidi	81/100
FT4 (0,61-1,12) (ng/dL)	1,80 ± 1,03 (min:0,64, max:6,06)		Subklinik hipertiroid	19/100
TSH (0,34-5,6) (ulu/mL)	0,04 ± 0,10 (min:0, max:0,9)	Antikor	AntiTPO (+/-)	10/90
WBC (5,2-12,4) (10 ³ /MI)	7,27 ± 2,32 (min:1,28, max:1,41)		AntiTG (+/-)	12/88
HGB (13,6-17,2) (mg/dL)	13,35 ± 2,03 (min:7,7, max:23,4)		TRAb (+/-)	6/94
PLT (156-373) (10 ³ /µL)	238,44 ± 80,15 (min:195, max:531)	İdrar iyotu (µg/gün)	<150	48/100
İyot maruziyeti (+/-)	13/87		150-200	18/100
İdrar iyot miktarı (150-200) (µg/gün)	200,62 ± 138,30 (min:26, max:750)		200-300	13/100
Semptom (+/-)	86/14		>300	21/100

Veriler, ortalama ± standart hata şeklinde belirtilmiştir.

TMNG:Toksik Multinodüler Guatr, GH:Graves Hastalığı, TNG:Toksik Nodüler Guatr, JBF:Jod Basedow Fenomeni, ND:Nondiagnostik

4.2. Hastaların Semptom ve Özgeçmişlerinin Değerlendirilmesi

Hastalarda görülen en sık semptom, toplamda 79 hastada görülen sıcağa tahammülsüzlük idi. Diğer sık görülen semptomlar ise sırasıyla 75 hastada görülen terleme, 52 hastada görülen çarpıntı, 23 hastada görülen titreme, 21 hastada görülen kilo kaybı, 19 hastada görülen sinirlilik ve 15 hastada görülen uykusuzluk idi. Ateş yüksekliği 1 hastada görülür iken görme problemi hiçbir hastada yoktu. Hastaların 14

tanesinde ise hipertiroidiye ait hiçbir semptom rastlanmadı. Bu hastalar polikliniğimize halsizlik, durağanlık gibi atipik semptomlarla başvurdular. Oftalmopati 5 tirotoksik hastanın tanısı GH idi. GH ile oftalmopati arasındaki ilişki anlamlı iken ($p<0,001$), görülen diğer semptomlar ile gruplar arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Hastaların özgeçmişleri sorgulandığında 22 hastada koroner arter hastalığı (KAH) veya kalp yetmezliği (KY), 19 hastada diyabet (DM), 17 hastada hipertansiyon (HT) mevcuttu. Daha nadir olarak da astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), malignite, osteoporoz (OP), serebrovasküler olay (SVO) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) mevcut idi. Toplamda 23 hastada ise anemnezde herhangi bir sistemik hastalık yoktu. Tablo-3 de hastaların klinik özelliklerinin hipertiroidi yapan nedenlere göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 2. Hastaların klinik özelliklerinin hipertiroidin nedenlere göre dağılımı

	TMNG N=29	GH n=25	TNG n=24	JBF n=14	ND n=8	P
Semptom (+/-)	26/3	24/1	19/5	2/12	5/3	0,13
Terleme (+/-)	21/8	21/4	18/6	10/4	5/3	0,74
Çarpıntı (+/-)	18/11	16/9	10/14	6/8	2/6	0,16
Kilo kaybı (+/-)	8/21	6/19	4/20	3/11	0/8	0,51
Uykusuzluk(+/-)	5/24	5/20	4/20	1/13	0/8	0,60
Titreme (+/-)	7/22	9/16	5/19	1/13	1/7	0,29
Sıcağa tahammülsüzlük (+/-)	25/4	22/3	17/7	10/4	5/3	0,29
Sinirlilik (+/-)	4/24	9/16	3/21	3/11	0/8	0,10
Ateş (+/-)	0/29	1/24	0/24	0/14	0/8	0,55
Görme pro. (+/-)	0/29	0/29	0/24	0/14	0/8	-
Oftalmopati(+/-)	0/29	5/20	0/24	0/14	0/8	0,003
Özgeçmiş						
HT	4	4	7	1	1	
KAH-KY	5	8	3	3	3	
DM	3	2	5	6	3	
OP	3	2	1	0	0	
Astım-KOAH	1	1	0	1	0	0,54
Malignite	1	0	1	0	0	
KBY	2	1	0	1	0	
SVO	0	1	0	1	0	
Normal	10	6	7	1	1	

4.3. Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında AKŞ, kre, ALT, WBC, Plt, Hgb, sT3, sT4 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Grupların aşikar hipertiroidi ile subklinik hipertiroidi oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ATPO antikorunun pozitif saptandığı 10 hastanın 7'sinde, ATG antikorunun pozitif saptandığı 12 hastanın ise 9'unda, TRAb antikorunun pozitif saptandığı 6 hastanın tümünde GH mevcuttu. Sonuç olarak GH mevcudiyeti ile ATPO ($p<0,01$), ATG ($p<0,001$) ve TRAb ($p<0,001$) pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptandı. İyot maruziyetinin görüldüğü 13 hastanın 11'inde JBF mevcuttu. Jod Basedow Fenomeni mevcudiyeti ile iyot maruziyeti arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Grupların 24 saatlik ortalama idrar iyot miktarları TMNG için $172,86 \pm 129,77$, GH için $171,24 \pm 103,54$, TNG için $159,95 \pm 93,42$, JBF için $382,71 \pm 162,01$, ND için ise $196,37 \pm 103,45$ idi. JBF ile idrar iyot miktarı arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0,001$). Tablo-3 te hastaların laboratuvar değerleri ile gruplar arasındaki ilişki görülmektedir.

Tablo 3. Hastaların laboratuvar değerleri ile gruplar arasındaki ilişki

	TMNG n=29	GH n=25	TNG n=24	JBF n=14	ND n=8	P
Yaş	70,20 ± 4,82	68,52 ± 7,31	73,08 ± 5,67	68,07 ± 5,82	74,00 ± 5,37	0,018
Cinsiyet (E/K)	9/20	11/14	13/11	7/7	3/5	0,50
Akş (mg/dL)	113,06 ± 54,71	113,40 ± 49,20	103,25 ± 19,61	149,50 ± 76,37	153,37 ± 98,64	0,052
Kreatin (mg/dL)	1,28 ± 1,74	0,90 ± 0,51	0,93 ± 0,17	1,25 ± 0,82	1,17 ± 0,29	0,59
ALT (U/L)	20,17 ± 13,08	23,84 ± 13,57	20,70 ± 10,51	23,14 ± 14,13	25,75 ± 14,12	0,71
sT3 (ng/dL)	4,70 ± 2,46	5,28 ± 4,82	4,00 ± 1,04	3,16 ± 1,31	3,08 ± 0,75	0,12
sT4 (ng/dL)	1,77 ± 0,91	2,20 ± 1,28	1,55 ± 1,02	1,82 ± 0,88	1,38 ± 0,35	0,15
TSH (ulu/mL)	0,03 ± 0,06	0,02 ± 0,04	0,03 ± 0,05	0,07 ± 0,05	0,14 ± 0,30	0,045
AntiTPO (+/-)	2/27	7/18	0/24	1/13	0/8	0,01
AntiTG (+/-)	0/29	9/16	1/23	2/12	0/8	0,001
TRAB (+/-)	0/29	6/19	0/24	0/14	0/8	0,001
Subklinik hipertirodi	5/29	3/25	8/24	2/14	1/8	0,34
Aşkar hipertiroidi	24/29	22/25	16/24	12/14	7/8	0,34
WBC (10 ³ /µL)	7,04 ± 2,18	7,02 ± 2,29	7,18 ± 1,90	8,65 ± 3,18	6,81 ± 1,95	0,21
HGB (mg/dL)	13,23 ± 1,83	13,22 ± 1,17	13,38 ± 2,11	13,94 ± 3,37	13,01 ± 1,78	0,81
PLT (10 ³ /µL)	269,68 ± 99,41	219,44 ± 77,29	227,29 ± 6,19	252,92 ± 6,77	192,62 ± 33,65	0,049
İyot maruz. (+/-)	0/29	1/24	1/23	11/3	0/8	0,001
İdrar iyot miktarı (µg/gün)	172,86 ± 129,77	171,24 ± 103,54	159,95 ± 93,42	382,71 ± 162,01	196,37 ± 103,45	0,001
İdrar iyot miktarı <150	19	13	15		1	
150-200	3	6	3		6	0,001
200-300	3	3	3	4		
>300	4	3	3	10	1	

5. TARTIŞMA

Tiroid fonksiyon bozukluğu ileri yaşta sık olarak görülen, mortalite ve morbidite ile ilişkili birçok hastalıklara sebep olabilen bir durumdur (1-5). Hipertiroidik hastalarda sık görülen semptomlar: anksiyete, sinirlilik, zayıflık, iştah artışına rağmen kilo kaybı, sıcağa tahammülsüzlük, terleme, titreme, çarpıntı, kadınlarda oligomenore, amenore, erkeklerde jinekomasti ve erektil disfonksiyon, ishal ve uykusuzluktur (25-26). Yaşlı hastalarda ise hipertiroidinin klasik semptomları daha siliik görülür. Özellikle bu yaş grubundaki hastalar taşikardi, AF, solunum sıkıntısı, kalp yetmezliği gibi kardiyopulmoner semptom ve komplikasyonlarla polikliniklere başvurmaktadırlar (29-30). Bu nedenle tirotoksikoz; komplikasyonlar gelişmeden erkenden tespit edilmeli, gerekli laboratuvar ve radyolojik tetkikler yapılarak doğru tanınarak tedavi edilmelidir.

Bilindiği gibi GH, hipertiroidinin en sık görülen nedenidir (56-57). Yaşlı popülasyonda ise TMNG'nin daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Bununla birlikte ülkemizde yaşlı popülasyonda tirotoksikoz yapan nedenlerin araştırıldığı başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada ileri yaştaki kişilerde tirotoksikozu neden olan etyolojik nedenleri tespit etmeyi amaçladık. Çalışmaya 60 yaş ve üzerindeki 100 tirotoksik hasta katıldı. Çalışmanın sonunda hastaların 29'unda TMNG, 25'inde GH, 24'ünde TNG, 14'ünde JBF saptanırken, 8 hastaya ise tanı konulamadı. Hastalar bu 5 hastalık grubu olarak incelendi. İncelenen 5 grup arasında hastaların yaşları, semptomları, AKŞ, Kre, ALT, Wbc, Plt, Hgb ve TFT'leri açısından farklılık saptanmadı. Tiroid otoantikörlerinden ATPO, ATG ve TRAb ile GH arasında, iyot maruziyeti ve 24 saatlik idrar iyotu ile de JBF arasında anlamlı ilişki saptandı.

Ülkemizde 2011 yılında Uludağ Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada endokrinoloji polikliniğine tiroid fonksiyon bozukluğu ön tanısı ile yönlendirilen 116 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 50'sinin 65 yaş üzeri olduğu bu çalışmada, aşikar hipotiroidi %0.4, subklinik hipotiroidi %8.5, subklinik hipertiroidi %30, aşikar hipertiroidi ise %16 oranında görülmüştür. Tiroid fonksiyon bozukluğu açısından 65 yaş üstü ve altı kişiler arasında anlamlı farklılık saptanmayan bu çalışmada hipertiroidi yapan nedenler araştırılmamıştır . Dünya üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında en kapsamlı çalışma 2011'de Danimarka'da yapılmıştır (101). Bu

çalışmada laboratuvar bilgi sistemi ile 1997 ile 2000 yılları arasında Kopenhag ve Aalborg kentlerinde yaşayan ve polikliniklere başvuran 2027208 hasta kayıtlarına ulaşılmış. Hastalarla iletişim kurulmuş, hikayeleri alınmış ve laboratuvar bilgi sistemi ile yapılan tetkiklere ulaşılmış. Hastaların 1682'sinde aşikar hipertiroidi tespit edilmiş. Hipertiroidi tespit edilen hastalarda etioloji aranmış. Tüm hipertiroidik hastalardan tiroid otoantikörleri bakılmış ve tiroid sintigrafisi çekilmiş. 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. Yeterli miktarda hasta sayısına ulaşılan bu çalışmada hastaların 24 saatlik idrar iyotuna bakılmamış. Bu nedenle bu çalışmada özellikle endemik guatr bölgesinde yaşayan orta ve ileri yaştaki kişilerde JBF tanısı atlanmış olabilir. Ayrıca bu çalışmada sT3 ve sT4 seviyeleri yüksek, TSH seviyeleri düşük olan aşikar hipertiroidik hastalar alınmış. Oysa ileri yaştaki hastalarda serum T3 seviyesini düşüren sistemik hastalıklar veya stres durumu mevcut olabileceğinden hipertiroidiye T3 cevabı olmayabilir. Dolayısı ile çalışmaya subklinik hipertiroidili hastalar alınmamış olması çalışmanın sonucunu etkilemiş olabilir.

Çalışmamıza katılan hastaların tümünden 24 saatlik idrar toplanarak üriner iyot atılım miktarı ölçülmüştür. İyot, tiroid hormon sentezi için mutlak olarak gerekli esansiyel bir moleküldür. Gıdalarla alınması gereken iyot miktarı 150 µg/gündür. Alınan iyotun ancak %20'si tiroid bezi tarafından alınırken %80'i idrar ile atılmaktadır. Çalışmamızın sonunda tüm hastalar dikkate alındığında ortalama iyot miktarları $200,62 \pm 138,30$ µg/gün olarak saptanmıştır. Bu sonuç ülkemizde tuz başta olmak üzere diyetle fazla miktarda iyot alındığını düşündürmüştür. Ayrıca çalışmamızın sonunda JBF azımsanmayacak bir oranda, toplamda 14 hastada görülmüştür. Jod Basedow Fenomeni görülen 14 hastanın 11 tanesinde radyokontrast maruziyeti mevcuttu. Bu nedenle ileri yaştaki bu kişilere radyokontrast vermeden önce bir kez daha düşünülmesi gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır. JBF, TMNG ve

TNG görülen hastaların fazla olması Danimarka’da yapılan çalışmaya paraleldir. Bu durum, çalışmanın yapıldığı Isparta bölgesinin endemik guatr bölgesi olması nedeni ile çocukluk ve gençlik dönemini bu bölgede geçirmiş olan ileri yaştaki bu hastaların tiroid bezinde iyota daha duyarlı otonomi kazanmış bölgelerin olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamıza katılan tüm hastalardan TRAb için kan örneği aldık. Hiperitoridiye ait laboratuvar bulgularında belirtildiği gibi stimulan ve inhibitör olmak üzere 2 çeşit TRAb vardır. Stimulan TRAb, GH için spesifik iken; inhibitör antikorlar haşimadolu hastaların yanı sıra diğer otoimmün hastalıklardan Tip-1 diyabet, primer bilier siroz, sjögren sendromu, otoimmün hepatit, sistemik lupus eritematozus, miyastenia gravis hastalarında da görülebilmektedir (102). Çalışmamıza alınan 100 hastanın 6’sında TRAb pozitif saptandı. Bu antikorun pozitif saptandığı hastaların tümünde GH mevcuttu. Dolayısıyla GH için spesifik olan bu antikorun yanlış pozitiflik oranını sıfır olarak saptadık. Ayrıca inspeksiyon ile oftalmopati tespit edilen 5 hastanın hepsinde TRAb pozitif olarak saptandı. Bu konuda dünya üzerinde yapılan çalışmalara baktığımızda bu antikorun GH için spesifik olduğu görülmektedir (51). Ayrıca GO ve PM patogenezinin sorumlu oldukları düşünülmektedir (73-74). Antikor ile hastalık arasındaki ilişkiye başka bir açıdan baktığımızda ise TRAb’ın GH saptanan 25 hastanın ancak 6’sında, yani %24’ünde pozitif olduğu görülmektedir. Bu antikorun GH’ndaki prevalansının araştırıldığı çalışmalara baktığımızda sonuçların çalışmamızdan farklı olduğunu görmekteyiz. Yapılan çalışmalarda GH saptanan hastaların % 90 ve daha fazlasında TRAb’ın pozitif olduğu görülmektedir (103-104). Bu durum değişik ölçüm yöntemlerinin veya referans aralıklarının kullanılmasına bağlı olabilir. Ayrıca bu antikorun serumdaki seviyesinin yaşlanma ile azalmış olmasına da bağlı olabilir.

Hastalarda en sık gözlenen semptomlar sıcağa tahammülsüzlük, terleme, titreme, kilo kaybı iken 14 hastada hiçbir semptom görülmedi. Yaşlı popülasyona hipertiroidi semptomları ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında semptomların 2/3’ünün benzer olduğu görülmektedir (105). Yaşlı hastalarda sempatik aktivite artışına bağlı olarak gelişen terleme, sıcağa tahammülsüzlük, titreme gibi semptomların genç hastalara göre daha silik görüldüğünü, bu semptomların yerine nefes darlığı ve kilo kaybının daha şiddetli olabileceğini belirtmiştik. Ancak 14

hastada hiçbir semptomun görülmeyişi son zamanlarda daha sık olarak gündeme gelen apatetik hipertiroidi kavramı ile örtüşmektedir. Bu nedenle herhangi bir komplikasyon gelişmeden hastaların anenmezlerinin iyi alınması, başka nedenlerle dahi olsa hastaneye başvurmaları halinde ileri yaştaki bu hastalara TSH taramasının yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmanın sonucunda 8 hastaya tanı konulamamıştır. Bu hastaların ortalama 24 saatlik idrar iyot miktarı $196,37 \pm 103,45$ $\mu\text{g/gün}$ olarak saptanmıştır. Tiroid otoantikörlerinden ATPO, ATG, TRAb negatif; tiroid sintigrafilerinde orta düzeyde teknesyum tutulumları mevcuttu. Bu hastalara tezimize başlarken planladığımız ancak temini konusunda sıkıntı yaşandığı için yapamadığımız RAIU testi yapılabilseydi iyot tutulumunun derecesine göre daha net yorum yapılabilirdi.

Sonuç olarak bu çalışma ülkemizde ileri yaşta tirotoksikoz yapan nedenlerin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmanın sonucunda en sık görülen hastalık TMNG olarak tespit edildi. Ancak 100 hasta çalışmamıza alınabildi. İleride daha fazla sayıda hastanın alınabileceği, RAIU testinin de yapılabileceği daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Altmış yaş ve üzerindeki hastalarda hipertiroidi yapan nedenleri araştırdığımız bu çalışmada toplamda 5 hastalık grubu ile karşılaştık. En fazla hastanın görüldüğü grup olan TMNG’de 29, GH’nda 25, TNG’de 24, JBF’de 14 hasta görülür iken 8 hastaya ise tanı konulamadı. Ülkemizde ileri yaştaki bu hastaların etyolojik nedenlerinin araştırıldığı başka bir çalışmaya rastlamadık. Böylece ileri yaştaki bu hastalarda en sık olarak görülen tirotoksikozun TMNG’ye bağlı olduğu tespit edilirken, JBF’nin beklenenden fazla oranda olduğu görüldü. Tanı konulamayan 8 hastaya RAIU testi yapılabilse idi bu hastalar hakkında daha net bir görüş sahibi olunabilirdi. Sonuç olarak hasta sayısının daha fazla olduğu, RAIU testinin yapılabilirdiği geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

ÖZET

Altmış Yaş ve Üstü Kişilerde Aşık ve Subklinik Hipertiroidi Nedenlerinin Araştırılması

Çalışmamızın amacı 60 yaş ve üzeri hipertiroidi yapan nedenleri tespit etmek idi. Bu çalışmamıza, polikliniğimize başvuran 60 yaş ve üzeri kişilere yapılan tetkiklerde aşık hipertiroidisi ve serum TSH seviyesi 0,1'in altında olan subklinik hipertiroidisi olan toplamda 100 hasta alındı. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, özgeçmişleri, hipertiroidiye ait terleme, titreme sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, uykusuzluk gibi semptomları kayıt altına alındıktan sonra tüm hastalardan AKŞ, Kre, ALT, Wbc, Plt, Hgb ve tiroid otoantikörlerinden ATPO, ATG, TRAb için kan alındı. Hastaların iyot maruziyetlerinin tespiti için ise hastalardan 24 saatlik idrar örneği alınarak idrar iyot miktarı ölçüldü. Hastalara tiroid bezi ve parankiminin görülebilmesi amacı ile tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisi çekildi.

Altmış yaş ve üzerindeki hastalarda hipertiroidi yapan nedenleri araştırdığımız bu çalışmada toplamda 5 hastalık grubu ile karşılaştık. En fazla hastanın görüldüğü grup olan TMNG'de 29, GH'nda 25, TNG'de 24, JBF'de 14 hasta görülür iken 8 hastaya ise tanı konulamadı. Literatürlerde ileri yaştaki bu hastaların etyolojik nedenlerinin araştırıldığı başka bir çalışmaya rastlamadık. Böylece ileri yaştaki bu hastalarda en sık olarak görülen tirotoksikozun TMNG'ye bağlı olduğu tespit edilirken, JBF nin beklenenden fazla oranda olduğu görüldü. Tanı konulamayan 8 hastaya RAIU testi yapılabilse idi bu hastalar hakkında daha net bir görüş sahibi olunabilirdi. Sonuç olarak hasta sayısının daha fazla olduğu, RAIU testinin yapılabilirdiği geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Tirotoksikoz, yaşlı popülasyon, TRAb.

ABSTRACT

Investigating the Causes of Overt and Subclinical Hyperthyroidism in Individuals 60 Years of Age and Older

The purpose of this study was to determine the causes for hyperthyroidism in patients 60 years of age or older. From the individuals aged 60 and over who consulted the polyclinic and were found eligible through full work-ups, a total of 100 patients with overt hyperthyroidism, and subclinical hyperthyroidism with serum TSH levels under 0,1 were recruited to this study. Gender, age, and background of patients, along with symptoms such as sweating, shivering, nervousness, palpitation, weight loss, and insomnia related to hyperthyroidism were recorded. Blood samples were taken to determine FBS, creatinine, ALT, WBC, Plt, and Hgb levels; and thyroid autoantibodies were assessed to detect ATPO, ATG, and TRAb. Iodine levels were determined by collecting 24-hour urine samples from patients to detect iodine exposure. Thyroid ultrasonography and scintigraphy were performed in patients in order to assess the thyroid gland and its parenchyma. We encountered 5 groups of patients during this study in which causes of hyperthyroidism were investigated in patients 60 years of age and over. With 29 patients, the TMNG group had the highest number of patients; followed by the GH group with 25, the TNG group with 24, and the JBF group with 14 patients while 8 patients could not be diagnosed. We did not come across any studies investigating the etiological causes for elderly patients. So, it was concluded that thyrotoxicosis in elderly patients is related to TMNG the most, while JBF was found to be higher than expected. If the 8 undiagnosed patients were given RAIU tests, we could have had a better understanding about these patients' situations. Finally, we believe that there is need for comprehensive studies with higher number of patients and in which the patients are given RAIU tests.

Keywords: Thyrotoxicosis, elder population, TRAb.

KAYNAKLAR

1. Rehman, S.U., Cope, D.W., Senseney, A.D. & Brzezinski, W. Thyroid disorders in elderly patients. *Southern Medical Journal*, 2005 98,543-549.
2. Bossoni, S., Cossi, S., Marengoni, A., De Martinis, M., Calabrese, P., Leonardi, R., Giustina, A., Romanelli, G. & Grassi, V. The negative role of subclinical thyrotoxicosis on the outcome of hospitalized geriatric patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2002 25 (suppl 10),64-65.
3. Bossoni, S., Cossi, S., Marengoni, A., De Martinis, M., Calabrese, P., Leonardi, R., Giustina, A., Romanelli, G. & Grassi, V. Low T3 syndrome and outcome in elderly hospitalized geriatric patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2002 25 (suppl 10), 73-74.
4. Gussekloo, J., van Exel, E., de Craen, A.J., Meinders, A.E., Frolich, M. & Westendorp, R.G. Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the 'Leiden 85-plus Study'. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 2006 150, 0-96.
5. Gussekloo, J., van E.E., de Craen, A.J., Meinders, A.E., Frolich, M. & Westendorp R.G. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *Journal of American Medical Association*, 2004 292:2591-2599.
6. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327:94.
7. Ayres J, Rees J, Clark TJ, Maisey MN. Thyrotoxicosis and dyspnoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16:65.
8. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008; 358:2594.
9. Greenspan FS. *Basic and Clinical Endokrinology*. Appleton and Lange Norwalk 1991, pp 188-244.
10. Cotran R.S, Kumar V, T. *Robbins Pathologic Basis of Disease:6 th ed*. Philadelphia, Pennsylvania; USA Collins; W.B. Saunders Company, 1999; 1130.
11. Guyton AC Hall J E. *Medikal Physiology (9 nd ed)*. W B Saunders Philadelphia 1996 pp 944-954.
12. De Groot L.J. Jameson J.L. *Endokrinology Volume 2: 4 th ed*. Philadelphia, Pennsylvania; USA, W. B Saunders Company, 2001;1268 -399.
13. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 6. baskı Feryal Matbaacılık, Ankara 1993, ss 2626-2663.
14. Ganong WF. *Medikal Physiology (16)* Appleton and Lange San Fransisko 1993, ss 344-361.
15. İliçin G, Biberöglü K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G. *Temel iç hastalıkları cilt 2. Güneş Kitabevi*. 1996; 1701-719.
16. Nilson OR Karlberg E. Thyroid hormones and andrenergic nervous system. *Acta med. Scand suppl*. 1983; 672: 27-32.
17. Funahashi T, Comuzzie A.E. Sonnenberg G.: The Genetic Basis of Plasma Variation in Adiponectin a Global Endophenotype for Obesity and The Metabolic Syndrome. *J. Clin. Endoc. Met.* 2001 86:4321-4345.

18. Halleux C, Takahashi M., Delporte, M., Detry.R., Funahashi, T., Matsuzawa, Y, Scretion of Adiponectin and Regulation of Apml Gene Expression in Human Visseral Adipose Tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communiations.*2001 288;1102-1107.
19. Jackson, J, Tirotoprin Releasing Hormone *N. Engl. J. Med,* 1982 306:145-155.
20. Cnop, M, Havel, P.J, Carr, D.B., Sina, M.K., Boyko, J.: Relationship of Adiponectin to Body Fat Distribution, İnsülin Sensitivity and Plazma Lipoproteins: Evidence for Independent Roles of Age and Sex. *Diabetologia,* 2003 46: 459-469.
21. Welsh, N., Svenson, C., Welsh, M.: Content of Adenine Nucleotide Traslacator of Mitochondrial Mrna İN İnsülin-Producing Cells of Functional States. *Diabetes.,* 1989 38:1377-1380.
22. John Bullock, Joseph Boyle, Michael Wang. *NMS physiology* (2nd ed). William and Wilkins, Baltimore 1991 pp 396-400.
23. E, Sandalcı Ö. Moldovyalı S, Azizlerli H, Alagöl M, Orhan Y İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Endorinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları 2001; 129 – 49.
24. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, The epidemiology of thyroid disiaes, İn: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid,* 7 th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996 474-82.
25. Nardyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves Disease. Influence of age on clinic findings. *Arch Intern Med* 1988 146-626.
26. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, et al. Graves disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 1989; 87: 558.
27. Krasses GE, Pontikides N, Kaltses T, et al. Menstruel disturbances in tirotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 641.
28. Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA. The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 798.
29. Woeber KA, Thyrotoxicosis and the heart. *N England J Med* 1992; 327: 94.
30. Ayres J, Raes J, Clark TJ, Maisey MN. Thyrotoxicosis and dyspnea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16: 65.
31. Lazarus, JH. Silent thyroiditis and subacute hyperthyroiditis. İn: *The thyroid: A Fundamental and clinical text,* 7th ed, Braverman, LE, Utiger, RD (Eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1996. p.577.
32. Caldwell G, Kellet HA, Gow SM, et al. A new strategy for thyroid function tests. *Lancet* 1985; 1: 1117.
33. Tamai H, Ohsoko N, Takeno K et al. Changes in thyroid function in eutyroid subject with a family history of Graves' disiaes: a fallow-up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1123.
34. Kraim Z, Baron E, Kahana L, et al. Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyperthyroidism and back to hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 211.
35. Hutckings PR, Cooke A, Dawe K, et al. A thyroxin-containing peptide can induce murine experimental autoimmune thyroiditis. *J Exp Mer* 1992; 175:869.

36. Magnusson RP, Chazenbalk GD, Gestatus J, et al. Molecular cloning of the complementary deoxyribonucleic acid for human thyroid peroxidase. *Mol Endocrinol* 1987; 1: 856.
37. Chiovato L, Bassi P, Santini F, et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1700.
38. McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, et al. IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a fingerprint of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26: 335.
39. ADAMS DD. The presence of abnormal thyroid-stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients. *J Clin Metab* 1958; 18: 699.
40. Libert F, Lefort A, Gerard C, et al. Cloning sequencing and expression of the human thyrotropin (TSH) receptor: evidence for binding of antibodies. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165:1250.
41. Mirashi M, Loosfelt H, Ather M, et al. Cloning sequence and expression of human TSH receptor. *Biochem Bio Biophys Res Commun* 1990; 166:394.
42. Nagayama Y, Kaufman KD, Seto P, Rapoport B. Molecular cloning, sequence and functional expression of the c DNA for the human thyrotropin receptor. *Biochem Bio Biophys Res Commun* 1989; 165:1184.
43. Nagayama Y, Rapoport B. The thyroid receptor 25 years after its discovery: new insight after its molecular cloning. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 145.
44. Stadlmayr W, Spitzweg C, Biochmair AM, Heufelder AE. TSH receptor transcripts and TSH receptor like immunoreactivity in orbital and pretibial fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. *Thyroid* 1997; 7/3.
45. Villanueva R, Inzerillo AM, Tomer Y, et al. Limited genetic susceptibility to severe Graves' ophthalmopathy: no role for CTLA-4 but evidence for an environmental etiology. *Thyroid* 2000; 10: 791.
46. Spitzweg C, Joba W, Hunt N, Heufelder AE, Analysis of human thyrotropin receptor gene expression and immunoreactivity in human orbital tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:599.
47. Konishi J, Iada Y, Kasagi K, et al. Primary mixedema with thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulins. Clinical and laboratory findings in 15 patients. *Ann Intern Med* 1985; 103: 26.
48. Krajem Z, Lahat N, Glaser B, et al. Thyrotropin receptor blocking antibodies; incidence, characterization, and invitro synthesis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27: 409.
49. Krajem Z, Cho BY, Sadeh O, et al. The IgG subclass distribution of TSH receptor blocking antibodies in primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 135.
50. Ando T, Davies TF, Clinical Review 160: Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2965.
51. Takayasu N, Yamada T, Sato A, et al. Graves disease following hypothyroidism due to Hashimoto disease: studies of eight cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 687.
52. Hallowell JG, Staehling NW, Hannon WH, et al. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 AND 1988-1994) *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3401.

53. Vagenakis AG, Wang CA, Burger A, et al. Iodine induced thyrotoxicosis in Boston. *N Eng J Med* 1972; 287:523.
54. Fradkin JE, Wolff J. Iodine induced thyrotoxicosis *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 1.
55. Rajatanavin R, Safran M, Stoller WA, et al. Five patients with iodine induced hyperthyroidism *Am J Med* 1984; 77: 378.
56. Özata M. Yöntem A. *Endokrinoloji Metabolizma Ve Diabet İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti.* 2006; 124 – 139
57. Brent GA. Clinical practice. Graves disease. *N Engl J Med* 2008; 358:2594.
58. Mills KH, Regulatory T cells: friend or foe immunity to infection? *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 841.
59. Watson PF, Pickerill AP, Davies R, Weetman AP. Analyses of cytokine gene expression in Graves disease and multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 355.
60. Stassi G, Di Liberto D, Todaro M, et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol* 2000; 1: 483.
61. Hiromatsu Y, Hoshino T, Yagita H, et al. Functional Fas ligand expression in thyrocytes from patients with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2896.
62. Stenszky V, Kozma L, Balazs C, et al. The genetics of Graves disease: HLA and disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 735.
63. Tomer Y, Ban Y, Concepcion E, et al. Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto diseases: results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 736.
64. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003; 24: 694.
65. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease *Thyroid* 2003; 13: 761.
66. Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo Dan L, James J. L. *Harrison's Principles of internal Medicine Volume 2: 15 th ed.* North America; Mc Graw –Hill Companies, 2001; 2060 - 078.
67. Prummel MF, Wiersinga WM, Smoking and risk of graves disease. *JAMA* 1993; 269:479.
68. Holm IA, Manson JE, Michels KB, et al. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005; 165:1606.
69. Bartalena L, Tanda ML, Clinical practice. Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009; 360:994.
70. Boelert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 95;2715.
71. Bahn RS, Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362:726.
72. Burch HB, Wartofsky L Graves ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14: 747.

73. Bahn RS, Dutton CM, Natt N, et al. Thyrotropin receptor expression in Graves orbital adipose tissues potential autoantigen in Graves ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 998.
74. Bell A Gagnon A, Grunder L, et al. Functional TSH receptor in human abdominal preadipocytes and orbital fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279:C335.
75. Fatourechi V, Pajouhi M, Fransway AF. Dermopathy of Graves disease (pretibial myxedema). Review of 150 causas. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 1.
76. Bull RH, Coburn PR, Mortimer PS. Pretibial myxedema: a manifestation of lymphoedema? *Lancet* 1993; 341:403.
77. Russo D, Artun F, Suarez HG, et al. Thyrotropin receptor gene alternans in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1548.
78. Tonacchera M, Chiovato L, Pinchera A, et al. Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 492.
79. Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, et al. Radioiodine therapy for multinodular goiter. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1364.
80. Cerci C, Cerci SS, Eroğlu E, et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med.* 2007; 53: 157.
81. Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 1948; 174: 555.
82. Nagataki S, Ingbar SH, Relation between qualitative and quantitative alterations in thyroid hormone synthesis induced by varying doses of iodide. *Endocrinology* 1964; 74: 731.
83. Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, et al. Iodine induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid* 1998; 8: 83.
84. Skare S, Frey HM, Iodine induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 94: 332.
85. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and thyroid. *Am J Med* 2005; 118: 706.
86. Kennedy RL, Griffiths H, Gray TA. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem* 1989; 35: 1882.
87. Latini R, Tognoni G, Kates RE, Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 136.
88. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 563.
89. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 1.
90. Lambert M, Unger J, De Nayer P, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis suggestive of thyroid damage. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 527.
91. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, et al. Serum IL -6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 423.
92. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22: 240.
93. Lambert M, Unger J, De Nayer P, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis suggestive of thyroid damage. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 527.

94. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, et al. Serum IL -6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 423.
95. Brennan MD, Erickson DZ, Carney JA, Bahn RS. Nongoitrous (type I) amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption in vitro and in vivo. *Thyroid* 1995; 5: 177..
96. Canaris, G.J., Manowitz, N.R., Mayor, G.M. & Ridgway, E.C. (2000) The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of Internal Medicine*,160, 526-534.
97. Hollowell, J.G., Staehling, N.W., Flanders, W.D., Hannon, W.H., Gunter, E.W., Spencer, C.A., Braverman, L.E. (2002) Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 489-499.
98. Brochmann, H., Bjoro, T., Gaarder, P.I., Hanson, F. & Frey, H.M. (1988) Prevalence of thyroid dysfunction in elderly subjects. A randomized study in a Norwegian rural community (Naeroy). *Acta Endocrinologica (Copenh)*, 117, 7-12.
99. Vanderpump, M.P., Tunbridge, W.M., French, J.M., Appleton, D., Bates, D., Clark, F., Grimley Evans, J., Hasan, D.M., Rodgers, H., Tunbridge, F., et al. (1995) The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology*, 43 55-68.
100. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Laurberg P et al. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol*, 2011 May;164(5):801-9.
101. Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, Tanaka M, Ishikawa K, Equchi K. Prevelance of interrelated autoantibodies in thyroid disease and autoimmune disorders. *J Endocrinol Invest*. 2008 Oct;31(10):861-5.
102. Guilhem I, Massard C, Poirier JY, Maugendre D. Differential evolution of thyroid peroxidase and thyrotropin receptor antibodies in Graves' disease: thyroid peroxidase antibody activity reverts to pretreatment level after carbimazole withdrawal. *Thyroid* 2006 Oct;16(10):1041-5.
103. Zhu Y, Portmann L, Denereaz N, Lemarchand-Beraud T. Simultaneous assay for three types of thyrotropin receptor antibody activities using FRTL-5 cells in patients with autoimmune throid disease. *Eur J Endocrinol*. 1994 Oct;131(4):359-68.
104. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44-50.