

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GRAVES HASTALIĞI VE TOKSİK NODÜLER GUATRA
BAĞLI HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA HOLTER
ANALİZİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR ELİF TURAN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2014

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GRAVES HASTALIĞI VE TOKSİK NODÜLER GUATRA
BAĞLI HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA HOLTER
ANALİZİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR ELİF TURAN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN : PROF. DR MEHTAP ÇAKIR

KONYA, 2014

TEŞEKKÜR SAYFASI

Öncelikle bana bu zorlu süreçte, hem maddi hem manevi destekte bulunan eşime, yeterince vakit geçiremediğim kızım ve oğluma, gece-gündüz çocuklarımla ve bizimle ilgilenip, üzerimize titreyen anne ve babama çok teşekkür ederim.

Hem yan dal asistanlık eğitimime sağladığı katkı hem de tez yazımında beni hiç zorda bırakmadan verdiği destek için sayın hocam Prof. Dr. Mehtap Çakır'a, yine yan dal eğitimime katkı sağlayan bölüm hocalarım Prof. Dr. Ahmet Kaya, Doç. Dr. Feridun Karakurt ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu'na çok teşekkür ederim. Ayrıca Doç. Dr. İlknur Can'a tezimi yazarken gösterdiği ilgi ve yön vermelerinden ötürü teşekkür ederim.

Yan dal eğitimini birlikte yaptığımız mesai arkadaşlarım Dr. Mine Öztürk, Dr. Gülsüm Gönülalan, Dr. Bülent Savut'a gösterdikleri uyum nedeniyle teşekkür ederim. Birlikte çalıştığımız servis hemşirelerimiz, poliklinik ve servis sekreterleri ve personellere sağladıkları kolaylıklardan dolayı teşekkür ederim.

Tezimin istatistiğini beni kırmadan özenle yapan Yrd.Doç. Dr. Mehmet Uyar'a teşekkür ederim.

Tez hastalarım için EKG holter cihazı kullanımını organize eden kardiyoloji hemşireleri; Gamze Çetin, Hayriye Sarılar ve Elmas Ekici'ye teşekkür ederim.

ÖZET

Graves hastalığı ve toksik nodüler guatra bağlı hipertiroidili hastalarda Holter analizinin karşılaştırılması, Turan E, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Yandal Uzmanlık Tezi, Konya, 2014.

Amaç: Graves ve toksik nodüler guatr hipertiroidinin en sık sebeplerindendir. Hipertiroidinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Daha önce hipertiroidiye eşlik eden aritmiler ile ilgili olarak yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda Graves hastalığı ve toksik nodüler guatra eşlik eden aritmiler arasında fark olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya aşikar hipertiroidisi olan 25 Graves hastası (Graves grubu), 25 toksik nodül/nodüler guatrlı hasta (toksik nodül grubu) dahil edildi. Deneklerin yaşı, cinsiyeti tiroid hormon düzeyleri, tiroid otoantikör pozitifliği, tiroid USG ve tiroid sintigrafi bilgileri kayıt edildi. Tüm hastalardan 24 saatlik EKG Holter kaydı alındı.

Bulgular: Graves grubunda yaş ortalaması 51.60 ± 9.30 yıl, toksik nodül grubunda yaş ortalaması 64.28 ± 12.74 yıl idi. Graves grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 125 ± 13.84 mmHg, toksik nodül grubunun sistolik kan basıncı ortalaması $137.52 \pm 18,96$ mmHg, Graves grubunun diastolik kan basıncı ortalaması 75 ± 8.69 mmHg, toksik nodül grubunun diastolik kan basıncı ortalaması 81.68 ± 11.82 mmHg olarak hesaplandı. Gruplar arasında TSH (Graves grubu: 0.018 ± 0.01 μ IU/mL, toksik nodül grubu: 0.031 ± 0.02 μ IU/mL) ve serbest T4 (Graves grubu: 2.36 ± 1.10 ng/dL, toksik nodül grubu: 1.76 ± 0.8 ng/dL) değerleri arasında anlamlı fark yokken serbest T3 (Graves grubu: 8.40 ± 3.99 pg/ mL, toksik nodül grubu: 5.38 ± 1.59 pg/ mL, $p= 0.005$) hasta grubunda anlamlı ölçüde yüksekti. EKG Holter kaydından alınan verilerden; maksimum kalp hızı, minimum kalp hızı, prematür ventriküler kontraksiyon, ventriküler ikili atım ve süresiz ventriküler taşikardi sayılarında gruplar arası anlamlı fark yoktu. Prematür supraventriküler kontraksiyon median değeri toksik nodül grubunda anlamlı ölçüde yüksek tespit edildi ($p=0.024$). Supraventriküler taşikardi (Graves grubu: %8, Toksik nodül grubu: %32) ve atriyal fibrilasyon (Graves grubu: %0, Toksik nodül grubu: %24) sıklığı toksik nodül grubunda anlamlı ölçüde yüksek tespit edildi (sırasıyla $p=0.034$, $p= 0.03$).

Sonuç: Çalışmamızda toksik nodül grubunda hastaların serbest T3 değerleri daha düşük olmasına rağmen, prematür supraventriküler kontraksiyon, supraventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Bu durum toksik nodül grubunda Graves grubu ile karşılaştırıldığında hastaların yaşının ve sistolik kan basıncı ölçümünün daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Anahtar kelimeler: Graves hastalığı, toksik nodüler guatr, hipertiroidi, aritmi.

ABSTRACT

Comparison of Holter analysis data between hyperthyroid patients with Graves disease vs. toxic nodular goiter.

Objectives: Graves disease and toxic nodular goiter are among the most common causes of hyperthyroidism. Hyperthyroidism is known to increase cardiovascular mortality and morbidity. Previous studies have demonstrated the relationship between hyperthyroidism and cardiac arrhythmias. The present study aimed to demonstrate the difference between Graves disease and toxic nodular goiter with regard to arrhythmia patterns.

Methods: 25 patients with Graves disease and 25 patients with toxic nodular goiter who had overt hyperthyroidism were included in our study. Age, sex, thyroid hormones, thyroid autoantibody positivity, thyroid ultrasonography and scintigraphy results were recorded. 24-Hour Holter ECG monitoring was performed on all patients.

Results: Mean age was 51.60 ± 9.30 years in Graves disease group and 64.28 ± 12.74 years in toxic nodular goiter group. Mean systolic blood pressure was 125 ± 13.84 mmHg in Graves disease group and 137.52 ± 18.96 mmHg in the toxic nodular goiter group. Mean diastolic blood pressure was 75 ± 8.69 mmHg in Graves disease group and 81.68 ± 11.82 mmHg in the toxic nodular goiter group. Free T3 was significantly higher in Graves disease group (Graves group: 8.40 ± 3.99 pg/ mL, toxic nodular goiter group: 5.38 ± 1.59 pg/ mL) while the TSH (Graves group: 0.018 ± 0.01 μ IU/mL, toxic nodular goiter group: 0.031 ± 0.02 μ IU/mL) and free T4 (Graves group: 2.36 ± 1.10 ng/dL, toxic nodular goiter group: 1.76 ± 0.8 ng/dL) levels were similar. In 24-Hour Holter ECG recordings; there was no significant difference in terms of maximum heart rate, minimum heart rate, premature ventricular contraction, ventricular couplet and nonsustained ventricular tachycardia rates. Median premature supraventricular contraction count [Graves group: 3 (minimum: 0, maximum: 1077), toxic nodular goiter group: 20 (minimum: 0, maximum: 3568), $p=0.024$] was significantly higher in toxic nodular goiter group. Supraventricular tachycardia (8% vs. 32%) and atrial fibrillation (0% vs. 24 %) rates were significantly higher in toxic nodular goiter group ($p=0.034$, $p= 0.03$ respectively).

Conclusions: Although free T3 levels were lower, premature supraventricular contraction, supraventricular tachycardia and atrial fibrillation rates were found significantly more frequent in the toxic nodular goiter group. This may be the result of higher age and systolic blood pressure in toxic nodular goiter group compared to the Graves disease group.

Keywords: Graves disease, toxic nodular goiter, hyperthyroidism, arrhythmia.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa:
TEŞEKKÜR SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
TABLolar.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.GRAVES HASTALIĞI.....	2
2.1.1.Epidemiyoloji.....	2
2.1.2.Etiyoloji.....	2
2.1.3.Otoimmün karakter.....	3
2.1.4.Klinik.....	4
2.1.5.Graves orbitopati.....	7
2.1.6.Pretibial miksödem ve tiroid akropati.....	8
2.1.7.Laboratuvar testleri.....	8
2.1.8.Graves hastalığının tedavisi.....	8
2.1.8.1.Tianomidler.....	9
2.1.8.2.İyot.....	10
2.1.8.3.Deksametazon.....	10
2.1.8.4. Propranolol.....	10
2.1.8.5.Radyoaktif iyot.....	10
2.1.8.6.Cerrahi.....	11
2.2.TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR.....	11
2.2.1.Patogenez.....	11
2.2.2.Klinik.....	12
2.2.3.Laboratuvar testleri.....	12
2.2.4.Tedavi.....	13
2.3.TOKSİK ADENOM (PLUMMER HASTALIĞI).....	13
2.3.1.Patogenez.....	13
2.3.2.Klinik.....	13
2.3.3.Laboratuvar testleri.....	13
2.3.4.Tedavi.....	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1.Hasta seçimi.....	15
3.2.Laboratuvar testleri.....	16
3.3.İstatiksel Analiz.....	16
3.4.Etik kurul onayı.....	16
4.BULGULAR.....	17
5.TARTIŞMA.....	21
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	26
KAYNAKLAR.....	27

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD: Anabilim dalı

AF: Atriyal fibrilasyon

Anti-Tg: Tiroglobulin antikoru

Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikoru

ATİ: Antitiroid ilaç

GO: Graves orbitopati

KH: Kalp hızı

MNG: Multinodüler guatr

NEÜMTFH: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi

PTU: Propiltiourasil

PSK: Prematür supraventriküler kontraksiyon

PVK: Prematür ventriküler kontraksiyon

RAİ: Radyoaktif iyot

RAİÜ: Radyoaktif iyot uptake

SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

SVT: Supraventriküler taşikardi

Tg: Tiroglobulin

TMNG: Toksik multinodüler guatr

TPO: Tiroid peroksidaz

TSH: Tiroid stimulan hormon

TSHR: Tiroid stimulan hormon reseptörü

TSHRAb: Tiroid stimulan hormon reseptörü antikoru

VKİ: Vücut kitle indeksi

VT: Ventriküler taşikardi

TABLolar:

Tablo 1: Hipertiroidi semptomları ve görülme sıklığı.

Tablo 2: Hastalardan alınan bilgiler.

Tablo 3: Demografik özellikler ve bunların gruplar arasındaki karşılaştırması.

Tablo 4: Maksimum ve minimum KH ortalamaları karşılaştırması.

Tablo 5: Prematüre ventriküler kontraksiyon, ikili atım, prematüre supraventriküler kontraksiyon atım sayılarının gruplar arası karşılaştırması.

Tablo 6: Ventriküler taşikardi, supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon olan hasta sayılarının gruplar arası karşılaştırması.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr hipertiroidinin en sık nedenlerindedir. Toplumlarda yaşa ve iyot eksikliği derecesine göre %1-5 oranında rastlanmaktadır (Cooper 2003, Toft 2001, Laurberg ve ark 1991). Genetik, çevresel faktörler, endojen faktörler, sigara kullanımı, aile öyküsü, stres ve iyot durumu hipertiroidinin türüne katkıda bulunmaktadır (Laurberg ve ark 1991, Manji ve ark 2006, Winsa ve ark 1991). Çeşitli klinik farklılıklar ayırıcı tanıyı sağlar. Hastalığın başlangıç yaşı, klinik belirtilerin şiddeti ve otoimmün hastalıklarla birlikteliği önemli ipuçları vermektedir.

Hipertiroidi ile ilişkili hemodinamik değişiklikler taşikardi, artmış kardiyak debi ve atım hacmi ve azalmış sistemik vasküler direnci içerir. Çarpıntı hissi sıklıkla sinüs taşikardisinden, nadiren de atriyal fibrilasyondan (AF) kaynaklanır. Normal veya düşük diyastolik basıncın eşlik ettiği sistolik hipertansiyon olabilir. Tirotoksikozun kardiyovasküler semptom ve bulgularının çoğu altta yatan katekolamin metabolizması bozukluğunu ya da artmış katekolamin sensitivitesini düşündüren yüksek adrenerjik durumu yansıtır ve β -blokaja yanıt verir (Roffi ve Cattaneo 2008).

Hipertiroidinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini araştırmak üzere bugüne kadar birçok çalışma yapılmış ve toplamda kardiyovasküler mortaliteyi %20 oranında arttırdığı tespit edilmiştir (Brandt ve ark 2011). Normal popülasyonda %2.3 olarak tespit edilen AF, hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi ile ilgili yapılan çalışmalardaki oranı %12.5-13.5 olarak bulunmuştur (Auer ve ark 2001).

Hipertiroidinin etiyolojisi ile ilişkili olarak görülen kardiyovasküler komplikasyonlar bilinmemektedir ve bununla ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Biondi ve Kahaly'nin (2010) yaptığı bir çalışmada 50 kontrol grubu, 50 toksik nodüler guatr ve 50 Graves hastası çalışmaya alınmıştır. Tedavi edilmemiş aşikar hipertiroidisi olan Graves hastalığı ve toksik nodüler guatrda prematür supraventriküler kontraksiyonda anlamlı artış bulunmuştur. Ancak bu çalışmada herhangi yaş sınırı konulmamıştır.

Bizim çalışmamızda 40 yaş üzeri, toksik nodüler guatr ve Graves olmak üzere aşikar hipertiroidili hastaların, yaş, tiroid fonksiyon testleri, kan basıncı, ritim bozukluğu açısından fark olup olmadığını tespit etmek amacıyla bilgileri not edilip, EKG Holter kaydı alındı ve iki grubun karşılaştırması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.GRAVES HASTALIĞI

İlk defa 1825’de Robert Graves tarafından tanımlanmıştır. Toksik multinodüler guatr ile birlikte endojen hipertiroidizmin en sık nedenidir. Graves hastalığı diffüz guatr ve tirotoksikozla karakterize, infiltratif orbitopati ve infiltratif dermatopati de görülebilen otoimmün bir hastalıktır.

2.1.1.Epidemiyoloji

En sık 20-40 yaş arasında kadınlarda görülmektedir. Hastalığın yetişkinlerdeki yıllık insidansı incelenen toplumun iyot eksikliği derecesiyle ilişkilidir. İyot fazlalığı olan bölgelerde, iyot yetersiz bölgelere göre insidans daha yüksektir. Hastalığın ilkbahar ve sonbahar aylarında görülme sıklığı artar (Erdoğan ve Gürsoy 2012).

2.1.2.Etiyoloji

Genetik yatkınlık: Graves hastalığı genetikle çok yakından ilişkilidir. Genetik faktörlerin rolü, diğer aile üyelerindeki otoimmün kökenli hastalıkların oranındaki artış ile kanıtlanmıştır. Özellikle endokrin dokulara, parietal hücrelere ve intrinsik faktöre karşı gelişen otoantikolar bazı ailelerde herediter etkiyi desteklemektedir (Davies ve Larsen 2008). Tiroid otoantikolarının ortaya çıkışının, T hücrelerinin sinyali kodlayan CTLA-4 genine bağlı otozomal dominant geçiş yaptığı gösterilmiştir (St Germain ve ark 2005). Çift yumurta ikizlerine göre, tek yumurta ikizlerinde Graves hastalığı görülme oranı yüksektir (Schneider ve ark 2006). Graves hastalığı ile HLA-DR3 ilişkisi, farklı bazı etnik popülasyonlarda gösterilmiştir (Saber ve ark 1975, Hernandez ve ark 2006).

Enfeksiyon: Bazı spesifik enfeksiyon türlerinin Graves hastalığını tetiklediği bilinmektedir (Gefner ve ark 1975, Christoffolete ve ark 2006).

Stres: Graves hastalığı ayrılık, araç kazası gibi büyük korkular içeren ciddi emosyonel stres sonrası belirgin hale gelebilir (Mandel SJ ve ark 2011).

Cinsiyet: Graves hastalığı, kadında erkeğe oranla daha yaygındır. Puberte sonrası ortaya çıkma eğilimi daha fazladır. Puberte öncesi cinsiyet farkı yoktur. Bu da seks steroidlerinin bu farklılığı oluşturduğunu desteklemektedir. Androjenler otoimmün tiroiditi suprese edebilirler (Wu ve ark 1978, LoPresti ve ark 1989). Östrojenin özellikle B hücre immün yanıtı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Graves hastalığı menopozda da ortaya çıkabilir. Hastalık erkeklerde ileri yaşta çıktığında daha ciddi ve oftalmopati görülme oranı daha fazla olmaktadır (Davies ve Larsen 2008).

Gebelik: Gebelerde ciddi Graves hastalığı yaygın değildir. Çünkü ciddi hipertiroidizmde doğurganlık azalmıştır. Hafif hastalığı olan kadınlar gebe kalırlar. Hipertiroidizmde düşük ve gebelik komplikasyonu gelişme riski yüksektir (Ammar ve ark 2001). Gebelik immün supresyon dönemidir. Hem T hücre hem de B hücre fonksiyonları, bölgesel plasental faktörlerin ve regülatuar T hücrelerinin etkisiyle, gebelik ilerledikçe azalır (Forrest ve ark 1996). Bu immüsupresyonun ortadan kalkması ile postpartum tiroid hastalığı gelişme ihtimali artar. Graves hastası olan genç kadınların yaklaşık %30 'unda hastalık başlangıcından önceki 12 ay içerisinde gebelik öyküsü vardır (Usala 1995).

İyot ve ilaçlar: Amiodaron ve iyotlu kontrast maddeler gibi iyot ve iyot içerikli ilaçlar, Graves hastalığını tetikler veya onun rekürrensini arttırır (Beck-Peccoz ve Cherletterjee 1994, Wagner ve ark 1995). İyot, iyot eksik bölgelerde tirotoksikozu tetikler.

Radyasyon: Radyasyona maruz kalan toplumlarda otoimmün tiroid hastalığı riski artar (Hollenberg ve ark 1995). Radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi klinik olarak Graves oftalmopatiyi devam ettirir veya daha da kötüleştirir (Segerson ve ark 1987).

2.1.3.Otoimmün karakter

Otoimmün tiroid hastalığı olan Graves hastalığında tiroid peroksidaz (TPO), Tiroglobulin (Tg) ve TSH reseptörüne karşı antikor gelişir (Vassart ve ark 1995). Otoimmün tiroid hastalarında tiroid glandında lenfosit infiltrasyonu vardır. Hastalarda ve akrabalarında diğer otoimmün orijinli hastalıklar, Tip 1 diyabetes mellitus, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, myasthenia gravis, lupus eritematozis sendromu, immün trombositopenik purpura ve Sjögren sıklığı da artmıştır (Alagöl 2005).

Graves hastalığının klinik bulguları, TSH reseptörüne (TSHR) karşı gelişen uyarıcı TSH reseptör antikorunun (TSHRAb) uyarıcı etkisiyle meydana gelir. TSHRAb'nin tiroid dokusunda çeşitli etkileri vardır. TSHR'a bağlanarak adenilat siklazı aktive eder, tiroid büyümesini indükler, vaskülariteyi arttırır, tiroid hormon üretiminin ve salınımının artmasına neden olur (Surks 1964, Dickson ve ark 1986). TSHRAb diğer çeşitleri ise TSH antagonisti gibi çalışan blokan antikorlar ve reseptör üzerine hiçbir fonksiyonel etkisi olmayan nötral formlu antikorlardır (Saavedra ve ark 2002). Blokan antikorlar daha çok Graves tedavisi (antitiroid ilaç, RAİ veya cerrahi) sonrasında belirebilir.

TSHRAb otoimmün tiroid hastalığına spesifiktir. Tg antikorunu (Anti-Tg) ve TPO antikorunu (Anti-TPO) sağlıklı popülasyonda sık görülmektedir. Anti-Tg %5-20 oranında, Anti-TPO %8-27 oranında pozitif bulunabilir (Mandel SJ ve ark 2011). Tedavi edilmemiş Graves hastalarında %90-100 oranında duyarlı ölçüm yöntemi kullanılarak tiroid stimulan

aktiviteli TSHRAb ölçülebilir (Wang ve ark 1999). TSHRAb tedavi ile düşürülebilir. Eğer artıyorsa rekürrensi işaret edebilir (Marqusee ve ark 2000).

2.1.4.Klinik

Graves hastalığındaki görülen tirotoksikoz belirtileri diğer tirotoksikoz sebeplerinde görülenlerden farklı değildir (Tablo 1).

Semptom	Sıklık (%)
Sinirlilik	80-95
Yorgunluk	50-80
Çarpıntı	65-95
Dispne	65-80
Kilo kaybı	50-85
Sıcak intoleransı	40-90
Oligomenore	45-80
İştah azalması	10-65
Terleme	50-90
Diyare	8-33
Göz bulguları	50-60

Tablo 1: Hipertiroidi semptomları ve görülme sıklığı (Morino ve ark 2006)

Tiroid: Tiroid glandı genellikle simetrik olarak büyümüştür. Nodüller de görülebilir ancak bunlar daha çok iyot eksikliği olan bölgelerde daha önceden nodülü olan hastalardır. Bazen lobule olmuş hiperplastik glandı gerçek nodülden ayırt etmek zor olabilir. Büyük tiroid jügüleri ven üzerine baskı yapar ve Pemberton belirtisi (kolların kaldırılarak juguler venlerin belirgin hale getirilmesi) pozitif olabilir. Palpasyonda tiroid glandı serttir ancak Hashimoto tiroiditine göre daha yumuşaktır. Özellikle bezin büyüdüğü durumlarda kanlanmanın artışı ile birlikte gland üzerinde tril duyulabilir.

Cilt: cilt nemli incedir. Palmar eritem sık görülebilir. Kaşıntı görülebilir. Tirotoksikoz sonucu olarak değil, otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili vitiligo görülebilir (Hegedüs ve ark 1994). Saçlar kırılmalıdır, hafif veya diffüz alopesi olabilir. Tırnaklar yumuşak, kırılmalıdır ve uzun süren vakalarda onikolizis olabilir.

Kardiyovasküler sistem: Tiroid hormon artışının kardiyovasküler semptomları nonspesifiktir. Çarpıntı hissi sıklıkla sinüs taşikardisinden nadiren de AF'den kaynaklanır. Egzersiz intoleransı ve efor dispnesi, kardiyak debiyi arttıramama, iskelet ve/veya solunum sistemindeki kasların zafiyetinin kombinasyonundan kaynaklanabilir. Tirotoksikozda meydana gelen hemodinamik değişiklikler taşikardi, artmış kardiyak debi, artmış atım hacmi ve azalmış sistemik vasküler direnci içerir. Yaşlı hastalarda kardiyovasküler tutulum zaman zaman angina ya da kalp yetersizliğini tetikleyen sinüs taşikardisi veya AF gibi

aritmilerle sınırlı olabilir. Normal veya düşük diyastolik basıncın eşlik ettiği sistolik hipertansiyon olabilir.

Tirotoksikozun kardiyovasküler semptom ve bulgularının çoğu altta yatan katekolamin metabolizması bozukluğu (Levey ve Klein 1990) ya da artmış katekolamin sensitivitesini düşündüren yüksek adrenerjik durumu yansıtır ve β -blokaja yanıt verir (Roffi ve Cattaneo 2008). Kısa süreli tirotoksikoz, kardiyak kontraktilite artışı ve diyastolik fonksiyonun daha iyi hale gelmesi ile ilişkilidir ve muhtemelen sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz pompasındaki aktivite artışının sonucudur (Mintz ve ark 1991). Kronik tirotoksikoz hem insanlarda hem de hayvanlarda farklı derecelerde sol ventrikül hipertrofisine (SVH) sebep olur. Yaşlı hastalarda kalp yetmezliğinin semptom ve bulguları olabilir. Tirotoksikozda kalp yetmezliği gelişimine çeşitli faktörler katkıda bulunur. Hastalığın seyri sırasında SVH ve sol ventrikül sertleşmesine bağlı olarak diastolik fonksiyonlar bozularak özellikle taşikardi ve AF geliştiğinde sol ventriküler doluş bozular. Dolum yetersizliği meydana gelir. Ayrıca tirotoksik hastalarda, muhtemelen renal perfüzyon azalmasına sekonder artan renin-anjiyotensine bağlı sodyum reabsorpsiyonunda artıştan dolayı, intravasküler volum artışı meydana gelebilir. Bazen de yüksek debi altta yatan koroner arter hastalığını tetikleyerek iskemiye bağlı kalp yetersizliğini ortaya çıkarabilir (Roffi ve Cattaneo 2008).

İstirahatte, uyku esnasında ve egzersizde görülen sinüs taşikardisi tirotoksikozda en sık görülen ritim bozukluğudur. Diğer sık görülen ritim bozuklukları atriyal erken vurular ve atriyal fibrilasyondur. Daha az sıklıkla paroksizmal atriyal taşikardi ve atriyal flutter görülür. Ventriküler aritmiler nadirdir. Tiroid hormonlarının katyon transferinde hücrel değişiklikler yoluyla ileti sistemi üzerinde direk etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu da atriyal uyarılma eşliğinde düşüşü tetikleyerek, sinoatriyal nod ateşlemesinde artışa neden olur ve ileti sisteminin refrakter periyodunu kısaltarak supraventriküler aritmilerde ventriküler yanıtın hızlı olmasına sebep olur (Freedberg ve ark 1970). AF hastalarının %5'inden azında altta yatan sebep tirotoksikoz olmasına rağmen, hipertiroidili hastaların %5-15'inde AF görülür. Tirotoksikozla ilişkili AF eş zamanlı kalp hastalığının prevelansının artmasına bağlı olarak erkeklerde ve yaşlı hastalarda daha sık görülür (Califf 2008).

Gastrointestinal sistem: Katabolizma artışına bağlı kilo kaybı çok sık rastlanan semptomlardan biridir. Gastrointestinal motilite artışına bağlı defekasyon artışı olabilir (Shafer ve ark 1984). Atrofik gastrit otoimmün orijinli olması nedeniyle Graves hastalığına eşlik edebilir. Tirotoksik hastalarda karaciğer enzimlerinde hafif yükseklik gösterilmiştir (Gurlek ve ark 1997).

Sinir sistemi: Uykusuzluk, yorgunluk, iritabilite olabilir. Konsantrasyon yeteneği dūřuktur. Graves hastalığında olan bu semptomlar bazı hastaların hatalı manik hastalık tanısı almasına neden olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda ciddi apati, letarji ve psödodemansın görüldüğü apatetik tirotoksikoz olabilir (Palacios ve ark 1991). Distal tremor görülebilir. Derin tendon reflekslerinde artış, klonus görülebilir. Tirotoksik hastalarda göz kapağının elevatör kaslarının otoimmün hiperstimulasyonu sonucu karakteristik canlı bakış vardır. Özellikle Graves oftalmopati varlığında görülür.

Kaslar: Kas zayıflığı, çabuk yorulma, ciddi vakalarda değişik derecelerde atrofi tirotoksik hastalarda görülebilir. Graves hastalarının %1'den azında klasik myasthenia gravis olabilir (Ohno ve ark 1987, Bartley 1994). Bu hastalarda oküler myasthenia daha sıktır. Aksine myasthenia gravis olan hastaların % 3'ünde Graves hastalığı ile birliktelik vardır (Weissel 1997). Bazı hastalarda tirotoksikoz, periyodik hipokalemik paralizi krizini tetikleyebilir.

İskelet sistemi: Tiroid hormonunun fazla salınması kemik yeniden yapılanmasını arttırır. Net etki ise kemik kaybı şeklindedir. Buna bağlı olarak hipertiroidi olan hastalarda kemik kütlesi azalmıştır (Toh ve ark 1985). Kemik dansitesi ötiroid olduktan sonra düzelir fakat tam olarak normale dönmeyebilir (Wagasugi ve ark 1994). Hiperkalsemi ve artmış alkalen fosfataz miktarı, tirotoksik hastalarda tiroid hormonlarının kemik metabolizmasındaki rolünün önemli bir göstergesidir. Kemik dönüşüm belirteçleri tiroid hormon seviyeleri ile korele olarak artar (Dias Da Silva ve ark 2002, Lovisella ve ark 1997).

Hematopoetik sistem: Hafif lökopeni ile birlikte lenfositöz tirotoksik Graves hastalarında görülebilir. Normositik anemi nadirdir fakat olabilir (Fein ve ark 1975). Graves hastalarında pernisiyöz anemi ve otoimmün trombositopenik purpura ile birliktelik olabilir (Mariotti ve ark 1984, Erem ve ark 2002).

Üreme sistemi: Kadında; ciddi tirotoksikozda menstürel sıklüs genellikle düzensizdir. Oligomenore veya amenore şeklinde olabilir (Krassas 2000). Ovulasyonun bozulmasına bağlı olarak fertilitate azalır ancak gebelik oluşabilir. Gebe tirotoksikozlarda preeklampsi ve düşük doğum ağırlıklı infant insidansında artış mevcuttur. Erkeklerde; nadiren jinekomasti, erektil disfonksiyon ve sperm sayısında azalma olabilir. Libido azalabilir. Tüm bu değişiklikler tedaviyle normale döner.

Metabolik değişiklikler: Normal veya artmış kalori alımına rağmen kilo kaybı tirotoksikozun önemli bir bulgusudur. Bu olay ısı üretiminin artışı ile birlikte metabolik hız artışının net sonucu olarak açıklanabilir. Tirotoksikozda enerji tüketimi artışı nedeniyle,

hücresele düzeyde glukoz transportunun artması, karbonhidrat kullanımını artırır (Weinstein ve ark 1991). Tirotoksikoz insülin direncine de neden olur (Mouradian ve Abourizk 1983). Diyabeti de şiddetlendirebilir. Serum kolesterol ve trigliserid seviyeleri düşer, düşük dansiteli lipoprotein seviyesi düşer. Protein matabolizmasında ise hem protein yapımı hem de yıkımı artar. Çoğu vakada protein yıkımı ön plandadır.

2.1.5.Graves orbitopati

Graves orbitopatisi (GO), retroorbital dokuların otoimmün hastalığı olup, Graves hastalığının en sık görülen ve en önemli tiroid dışı belirtisidir. Graves hastalığı olanların yaklaşık %25' inde görülür (Erdoğan ve Gürsoy 2012). Bilateral oküler belirtiler ve hipertiroidizm sıklıkla eş zamanlı veya birbirini takip eden 18 ay içerisinde ortaya çıkar. En riskli dönem hipertiroidinin ilk 6 ayıdır. Esas patofizyolojik hadise retroorbital dokuların inflamasyonu sonucu volümlerinin artmasıdır (Marino ve ark 2006). Sonuçta göz küresi öne doğru itilir, proptozis veya egzoftalmus oluşur. Venöz konjesyon periorbital dokularda şişlik ve ödeme neden olur. İnflamatuar değişiklikler ekstraoküler kasları da içine alarak diplopiye neden olabilir (Burch ve Wartofsky 1993). Üst göz kapağında retraksiyon tipiktir. Graves hastalarının yaklaşık %50'sinde yabancı cisim ve gözlerde batma hissi, fotofobi, aşırı yaşarma, hafif kapak retraksiyonu ve göz arkasında basınç hissi gibi GO' ya ait belirtiler vardır. Çok ciddi vakalarda orbita çevresindeki ekstraoküler kasların inflamasyon ve ödemi nedeniyle optik sinir kompresyonu optik nöropatiye neden olabilir. Bu olay da görme azalması veya kaybına sebebiyet verebilir (Marino ve ark 2006).

Sigara kullanımı, GO'da en güçlü ve düzeltilebilir risk faktörüdür, sigara içenlerde içmeyenlere göre risk 7.7 kat artmıştır ve risk günlük içilen sigara sayısı ile doğru orantılıdır (Erdoğan ve Gürsoy 2012). Sigara içenlerde GO, daha ciddi seyretmekte ve immün baskılayıcı tedavilere yanıt azalmaktadır.

2.1.6.Pretibial miksödem ve tiroid akropati

Dermopati Graves hastalarının %5'inden azında ortaya çıkar ve çoğunlukla ciddi orbitopatisi olan hastalarda görülür. Özellikle bacaklarda pretibial bölgede, ayak dorsal kesiminde hiperpigmentasyon ve gode bırakmayan ödem şeklinde olabilir. Bazen de tek nodül ve plak veya omuzlarda ve kollarda birleşme eğiliminde olan lezyonlar şeklinde olabilir. Bu kliniği oluşturan dermopatinin patogenezi bilinmemektedir.

Tiroid akropati, Graves hastalığında çok nadir görülen bir klinik durumdur. Genellikle ciddi GO ve pretibial miksödemi olan, uzun süreli hastalık formlarında görülmektedir. El

ve ayak parmaklarının uçlarında görülen yumuşak doku ödemi ve çomak parmak ile karakterizedir (Marino ve ark 2006).

2.1.7.Laboratuvar testleri

Serum TSH seviyesi baskılanmış, serum T3 ve T4 seviyeleri yüksektir. Serum serbest T3 ve T4 seviyeleri, total T3 ve T4 den daha fazla artış gösterir. Serum T3 düzeyleri serum T4 düzeylerine göre oransal olarak daha fazla yükselebilir.

Tiroid otoimmünesini göstermek için dolaşımdaki Anti-Tg ve Anti-TPO ölçülebilir. Tedavi edilmemiş Graves hastalarının %90'ında Anti-TPO, %50-60 oranında ise Anti-Tg pozitif ölçülebilir. TSHRAb ölçümü hipertiroidik Graves hastalarında hem spesifitesi hem sensitivitesi yüksek bir testtir. Tedavi edilmemiş Graves hastalarının %90'ından fazlasında pozitif sonuç vermektedir (Marino ve ark 2006).

Radyoaktif iyot uptake (RAİU) ölçümü tirotoksikozlu hastaların değerlendirilmesinde gerekli olan bir testtir. İyot yeterli ülkelerde RAİU normalin üst sınırı, işaretli radyoaktif maddenin verilmesinden 24 saat sonra, %25'dir. Orta ve ciddi iyot eksikliği bölgelerinde RAİU oranı %40 ve üzerine çıkmaktadır. Graves hastalığında tiroid bezindeki RAİU tipik olarak artış göstermektedir. Sessiz ve subakut tiroiditleri, faktisyöz tirotoksikoza ve amiodarona bağlı Tip 2 tirotoksikoza ayırt etmede faydası vardır (Martino ve ark 1988). Radyoizotop ile tiroid görüntülemesinde, radyoaktif iyot ile RAİU ölçülebildiği gibi Tc99m ile de ölçülebilir.

Tiroid ultrasonografisi tiroid bezinin anatomik lokalizasyonu, parankimin yapısını ve de içeriğindeki solid kistik oluşumları ayırt etmede kullanılan hem ucuz hem de kolay ulaşılabilen bir tetkiktir. Hipertiroidisi olan Graves hastalarında tiroid bezinin ekojenik paterninde diffüz değişiklikler olmaktadır. Doku muhtemel kolloid içeriğin azalması, tiroid vaskülarite artışı ve lenfositik infiltrasyon nedeniyle hipoekoik hal alır. Bu görüntü tiroidin otoimmün hastalıkları için ortaktır (Vitti ve ark 1994).

2.1.8.Graves hastalığının tedavisi

Günümüzde etiyolojiye yönelik tedavi mümkün değildir. Bu nedenle genel yaklaşım tüm vakalarda tirotoksikoza düzeltme ve GO varlığında ise evresine göre tedavi etme şeklindedir.

Tiroid hormonlarının aşırı sentezini, salınımını ve dokulardaki miktarını azaltmaya yönelik kimyasal ajanlar bulunmaktadır.

2.1.8.1.Tionamidler

Tirotoksikoz tedavisinde kullanılan tionamid sınıfı antitiroid ilaçlar; metimazol, propiltiourasil (PTU) ve karbimazoldür. Antitiroid ilaçlar (ATİ) etkilerini tiroid hormon sentezini azaltarak gösterirler. ATİ başlıca iyodun oksidasyonunu ve organifikasyonunu inhibe eder ve iyodotirozinlerin eşleşmesini engelleyerek, T4 ve T3 oluşumunu azaltırlar. ATİ ile tedavide tiroid içi iyot yetersizliği gelişir. PTU, metimazolün aksine periferik dokularda T4-T3 dönüşümünü azaltır. PTU, bu ilave etkisi sayesinde, ağır tirotoksikoz bulgularının daha çabuk düzelmesini sağlayabilir. Karbimazol in vivo metimazole dönüşerek etkisini gösterir ancak ülkemizde bulunmamaktadır. Metimazolün plazma yarılanma ömrü 6 saat, PTU'nun ise 1.5 saattir. Her iki ilaç da tiroid içinde birikir (Alagöl 2005). 30 mg'lık tek doz metimazolün antitiroid etkisi 24 saat süreyle devam eder. Bu özelliği nedeniyle hafif ve orta dereceli tirotoksikozlarda günlük tek doz kullanımı mümkündür (Nakamura ve ark 2007). Tionamid grubu ilaçların otoimmün tiroid hastalıklarında doğrudan immün mekanizmaya etki edebildikleri gösterilmiştir (Weetman 1994). Bu etkilerini, tiroid hücrelerinde antijen ekspresyonunu ve tiroid hücrelerinden prostaglandin ve sitokinlerin salgılanmasını azaltarak ve T hücreleri, B hücreleri ve antijen sunan hücrelerde oksijen radikallerini inhibe ederek yapar (Stassi ve ark 2001, Mitsiades ve ark 2000). PTU başlangıç dozu 8 saatte bir 100 mg (300 mg/gün), metimazolün başlangıç dozu ise, 12 saatte bir 5-15 mg (10-30 mg/gün)'dir (Erdoğan ve Gürsoy 2012).

ATİ ile ötiroidizm gelişme süresi, hastalığın şiddeti, tiroid bezinin büyüklüğü, verilen ATİ dozu ve sıklığı ile ilişkilidir. Hastaların büyük kısmı 6-8 hafta içinde ötiroid olurlar. Uzun süreli ATİ ile tedavi alan hastalarda, ötiroidizm sağlandıktan sonra dozun azaltılarak, hastalığı kontrol etmek için gerekli minimum dozunda devam edilmesi gerekmektedir. Tedavi, TSH normalse 12-18 ayda tamamlanabilir (Abraham ve ark 2005). Bu süre sonrasında relaps oranı %30-50 civarındadır (Cooper 2005).

Tionamid ilaç kullanan hastalarda az da olsa yan etki görülebilir. Agranülositoz, hastaların %1'inden daha azında ve genellikle tedavinin ilk birkaç ayı içinde gelişir. Ateş ve boğaz ağrısı en önemli belirtidir. Agranülositoz gelişince ilaç kesilmeli ve uygun antibiyotik tedavi başlanmalıdır. Çeşitli şekillerde deri döküntüleri ve ürtiker hastaların %10'unda görülür. Daha seyrek olarak artralji, miyalji, nöritis, hepatit (PTU ile) veya kolestaz (metimazol ile) ve nadiren karaciğer nekrozu, trombositopeni, saçın pigmentasyon bozuklukları, tad alma duyusunun kaybı, lenf düğümü ve tükrük bezi büyümesi, ödem, lupus benzeri sendrom ve toksik psikoz görülebilir (Mandel ve ark 2010). ATİ tedavisi sırasında ciddi yan etki gelişirse ilaçlar kesilip diğer tedavi seçenekleri değerlendirilir.

Amerikan Tiroid Derneğinin 2011’de yayınlanan kılavuzuna göre antitiroid ilaçlardan metimazol gebeliğin 1. trimestiri ve tiroid fırtınası dışında ilk tercih olarak kullanılması önerilmektedir (Bahn ve ark 2011).

2.1.8.2.İyot

İyodun, birkaç miligram gibi yüksek miktarlarda kullanıldığında organik bağlanmayı akut ve geçici olarak inhibe edebilme (akut Wolff-Chaikoff etki) etkisi olmasına rağmen, tedavide yararlanılan en önemli etkisi, tiroidden hormon salgılanmasını engellemesidir. Bu yüzden iyodun başlıca kullanım alanı, tiroid krizi tehdidi ve ciddi kalp hastalığı olan hastalardır. Tek başına iyodun kullanımı ile ancak yetersiz ve geçici bir düzelme olabilir. Üstelik iyot depolarının artması, ATİ tedavisine cevabı geciktirebilir. Bu sakıncayı önlemek için, eğer acil tedavide iyot gerekli ise, önceden yüksek dozda ATİ verilmelidir.

2.1.8.3.Deksametazon

Deksametazon (6 saatte bir 2 mg), tiroid hormon sekresyonunu ve periferik T4-T3 dönüşümünü azaltır, immüsupresif bir etki gösterir. Tirotoksik krizde PTU, satüre potasyum iyodür ve deksametazon birlikte kullanılabilir.

2.1.8.4.Propranolol

Tirotoksikozda adrenerjik bulguları kontrol etmek amacıyla ve yardımcı bir tedavi olarak, adrenerjik antagonistler kullanılabilir. Propranolol yan etkileri nispeten az olduğundan genellikle tercih edilen bir ilaçtır. Propranolol (20-40 mg, 6-8 saatte bir) titreme, çarpıntı, aşırı terleme, kapak retraksiyonu ve taşikardi gibi adrenerjik bulguları azaltır. Propranolol’ün ayrıca T4-T3 dönüşümünü inhibe edici etkisi de vardır (Carvalho-Bianco ve ark 2004, Ojama ve ark 2000, Hellstrom ve ark 1997).

2.1.8.5.Radyoaktif iyot

Radyoaktif iyot tedavisi cerrahi komplikasyonları olmadan tiroid ablasyonu sağlayabilen bir tedavi yöntemidir. Başlıca dezavantajı, kalıcı hipotroidizm olasılığının fazla olmasıdır. Bu tedavi ile ilk yıl %20-40 ve yılda %2.5 artış göstererek 10 yıl içerisinde kalıcı hipotroidi gelişme oranı %40-80 arasında bulunmuştur (Alagöz 2005). Erişkinlerde tiroid kanseri, lösemi ve mutasyon yapıcı etki gibi komplikasyonların sıklığında artış tespit edilmemesine rağmen çocuklarda tiroid bezi, karsinojenik etkilere daha duyarlı olabilir. RAİ gebelikte kontrendikedir. Tirotoksikoz bulguları hafif olan hastaların RAİ öncesi ATİ verilerek hazırlanması gerekemeyebilir. Ancak RAİ tedavinin ilk 5-7 gün içinde gelişebilecek radyasyon tiroiditi, tirotoksikoz bulgularını arttırabilir. Bu yüzden ciddi

tirotoksikozu ve kalp yetmezliği bulunan özellikle yaşlı hastaların RAİ tedavi öncesi ATİ ile ötiroid hale getirilmesi gerekir. ATİ tedavisinin ağır tirotoksikoz bulguları ve kalp hastalığı olan hastalar dışında, en az 5 gün öncesinden kesilmesi, RAİ tedavisinin etkisini arttırır (Alagöl 2005). Hafif ve orta Grave's oftalmopati hastalarda RAİ tedavisi sonrası kötüleşme görülebilir (Burch ve ark 1994). Ciddi oftalmopati, cerrahi tedavi için bir endikasyon olabilir. Oftalmopatisi olan bir hastada RAİ uygulanacaksa, RAİ verilmeden 1-3 gün önce, 0.4-0.5 mg/kg/gün prednizon başlanıp, 1 ay tam doz devam edilir, 2 ayda azaltılarak kesilip devam edilmesi, oftalmopatinin alevlenmesini azaltabilir (Erdoğan ve Gürsoy 2012, Bartalena ve ark 2008). RAİ dozu bezin boyutlarının farklılığı, I¹³¹ yakalamasının ve salınım hızının çeşitliğinden dolayı standardize edilememektedir. Ancak 20 mCi' ye ulaşan dozlar ile tedavi edilen hastaların %75-90'ında kalıcı hipotroidi gelişmektedir (Razvi ve ark 2004).

2.1.8.6.Cerrahi

Semptomatik kompresyon varlığında, büyük guatrı olan hastalarda (>80 gr), ATİ ile yeterli ve düzenli şekilde tedavisini tamamlamış ancak nüks eden vakalarda, RTU rölatif olarak düşük hastalarda, malignite veya malignite riski olanlarda, 6 aydan kısa sürede hamilelik isteyen kadınlarda ve TSHRAb değereri çok yüksek olan hastalarda cerrahi tedavi ilk tercih olabilir. Orta ve ciddi GO olan hastalarda, ATİ'ye karşı ciddi yan etki gelişmiş olanlarda da cerrahi tedavi iyi bir seğenek olabilir. Cerrahi olarak total veya totale yakın tiroidektomi yapılmalıdır. Cerrahiye bağlı komplikasyon riski deneyimli cerrahlarda belirgin ölçüde azalmaktadır. Kalıcı hipoparatiroidi riski <%2, kalıcı rekürren larenjial sinir hasarı <%1 ve reoperasyon gerektiren kanama sıklığı %0.3-0.7 civarındadır (Erdoğan ve Gürsoy 2012).

2.2.TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR

Toksik multinodüler guatr (TMNG), uzun süreden beri mevcut bulunabilen toksik olmayan multinodüler guatrda (MNG) hipertiroidizmin gelişmesi ile ortaya çıkan bir klinik tablodur.

2.2.1.Patogenez

TMNG patogenezinde en iyi bilinen neden iyot eksikliğidir. İyotun yeterli olduğu bölgelerde oluşabilmesi patogenezde çoklu genetik, otoimmün ve çevresel faktörlerin de etkilerine işaret etmektedir. Histolojik özellikler hiperselüler bölgelerden, kolloid ile dolu kist bölgelerine kadar değişen bir spektrum gösterirler. Fibrozis yaygındır ve kanama veya

lenfositik infiltrasyon alanları görülebilir. Moleküler tekniklerin kullanılması ile MNG'deki çoğu nodülün poliklonal kaynaklı olduğu görülmüştür. Bu da lokal olarak yapılan büyüme faktörleri ve sitokinlere hiperplastik bir yanıt varlığını akla getirmektedir (Weetman ve Jameson 2009).

Toksik olmayan MNG'den farklı olarak zaman içinde TMNG de fonksiyonel otonomi gelişir. Bu değişimin mekanizması tam olarak bilinmez (Krohn ve ark 2005). Toksik adenomda saptanan TSH-R gen mutasyonları, bazı TMNG'lerde tespit edilmiş ancak nodülden nodüle farklılık gösterdiği görülmüştür (Tanocchera ve ark 2000). Sadece %60 toksik nodülde TSH-R mutasyonu mevcuttur, çok az nodülde de G-protein mutasyonu görülmüştür.

Radyoiyot sintigrafide, bir veya birden fazla nodülde radyoaktif maddenin toplandığı otonom bölgeler, tiroid dokusunun geri kalan bölümünde ise supresyon görülür. Hastalığın erken dönemlerinde radyoiyot sintigrafisi, yamalı ve diffüz bir yapı gösterebilir (Alagöl 2005).

2.2.2.Klinik

TMNG'de tiroid hormonlarının artışı ve klinik bulguları, Graves hastalığı ile benzerdir. Uzun süreli MNG zemininde geliştiği için sıklıkla 50 yaş ve üzerinde karşımıza çıkar. Kadınlarda erkeklerden daha çok görülür. Serum T3, T4 düzeyleri normalin üst sınırındadır veya hafif yüksektir. Bazı hastalarda sadece TSH düşüklüğü ile kendini gösterir. Graves hastalığından farklı olarak infiltratif oftalmopati, pretibial miksödem ve akropati TMNG'de görülmez. Oftalmopati varsa MNG ile birlikte Graves hastalığı olduğunu düşündürür. TMNG'nin klinik bulgularının Graves hastalığından diğer bir farkı kardiyovasküler bulgular, AF veya atriyal taşikardi, kalp yetmezliği bulgularının daha ön planda olmasıdır (Alagöl 2005). Bu durum hastalığın ileri yaşlarda daha sık olarak görülmesi ile ilişkilendirilmiştir. Tiroid bezinin fiziksel özelliği ve retrosternal yayılım sıklığı nedeniyle obstrüktif semptomları yine Graves hastalığına göre daha belirgindir (Mandel ve ark 2011).

2.2.3.Laboratuvar testleri

Tüm MNG tanısı alan hastalara serum TSH değeri ölçülmesi gerekmektedir. Eğer TSH suprese ise serbest T4, serbest T3 değeri ölçülmelidir.

Görüntüleme ultrasonografi ile tiroid bezindeki nodüllerin konumları ve boyutları net olarak tespit edilebilir. Tiroid sintigrafisinde ise bu nodüllere uygun bölgelerde artmış tutulum tespit edilir.

2.2.4.Tedavi

TMNG tedavisinde genellikle RAİ tedavisi tercih edilir. Graves hastalığının aksine daha yüksek dozlar gerekebilir. Radyasyon tiroiditine bağlı tirotoksik alevlenmeyi önlemek için, hastaların ötiroid oluncaya kadar, ATİ ile hazırlanması önerilmektedir. Propranolol RAİ öncesi ve sonrası tirotoksik bulgularını kontrol etmede fayda sağlar. Radyoaktif tedavi sonrası 6. ayda TSH halen 0.1 mU/L altında ise ikinci doz planlanabilir (Mandel ve ark 2011).

Cerrahi, daha çok obstruktif semptomları ön planda olan hastalar için gerekmektedir. Bu hastalarda kontrastsız bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile guatrın trakea duvarına etkisi gösterilebilir.

2.3.TOKSİK ADENOM (PLUMMER HASTALIĞI)

Soliter, otonom olarak fonksiyon gösteren tiroid nodülüne toksik adenom denir. Toksik adenom genellikle gerçek bir folliküler adenomdur.

2.3.1.Patogenez

Bu bozukluğun patogenezi TSH-R sinyal yolağını stimüle eden nokta mutasyonudur. Primer olarak reseptör transmembran bölgesinde yerleşmiş olan bu mutasyonlar, TSH yokluğunda TSH reseptörlerinin uyarılmasını sağlayarak etki eder (Erem ve ark 2002). Toksik adenomların bir kısmında G protein gen mutasyonu da vardır (Krassas 2000).

2.3.2.Klinik

Toksik adenom genellikle tiroid nodülü olan hastalarda suprese TSH ile karşımıza çıkar. Ultrasonografide nodül tek hipoekoik nodül olarak kendini gösterir. Tiroid sintigrafisinde aynı bölgede lokalize radyoaktif tutulum artışı görülür. Bu durum TMNG hastalarına göre daha genç yaşta, yaklaşık 30-40 yaşlarında karşımıza çıkabilir (Mandel ve ark 2011).

2.3.3.Laboratuvar testleri

Toksik adenomun laboratuvar bulguları hastalığın dönemi ile ilişkilidir. Başlangıçta tiroid hormonları normal veya üst sınırdadır, TSH düşüktür. Nodül büyüdükçe, aşikar hipertiroidizm ve tiroid hormonlarının artışı gerçekleşir. Bazı hastalarda serbest T4 normal, serbest T3 yüksek bulunabilir. Toksik adenom T3 toksikozunun en sık rastlanan nedenidir.

2.3.4.Tedavi

TMNG'de olduğu gibi toksik adenomda da ATİ ile kalıcı bir tedavi yapılamaz, ancak ablatif tedavi öncesi ötiroidizmin sağlanması için kullanılır. Kesin tedavi RAİ veya cerrahidir. Bası belirtileri ön planda olan 18 yaş altı hastalarda cerrahi tercih edilir. 18 yaşın üzerinde ve tiroid nodülü 4 cm ve altında olanlar için radyoaktif tedavi tercih edilir (Mandel ve ark 2011). Rölatif olarak yüksek RAİ dozlarının 3 ay içerisinde hastaların %75'inde tirotoksikozu düzelttiği görölmüştür. Beş yıldan sonra hastaların %10'undan azında hipotroidi görölmüştür. Cerrahi rezeksiyon da etkilidir ve lobektomi ile sınırlıdır. Böylece tiroid fonksiyonları korunur ve hipoparatiroidi gelişim riski azaltılmış olur (Jameson ve Weetman 2009).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta seçimi

Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'ne (NEÜMTFH) başvurmuş, ilgili klinik veya poliklinikte bakılan serbest T4 ve/veya serbest T3 değeri yüksek, TSH'sı suprese aşikar hipertiroidisi olan 40 yaş üzeri erkek ve kadın hastalar tetkik edildi. Hastalardan serbest T3, serbest T4, TSH, Anti-Tg, Anti-TPO, tiroid USG, tiroid sintigrafisi istenerek tirotoksikoz etiyojisi tespit edildi. Hastalar Graves hastalığı ve Toksik nodüler guatr/toksik adenom olarak iki gruba ayrıldı. 25 Graves ve 25 toksik nodüler guatr olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalara EKG holter takılarak 24 saatlik kayıt yapıldı. Graves hastalığı, toksik nodüler guatr ve toksik adenom dışındaki diğer tirotoksikozlu hastalar ve bilinen kapak hastalıkları, kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, herhangi bir nedenle kalp hızı ve ritmi üzerine etki eden ilaç kullananlar ve kalp pili olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan kişilere çalışma hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formları alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, eğitim durumları, özgeçmişi, ailede tiroid hastalığı öyküsü olup olmadığı, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), serbest T3, serbest T4, TSH, Anti-Tg, Anti-TPO, tiroid sintigrafi görüntüsü, tiroid USG görüntüsü not edildi.

AŞIKAR HİPERTİROİDİSİ OLAN HASTADA EKG HOLTER ÇALIŞMASI			
AD-SOYAD:	DOSYA NO:		
YAŞ:	CİNSİYET:		
ÖZGEÇMİŞ:	SOYGEÇMİŞ:		
BOY:	KİLO:	VKİ:	KAN BASINCI:
SERBEST T4:	SERBEST T3:		
TSH:	Anti-Tg:	Anti-TPO:	
TİROİD SİNTİGRAFİSİ:	TİROİD USG:		

Tablo 2: Hastalardan alınan bilgiler.

EKG holter kaydından maksimum kalp hızı, minimum kalp hızı, prematüre ventriküler kontraksiyon (PVK), ventriküler ikili atım, süreksiz ventriküler taşikardi (VT), prematüre supraventriküler kontraksiyon (PSK), supraventrikuler taşikardi (SVT) ve AF not edildi.

3.2.Laboratuvar testleri

Çalışma grubundan serbest T3, serbest T4, TSH, Anti-Tg, Anti-TPO için kan alındı. Kanlar NEÜMTFH Biyokimya laboratuvarında kemiluminesan yöntemi ile Beckman Coulter DXI 800 cihazında otomatik olarak çalışıldı. Tiroid sintigrafisi NEÜMTFH Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda (AD) Tc99m ile Siemens Gama kamera cihazı ile çekildi. Sintigrafi sonuçlarına göre diffüz hiperaktif tiroid bezi ve hiperaktif nodül ya da nodülleri olan hastalar çalışmaya alındı. Tiroid USG NEÜMTFH Radyoloji AD'da General Electronic Logic 86 cihazı ve 10 mhz lik prob ile yapıldı. Nodülü olan hastaların nodül boyutları ölçüldü.

Çalışmaya alınan hastalara sabah 08.00-10.00 arasında Lifecard marka 3 kanallı EKG Holter cihazı takıldı. Ertesi sabah cihaz çıkarılarak analiz edildi.

3.3.İstatiksel Analiz

Verilerin analizi ve istatistiksel yöntemlerin uygulanması için SPSS-15.0 istatistik paket programı (statistical package for social sciences) kullanıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak veya yüzde olarak ifade edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler halinde sunuldu. Gruplar arası değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin arasındaki ilişki için Pearson korelasyon analizi yapıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4.Etik kurul onayı

Bu çalışma NEÜMTF Etik Kurulu'ndan 04.05.2012 tarihinde 2012/134 toplantı karar sayısı ile onay alınarak yapılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya aşikar hipertiroidisi olan 25 Graves hastası ve 25 toksik nodül veya toksik nodüler guatrı olan hasta olmak üzere toplam 50 hasta dahil edildi. Graves grubunda 15 kadın (%60), 10 erkek (%40) hasta mevcuttu. Toksik nodül grubunda 16 kadın (%64), 9 erkek (%36) hasta vardı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması 57.94 ± 12.70 , Graves grubunda yaş ortalaması 51.60 ± 9.30 , toksik nodül grubunda yaş ortalaması 64.28 ± 12.74 idi. Toksik nodül grubunda yaş ortalaması anlamlı olarak yüksekti ($p=0.001$). Grupların boy, kilo ve VKİ değerlendirildiğinde; Graves grubunda ortalama VKİ 26.7 ± 4.14 kg/m^2 iken toksik nodül grubunda 28.09 ± 6.52 idi. Her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.83$).

Çalışmaya alınan hastalarda sistolik kan basıncı Graves grubunda ortalama 125 ± 13.84 mmHg, toksik nodül grubunda ortalama 137.52 ± 18.96 mmHg idi. Toksik nodül grubunda sistolik kan basıncı anlamlı yüksek bulundu ($p=0.018$). Diyastolik kan basıncı ölçüm ortalaması Graves grubunda 75 ± 8.69 mmHg, toksik nodül grubunda 81.68 ± 11.82 mmHg idi. Aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.051$).

Hastaların TSH, serbest T3, serbest T4, Anti-Tg ve Anti-TPO değerlerine bakıldığında; TSH ortalaması Graves grubunda 0.018 ± 0.01 $\mu\text{IU/mL}$, toksik nodül grubunda 0.031 ± 0.02 $\mu\text{IU/mL}$ idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.175$). Serbest T3'ün Graves grubunda 8.40 ± 3.99 pg/ mL, toksik nodül grubunda 5.38 ± 1.59 pg/ mL idi. Graves grubunda serbest T3 anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.005$). Serbest T4'ün Graves grubunda 2.36 ± 1.10 ng/dL, toksik nodül grubunda ise 1.76 ± 0.8 ng/dL idi. Graves grubunda serbest T4 daha yüksekti ancak aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.051$). Anti-Tg toplamda 50 hastanın 40'ında ölçüldü. 32 hastada negatif, 8 hasta pozitif olarak değerlendirildi. Ölçümü yapılan 17 Graves hastasının 7 tanesinde pozitif, 10 tanesinde negatif sonuç bulundu. Toksik nodül grubunda 23 hastanın ölçümü yapıldı. 22 hastanın negatif, 1 hastanın pozitif olarak değerlendirildi. Anti-Tg pozitifliği Graves grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.013$). Anti-TPO tüm hastaların 44'ünde ölçüldü. 21 pozitif, 23 negatif sonuç elde edildi. Ölçüm yapılan 22 Graves hastasının 18'inde (%81) pozitif sonuç elde edilirken, 4'ünde (%19) negatif sonuç bulundu. Toksik nodül grubunda 22 hastanın Anti-TPO ölçümü alındı. Hastaların 19 (%86) tanesinde negatif, 3 (%14) tanesinde pozitif sonuç bulundu. Anti-TPO pozitifliği Graves grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.000$).

	Graves hastalığı (n=25)	Toksik nodüler guatr (n=25)	P değeri
Cins Kadın (n)	15	16	0.31
Erkek (n)	10	9	0.16
Yaş ortalama±SS	51.6±9.3	64.0±12.7	0.001
VKİ (kg/m ²) ortalama±SS	26.79±4.14	28.09±6.52	0.83
FT3 pg/mL (2.5-3.9) ortalama±SS	8.40±3.99	5.38±.59	0.005
FT4 ng/dL (0.61-1.12) ortalama±SS	2.36±1.11	1.76±0.83	0.051
TSH µIU/mL (0.34-5.6) ortalama±SS	0.01±0.01	0.03±0.02	0.175
Anti- Tg Pozitif (n)	7	1	0.013
Negatif (n)	10	22	
Anti- TPO Pozitif (n)	18	3	0.000
Negative(n)	4	19	
Sistolik kan basıncı ortalama (mmHg) ±SS	125.0±13.8	137.52±18.96	0.018
Diyastolik kan basıncı ortalama (mmHg) ±SS	75.60±8.69	81.68±11.82	0.051
Nodül boyut (mm) ortalama±SS	----	28.5±10.3	

Tablo 3: Demografik özellikler ve bunların gruplar arasındaki karşılaştırması.

EKG Holter analiz verilerinden maksimum ve minimum kalp hızları değerlendirildiğinde maksimum KH, Graves grubunda 130±17 atım/dk, toksik nodül grubunda 124±12 atım/dk olarak ölçüldü ve her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0.337). Minimum KH Graves grubunda 68±10 atım/dk, toksik nodülde ise 63±8 atım/dk olarak tespit edildi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.059).

	Graves n=25	Toksik nodül n=25	P değeri
Maksimum KH atım/dk	130±17	124±12	0.337
Minimum KH atım/dk	68±10	63±8	0.059

Tablo 4: Maksimum ve minimum KH ortalamaları karşılaştırması.

EKG Holterde tespit edilen PVK, ventriküler ikili atım ve PSK incelendiğinde; PVK sayısı Graves grubunda median 6 (minimum 0, maksimum 7210), toksik nodülde 10 (minimum 0, maksimum 661) olarak tespit edildi, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.603$). İkili atım sayısı Graves grubunda median 0.00 (minimum 0, maksimum 14), toksik nodülde 0.00 (minimum 0, maksimum 88) tespit edildi, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.49$). PSK sayısı Graves grubunda median 3 (minimum 0, maksimum 1077), toksik nodül grubunda 20 (minimum 0, maksimum 3568) olarak ölçüldü. Her iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.024$).

	Graves	Toksik nodül	P değeri
PVK sayısı median (minimum-maksimum)	6 (0-7210)	10 (0-661)	0.603
Ventriküler ikili atım sayısı median (minimum-maksimum)	0.00 (0-14)	0.00 (0-88)	0.49
PSK sayısı median (minimum-maksimum)	3 (0-1077)	20 (0-3568)	0.024

Tablo 5: PVK, ikili atım ve PSK atım sayılarının gruplar arası karşılaştırılması.

EKG Holter kayıtları süresiz VT, SVT ve AF açısından değerlendirildi ve kayıtlarında bu aritmiler tespit edilen hastalar belirlendi. Süresiz VT tüm hastaların 4 tanesinde tespit edildi. Bu hastaların 3 tanesi Graves grubuna 1 tanesi ise toksik nodül grubuna aitti. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.663$). 50 hastanın 10 tanesinde en az 1 kez SVT atağı tespit edildi. Bu hastaların 2 tanesi Graves grubunda iken, 8 tanesi toksik nodül grubundaydı. SVT görülme sıklığı toksik nodül grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.034$). Tüm hastaların 44 tanesi hiç AF atağı yaşamazken, 6 tanesinde sürekli veya paroksizmal AF tespit edildi. Bu hastaların hepsi toksik nodül grubuna aitti. Graves grubuna göre, toksik nodül grubunda AF görülme sıklığı anlamlı olarak yüksekti ($P=0.03$).

	Graves	Toksik nodül	P değeri
VT tespit edilen hasta sayısı	3 (%12)	1 (%4)	0.602
SVT tespit edilen hasta sayısı	2 (%8)	8 (%32)	0.034
AF tespit edilen hasta sayısı	0	6 (%24)	0.03

Tablo 6: VT, SVT, AF tespit edilen hasta sayılarının gruplar arası karşılaştırması.

5.TARTIŞMA

Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr (veya toksik adenom) yaygın görülen hipertiroidi nedenleridir. Toplumlarda hastaların yaşına ve iyot eksikliği derecesine göre %1-5 oranında rastlanmaktadır (Laurberg ve ark 1991, Toft 2001, Cooper 2003). Genetik, çevresel faktörler, endojen faktörler, sigara kullanımı, aile öyküsü, stres ve iyot durumu hastalığın türüne katkıda bulunmaktadır (Winsa ve ark 1991, Lauberg ve ark 1991, Manji ve ark 2006).

Graves hastalığı daha genç yaşta (20-40 yaş) görülürken, toksik nodüler guatr ileri yaşta karşımıza çıkmaktadır. Bir çalışmada 3 cm veya daha büyük toksik nodülü olan 40 yaş ve altı hastaların sadece %19 'unda tirotoksikoz tespit edilmiş, fakat bu oran 60 yaş üzeri popülasyonda %45.9 olarak bulunmuştur (Hamburger 1980). Çalışmamıza her iki grup arasındaki bu farklılığı en aza indirebilmek için 40 yaşın üzerindeki hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 25 Graves tanılı hastanın yaş ortalaması 51.60 ± 9.30 iken, toksik nodül grubundaki 25 hastanın yaş ortalaması 64.28 ± 12.74 tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir (Tunbridge ve ark 1977, Aghini-Lombardi ve ark 1999). Çalışmada Graves grubunda ve toksik nodüler guatr grubunda literatüre uygun kadın hakimiyeti mevcuttu (sırasıyla % 60, %64). Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.57$).

Graves hastalığı veya toksik multinodüler guatra bağlı hipertiroidi, AF (Klein ve Danzi 2007), serebrovasküler olaylar (Sheu ve ark 2010), pulmoner emboli (Lin ve ark 2010) ve hiperkoagulabilite (Erem ve ark 2009) gibi mortalite artışına neden olabilen olaylarla ilişkili bulunmuştur. Brandt F ve ark'nın (2011) 12350 hastayı kapsayan 8 çalışmalık bir metaanalizde aşikar hipertiroidide kardiyak problemlere bağlı mortalite artışı %20 olarak tespit edilmiştir. Yine Brandt F ve ark'nın (2013) yaptığı çalışmada yaş ortalaması 55 olan 1291 Graves hastası ve yaş ortalaması 62 olan 861 TMNG hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalıkların tüm sebeplere bağlı mortalite ile ilişkisi araştırılmış. Her iki grupta tüm sebeplere bağlı (kardiyovasküler, kanser, diyabetes mellitus, akciğer hastalıkları ve diğerleri) mortalite artışı tespit edilmiştir. Alt analizlerde Graves hasta grubundaki kardiyovasküler mortalite, TMNG grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Farklı olarak Metso ve ark'nın (2007) yaptığı mortalite çalışmasında sadece TMNG de tüm nedenlere bağlı mortalite artışı tespit edilirken, Neyirenda ve ark (2005) yaptığı çalışmada ise her iki hastalığa bağlı mortalite artışı tespit edilmemiştir.

Tiroid hormonları kalp kası, periferik dolaşım ve sempatik sinir sistemi üzerine önemli etkiler yaparak kardiyovasküler hemodinamiği etkiler. Kalp hızını, kardiyak kontraktiletiyi, sistolik ve ortalama pulmoner arter basıncını, kardiyak outputu, diyastolik gevşemeyi ve miyokardın oksijen kullanımını artırır. Sistemik vasküler direnci ve diyastolik basıncı azaltır (Franklin ve ark 2001). Biyolojik etkileri T3'ün nükleer reseptöre bağlanması ile gerçekleşir. Kalpte kalsiyum, sodyum ve potasyum kanallarının performansını değiştirir. İntraselüler kalsiyum ve potasyum seviyesini arttırarak pozitif inotropik ve kronotropik etki yapar (Walker ve ark 1994).

Etiyoloji ile ilişkili olarak ne tür kardiyovasküler komplikasyonlar geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Tiroid hormonlarının fazla salınması hipertiroidi etiyolojisinden bağımsız olarak çarpıntı, egzersiz kapasitesinde düşme, nabız basıncında artışa neden olur (Graettinger ve ark 1959, Biondi ve ark 1994, Klein ve Ojamaa 1998). Kalp hızındaki değişikliğin nedeni hem sempatik aktivitede artış, hem de parasempatik aktivitede azalmadır (Polikar ve ark 1993, Cacciatori ve ark 1996, Klein ve Ojamaa 1998). İstirahat taşikardisi belirgin semptomlar arasındadır. Nordyke ve ark'nın (1988) 880 hipertiroidili hasta ile yaptıkları çalışmada istirahat taşikardisi her yaş grubunda ikinci en sık semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda EKG holter kaydındaki minimum ve maksimum KH ortalamaları değerlendirildi. Graves grubunda 130 ± 17 atım/dk, toksik nodül grubunda 124 ± 12 atım/dk olarak ölçüldü. Maksimum KH ortalaması Graves grubunda daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.337$). Minimum KH toksik nodülde 63 ± 8 atım/dk, Graves grubunda ise 68 ± 10 atım/dk olarak tespit edildi. Minimum KH Graves grubunda daha yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.059$).

Hipertiroidide nabız basıncı artışı karakteristik özelliklerdendir. Hipertiroidide preload artar, kalp hızı ve kardiyak out-put artışı hipertansiyona ve Sol ventrikül hipertirofisine (SVH) neden olur (Klein 1988). SVH uzun dönemli hipertansiyona bağlı gelişen bir komplikasyondur. Framingham kalp çalışmasında morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (Levy ve ark 1990). Ryödi E ve ark'nın (2013) 4334 hipertiroidi hastasının tiroidektomi yapılmadan önceki hastanede kardiyovasküler nedenli yatışları analiz edilmiş. Kardiyovasküler nedenli yatış oranı kontrol grubuna göre %50 daha yüksek tespit edilmiştir. En sık kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış ise hipertansiyon olarak bulunmuştur. Sırasıyla diğer nedenler AF, kalp yetmezliği, kapak hastalıkları ve kardiyomiopati olarak sıralanmaktadır. Aşkar hipertiroidili hastalar ile yapılan çalışmalarda düşük sistemik vasküler dirence rağmen arter sertliğinde artış gösterilmiştir

(Palmiari ve ark 2004). Bu sebeple artan tiroid hormonları sistolik kan basıncında artışa sebep olur ve özellikle arteriyel kompliyansın aterosklerotik hastalık sebebiyle azaldığı yaşlılarda bu artış daha belirgindir. Hipertiroidi izole sistolik hipertansiyonun sekonder sebeplerinden biri olarak belirlenmiştir. İzole sistolik hipertansiyon en sık görülen hipertansiyon tiplerinden biridir. Çalışmadaki Graves grubunda 125 ± 13.84 mmHg iken, toksik nodül grubunda ise 137.52 ± 18.96 mmHg olarak ölçüldü. Toksik nodül grubunda sistolik kan basıncı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.018$). Diyastolik kan basıncı Graves grubunda 75 ± 8.69 mmHg, toksik nodül grubunda 81.68 ± 11.82 mmHg idi. Toksik nodül grubunda daha yüksek tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.051$). Yapılan çalışmalarda izole sistolik hipertansiyon, 50-59 yaş arasında %54 oranında, 60 yaş üzerinde %87 oranında tespit edilmiştir (Kaplan 2005). Yani yaş arttıkça hipertansiyon görülme sıklığı artar. Gruplar arasındaki hem sistolik ve hem de diyastolik kan basıncı farklılığının, hasta gruplarının yaş ortalamaları arasındaki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Tirotoksikozun, sinüs nodu disfonksiyonu (Agner ve ark 1984) ve supraventriküler ektopik aktivite (Forfar ve ark 1979) gibi aritmilerle olan ilişkisi birçok çalışma ile desteklenmiştir (Kahaly 2005, Fazio ve ark 2004, Biondi ve Cooper 2008, Kahally ve ark 1998, Biondi ve ark 2002). Biondi ve Kahaly' nin (2010) yaptığı çalışmada 50 kontrol grubu, 50 toksik nodüler guatr ve 50 Graves hastası çalışmaya alınmıştır. Tedavi edilmemiş aşikar hipertiroidisi olan Graves hastalığı ve toksik nodüler guatrda prematür supraventriküler kontraksiyonda anlamlı artış bulunmuştur. Graves ve toksik nodüler guatrı olan hastalar kıyaslandığında toksik nodüler guatrda supraventriküler aritmilerde anlamlı artış tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da PSK, SVT ve AF gibi supraventriküler aritmiler toksik nodül grubunda Graves grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla $p=0.024$, $p=0.034$, $p=0.03$). Toksik nodül grubunda bu aritmilerde artış mevcuttu. Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak, kendi çalışmamızda, yaş farkını en aza indirgeyebilmek için tüm hasta gruplarında 40 yaş altı hastaları çalışmadan dışladık. Hem Biondi ve Kahaly'nin (2010) yaptıkları çalışmada, hem de bizim çalışmamızda toksik nodül grubu yaş ortalaması ile Graves yaş ortalaması arasında anlamlı farklılık vardı. Her iki çalışmada da toksik nodüler guatr hastalarının daha ileri yaşta olduğu bulunmuştu. Supraventriküler aritmilerde görülen bu farklılık yaş farkına bağlı olabilir.

Atriyal fibrilasyon hipertiroidinin major kardiyak komplikasyonlarından biridir. Tirotoksikozla ilişkili AF embolik hadiselerle neden olduğu için yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Hipertiroidide görülen AF risk faktörleri genel popülasyondakine

benzer şekilde; yaş, erkek cinsiyet, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve valvüler kalp hastalıklarıdır (Frost ve ark 2004). AF'nin hipertiroidili hastalarda ortaya çıkma oranı %15 olarak bulunmuştur (Sawin ve ark 1994), genel popülasyonda ise bu oran %2.3 olarak karşımıza çıkmaktadır (Kaplan 2005). 40 yaş altında nadir görülmektedir. Biz de çalışmamızda bu faktörü göz önüne alarak 40 yaş üzeri hastaları dahil ettik. 23000 subklinik ve aşikar hipertiroidili hastayı içeren geniş çaplı bir çalışmada, kontrol grubunda %2.3 oranında AF tespit edilirken subklinik hipertiroidi de %12.5, aşikar hipertiroidide ise %13.5 olarak tespit edilmiştir (Auer ve ark 2001). Çalışmamızda 50 aşikar hipertiroidili hastanın %12'sinde (6 kişi) AF tespit edilmiştir. AF tespit edilen 6 (4 kadın, 2 erkek) hastanın hepsi toksik nodüler guatr grubunda olup yaş ortalaması 67 (49-79) dir. Yine Stavrakis ve ark'nın (2009) yaptığı çalışmada 38 aşikar hipertiroidili Graves hastası, AF olan grup (17 hasta) ve sinüs ritmi olan grup (21 hasta) olarak ikiye ayrıldığında her iki grup arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur (AF' de ortalama yaş 60.9, sinüs ritminde 45.7, p=0.001). Persistan AF toksik multinodüler guatrı olan hastalarda önemli ölçüde yüksek bulunmaktadır. Bu bir ölçüde tanı anındaki ileri yaş ile ilişkilidir, ayrıca bu hastalar uzamış subklinik hipertiroidizm dönemlerinden dolayı daha uzun süre yüksek tiroid hormonuna maruz kalmaktadır.

Graves hastalığı otoimmün kökenlidir. Patogenezinde otoantikorların tirotropin reseptörüne bağlı G proteinini aktive ettiği bilinmektedir (Weetman 2000, Davies ve ark 2005). Graves hastası olduğu bilinen 27 hastanın otopsi incelemesinde hafif miyokardiyal ödem, hafif selüler infiltrasyon, az miktarda da perivasküler veya interstisyel konnektif doku artışı görülmüştür. Nonspesifik miyosit hipertrofi ve idiopatik dilate kardiyomiyopati ile uyumlu interstisyel fibrosis izlenmiştir. Yine endomiyokardial biyopside immün kaynaklı hastalıkla ilişkili lenfositik miyokardit tespit edilmiştir (Shiani ve ark 1993). Bazı çalışmalar hem kardiyomiyopati hem de orbitopatide TSH reseptörünü işaret etmektedir, ilginç olarak TSH reseptör mesenger RNA'sı bu dokularda yaygın dağılım göstermektedir (Jahns ve ark 2004, Drvota ve ark 1995, Busuttil ve ark 2001). Bu verilere göre Graves hastalığı ile ilişkili dilate kardiyomiyopati otoimmün orijinli olabilir. Belki de kalbe, tiroide ve orbitaya karşı ortak antijen içermektedirler.

Graves hastalarının kanında tespit edilebilen B1 adrenerjik reseptörü (AAB1AR) ve M2 muskarinik reseptörleri aktive eden otoantikorlar (AAM2R) kardiyomiyopatili ve AF'li hastalarda değişik seviyelerde oluşmaktadır. AAB1AR pozitif inotrop ve kronotrop etkiler gösterir (Christ ve ark 2001, Chiale ve ark 2001), AAM2R ise negatif kronotrop etki (Baba ve ark 2004) gösterir ve izole kardiyomiyositlerin aksiyon potansiyel süresini

düşürür (Del Corso 2004). AAM2R'nin varlığı idiopatik dilate kardiyomiopati hastalarda AF oluşumu ile ilişkili bulunmuştur (Baba ve ark 2004). Stavrakis ve ark'nın (2009) bu verilere dayanarak yaptığı çalışmaya 38 Graves hastası dahil edilmiştir. 17'si AF, 21'i sinüs ritmi olan hastalar 2 yıl takip edilmiştir. AF grubunun %94'ünde (17 nin 16 sında) AAB1AR pozitif, %88'inde (17nin 15'i) AAM2R pozitif bulunurken, sinüs ritmi olan hastaların %38'inde (21'in 8'inde) AAB1AR pozitif, %19'unda (21'in 4'ünde) AAM2R pozitif tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak 2 grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.0001$). Bizim çalışmamızda hiçbir Graves hastasında AF tespit edilmedi.

Gammage ve ark'nın (2007) yaptığı çalışmada AF ile serbest T4 arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda Graves grubunda toksik nodüler guatr grubuna göre serbest T3 istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiş, serbest T4'te ise anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda gruplar arasında ventriküler aritmilerde fark görülmedi ancak supraventriküler aritmiler (SVT, PSK, AF) toksik nodül grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Bizim çalışmamız bu konuda Gammage ve ark'nın (2007) yaptığı çalışmaya göre farklı sonuç elde etmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda aşikar hipertiroidisi olan Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr hastalığı arasında ritim bozuklukları açısından farklılık olup olmadığını incelemeyi amaçladık. PSK, SVT ve AF toksik nodüler guatr hastalarında anlamlı olarak daha fazla tespit edildi. Toksik nodüler guatrda serbest T3 düzeyi anlamlı düşük, serbest T4 anlamlı olmasa da önemli ölçüde düşük bulunmasına rağmen, ritim problemlerine bu grupta daha sık rastlandı. Bunun bir nedeni toksik nodüler guatrda yaş ortalamasının daha ileri olması ve sistolik kan basıncı ortalamasının anlamlı derecede yüksek olması ve muhtemel ateroskleroz gelişimine bağlı olabilir. Çalışmamızın bir eksik yönü yaş açısından çaprazlanmış iki grupta tam olarak yaş dağılımı eşit bulunmadı, bu durum hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamız Graves hastalığı ve toksik nodüler guatrı, hipertiroidi etiyolojine bağlı olabilecek ritim farklılıklarını ve hormon düzeylerini karşılaştıran az sayıdaki çalışmalardan biri olmasıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

40 yaş üzeri aşikar hipertiroidisi olan Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr hastalarından oluşan toplam 50 hastada tiroid hormon, kan basıncı ve EKG Holter analizleri karşılaştırıldı. Çalışmamızdan çıkan sonuçlar;

- Graves grubunun yaş ortalamasına göre toksik nodül grubunda yaş ortalaması daha yüksekti. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark varken VKİ'nde anlamlı farklılık yoktu.
- Gruplar arasında sistolik kan basıncı toksik nodüler guatrda anlamlı yüksek tespit edilirken diastolik kan basıncında her iki grup arasında fark bulunmadı.
- TSH her iki grupta benzerken, serbest T3 değerleri Graves grubunda daha yüksek tespit edildi. Bu yükseklik serbest T3 değeri için istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Maksimum ve minimum kalp hızları arasında her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.
- PVK ve ventriküler ikili atım sayısında Graves hasta grubu ile toksik nodüler guatr grubu arasında istatistiksel fark tespit edilmedi.
- Süreksiz VT açısından her iki hasta grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi.
- PSK sayısı toksik nodüler guatr grubunda Graves hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
- SVT olan hastaların sayısı toksik nodüler guatr hasta grubunda Graves hasta grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı.
- AF olan hastaların hepsi toksik nodüler guatr grubundaydı. Graves grubuna göre fark anlamlı fazlaydı.

KAYNAKLAR

- Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005;153:489-498.
- Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:561-566.
- Alagöl MF. Tirotoksikoz. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Editor Erdoğan G. Medikal ve Nobel, ikinci baskı 2005;4E: 229-241.
- Amma LL, Campos-Barros A, Wang Z, Vennström B, Forrest D. Distinct tissue specific roles for thyroid hormones receptors beta and alpha 1 in regulation of type 1 deiodinase expression. *Mol Endocrinol* 2005;15:467-475.
- Baba A, Yoshikawa T, Fukuda Y, Sugiyama T, Shimada M, Akaishi M, Tsuchimoto K, Ogawa S, Fu M. Autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptors: new upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2004;25:1108-1115.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:593-646.
- Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Currò N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM; European Group on Graves Orbitopathy Consensus statement of the European Group on Graves orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008;158(3):273-285.
- Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:477-588.
- Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 1994;4:225-32.

- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:76-131.
- Biondi B, Fazio S, Carella C, Sabatini D, Amato G, Cittadini A, Bellastella A, Lombardi G, Saccà L. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving longterm suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1028-1033.
- Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:431-443.
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002;137:904-914.
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:968-974.
- Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix TH. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *Eur J Endocrinol* 2011;165:491-497.
- Brandt F, Thvilum M, Almind D, Christensen K, Green A, Hegedüs L, Brix TH. Graves' disease and toxic nodular goiter are both associated with increased mortality but differ with respect to the cause of death: a Danish population-based register study. *Thyroid* 2013;23:408-413.
- Brent GA. Clinical practice; Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358:2594- 2605.
- Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14:747-793.
- Burch HB, Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves disease. *Ann Intern Med* 1994;15;121:553-559.
- Busuttill BE, Frauman AG. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: the thyrotropin receptor is expressed in extraocular, but not cardiac, muscle tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2315-2319.
- Cacciatori V, Bellavere F, Pezzarossa A, Dellera A, Gemma ML, Thomaseth K, Castello R, Moghetti P, Muggeo M. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2828-2835.
- Carvalho-Bianco SD, Kim BW, Zhang JX, Harney JW, Ribeiro RS, Gereben B, Bianco

- AC, Mende U, Larsen PR. Chronic cardiac specific thyrotoxicosis increases myocardial beta adrenergic responsiveness. *Mol Endocrinol* 2004;18:1840-1849.
- Chiale PA, Ferrari I, Mahler E, Vallazza MA, Elizari MV, Rosenbaum MB, Levin MJ. Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. *Circulation* 2001;103:1765-1671.
- Christ T, Wettwer E, Dobrev D, Adolph E, Knaut M, Wallukat G, Ravens U. Autoantibodies against the beta1 adrenoceptor from patients with dilated cardiomyopathy prolong action potential duration and enhance contractility in isolated cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1515-1525.
- Christoffolete MA, Ribeiro R, Singru P, Fekete C, da Silva WS, Gordon DF, Huang SA, Crescenzi A, Harney JW, Ridgway EC, Larsen PR, Lechan RM, Bianco AC. Atypical expression of type 2 iodothyronine deiodinase in thyrotrophs explains the thyroxine-mediated pituitary thyrotropin feedback mechanism. *Endocrinology* 2006;147:1735-1743.
- Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-917.
- Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003;362:459-468.
- Davies TF, Ando T, Lin RY, Tomer Y, Latif R. Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. *J Clin Invest* 2005;115:1972-1983.
- Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;2008;11:333-375.
- Del Corso C, de Carvalho AC, Martino HF, Varanda WA. Sera from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy decrease I_{Ca} in cardiomyocytes isolated from rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H1928-1936.
- Dias Da Silva MR, Cerutti JM, Arnaldi LA, Maciel RM. A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4881-4884.
- Dickson PW, Aldred AR, Marley PD, Bannister D, Schreiber G. Rat choroid plexus specializes in the synthesis and the secretion of transthyretin (prealbumin). Regulation of transthyretin synthesis in choroid plexus is independent from that in liver. *J Biol Chem* 1986;261:3475-3478.
- Drvota V, Janson A, Norman C, Sylvén C, Häggblad J, Brönnegård M, Marcus C.

- Evidence for the presence of functional thyrotropin receptor in cardiac muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;211:426-431.
- Erdoğan MF, Gürsoy A. Tirotoksikoz: Tanı ve Tedavi. *Tiroidoloji* 1. Baskı; 2012;6:122-165.
- Erem C, Ersoz HO, Karti SS, Ukiñç K, Hacıhasanoğlu A, Değer O, Telatar M. Blood coagulation and fibrinolysis in patient with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2002 ;25:345-350.
- Erem C, Ucuncu O, Yılmaz M, Kocak M, Nuhoglu İ, Ersoz HO. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and decreased tissue factor pathway inhibitor in patients with hyperthyroidism *Endocrine* 2009;36:473-478.
- Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog. Horm. Res* 2004;59: 31–50
- Fein HG, Rivlin RS. Anemia in thyroid disease. *Med Clin North Am* 1975;59:1133-1145.
- Forrest D, Golarai G, Connor J, Curran T. Genetic analysis of thyroid hormone receptors in development and disease. *Recent Prog Horm Res* 1996;51:1-22.
- Freedberg AS, Papp JG, Williams EM. The effect of altered thyroid state on atrial intracellular potentials. *J Physiol* 1970;207:357-369.
- Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L: Hyperthyroidism and Risk of Atrial Fibrillation Flutter—A Population-Based Study. *Arch Intern Med* 2004;164:1675-1678.
- Gammage MD, Parle JV, Holder RL, Roberts LM, Hobbs FD, Wilson S, Sheppard MC, Franklyn JA: Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2007;167:928-934.
- Gefner DL, Azukizawa M, Hershman JM. Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man. *J Clin Invest* 1975;55:224-229.
- Graettinger JS, Muenster JJ, Selverstone LA, Campbell JA. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hyperthyroidism with and without congestive heart failure. *J Clin Invest* 1959;38:1316-1327.
- Gürlek A, Cobankara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:180-183.
- Hamburger JJ. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:1089-1093.
- Hegedüs L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Høier-Madsen M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1994;74:120-123.

- Hellström L, Wahrenberg H, Reynisdottir S, Arner P. Catecholamine-induced adipocyte lipolysis in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:159-166.
- Hernandez A, Martinez ME, Fiering S, Galton VA, St Germain D. Type 3 deiodinase is critical for the maturation and function of the thyroid axis. *J Clin Invest* 2006 ;116:476-484.
- Hollenberg AN, Monden T, Flynn TR, Boers ME, Cohen O, Wondisford FE.. The human thyrotropin releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone through two distinct classes of negative thyroid hormone response elements. *Mol Endocrinol* 1995 ;9:540-550.
- Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, Lohse MJ. Direct evidence for a β 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2004;113:1419-1429.
- Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In Jameson JL. Harrison Endocrinology Çev. Ed: Bereket A, Nobel Kitabevi 2009;4:71-112.
- Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005 ;26:704-728.
- Kahaly GJ, Nieswandt J, Mohr-Kahaly S. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly. *Thyroid* 1998;8:1165-9.
- Kaplan NM. Systemic hypertension: Mechanisms and diagnosis. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine. 7 th edition, Saunders, 2005;37: 959-988.
- Klein, I. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: time course of development and inhibition by propranolol. *Endocrinology* 1988;123:203-210.
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725-1735.
- Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998 ;27:51-62.
- Koshiyama H, Sellitti DF, Akamizu T, Doi SQ, Takeuchi Y, Inoue D, Sakaguchi H, Takemura G, Sato Y, Takatsu Y, Nakao K. Cardiomyopathy associated with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;41:111-116.
- Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000;74:1063-1070.
- Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, Paschke R. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodüler goiter. *Endocr Rev* 2005;26:504-524.
- Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular

toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland.

J Intern Med 1991

;229:415-420.

Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566.

Levey GS ve Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* 1990;88:642-646.

Lin HC, Yang LY, Kang JH. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: a five-year follow-up study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010;8:2176–2181.

LoPresti JS, Eigen A, Kaptein E, Anderson KP, Spencer CA, Nicoloff JT. Alterations in 3,3',5'-triiodothyronine metabolism in response to propylthiouracil, dexamethasone, and thyroxine administration in man. *J Clin Invest* 1989;84:1650-1656.

Loviselli A, Mastinu R, Rizzolo E, Massa GM, Velluzzi F, Sammartano L, Mela Q, Mariotti S. Circulating telopeptide type I is a peripheral marker of thyroid hormone action in hyperthyroidism and during levothyroxine suppressive therapy. *Thyroid* 1997;7:561-566.

Mandel SJ, Larsen PR, Davies TF. Thyrotoxicosis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12 ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011;12:362-405.

Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, Lazarus JH, Pearce SH, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA.. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4873-4880.

Marino M, Chiovato L, Pinchera A. Graves' Disease. In: Degroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*. 5 ed. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2006;100:1995-2028.

Mariotti S, Pisani S, Russova A, Bechi R, Giacomelli M, Passaleva A, Massai G, Baschieri L, Pinchera A. A solid phase immunoradiometric assay for gastric parietal cell Antibodies. *Clin Exp Immunol* 1984;58:745-753.

Marqusee E, Braverman LE, Lawrence JE, Carroll JS, Seely EW. The effect of

- droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4407-4410.
- Martino E, Bartalena L, Mariotti S, Aghini-Lombardi F, Ceccarelli C, Lippi F, Piga M, Loviselli A, Braverman L, Safran M. Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988 ;119:167-173.
- Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Auvinen A, Oksala H, Salmi J. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;97:2190-2196.
- Mintz G, Pizzarello R, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:146-150.
- Mitsiades N, Poulaki V, Tseleni-Balafouta S, Chrousos GP, Koutras DA. Fas ligand expression in thyroid follicular cells from patients with thionamide-treated Graves' disease. *Thyroid* 2000;10:527-532.
- Momotani N, Yamashita R, Makino F, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:177-81.
- Mouradian M, Abourizk N. Diabetes mellitus and thyroid disease. *Diabetes Care* 1983 ;6:512-520.
- 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;92:2157-2162.
- Nyirenda MJ, Clark DN, Finlayson AR, Read J, Elders A, Bain M, Fox KA, Toft AD. Thyroid disease and increased cardiovascular risk. *Thyroid* 2005;15:718-724.
- Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988;148:626-631.
- Ohno M, Hamada N, Yamakawa J, Noh J, Morii H, Ito K. Myasthenia gravis associated with Graves' disease in Japan. *Jpn J Med* 1987;26:2-6.
- Palacios A, Cohen MA, Cobbs R. Apathetic hyperthyroidism in middle age. *Int J Psychiatry Med* 1991;21:393-400.
- Palmieri EA, Fazio S, Palmieri V, Lombardi G, Biondi B. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade. *Eur J Endocrinol* 2004;150:757-762.

Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart.

1

Circulation 1993

;87:1435-1441.

Razvi S, Basu A, McIntyre EA, Wahid ST, Bartholomew PH, Weaver JU. Low failure rate of fixed administered activity of 400 MBq ¹³¹I with pre-treatment with carbimazole for thyrotoxicosis: the Gateshead Protocol. Nucl Med Commun 2004;25:675-682.

Roffi M ve Cattaneo F. Endokrin Sistem ve Kalp. Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine. Güneş kitabevi. Türkçe 3. Baskı. Çev.Ed: Ömer Kozan 2008;35:595-603.

Ryödi E, Salmi J, Jaatinen P, Huhtala H, Saaristo R, Välimäki M, Auvinen A, Metso S. Cardiovascular morbidity and mortality in surgically treated hyperthyroidism – a nation-wide cohort study with a long-term follow-up. Clinical Endocrinology 2013;0:1-8.

Saavedra AP, Tsygankova OM, Prendergast GV, Dworet JH, Cheng G, Meinkoth JL. Role of cAMP, PKA and Rap1A in thyroid follicular cell survival. Oncogene 2002;21:778-788.

Saberi M, Sterling FH, Utiger RD. Reduction in extrathyroidal triiodothyronine production by propylthiouracil in man. J Clin Invest 1975;55:218-223.

Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994;331:1249-1252.

Schneider MJ, Fiering SN, Thai B, Wu SY, St Germain E, Parlow AF, St Germain DL, Galton VA. Targeted disruption of the type 1 selenodeiodinase gene (Dio1) results in marked changes in thyroid hormone economy in mice. Endocrinology 2006 ;147:580-9

Segerson TP, Kauer J, Wolfe HC, Mobtaker H, Wu P, Jackson IM, Lechan RM. Thyroid hormone regulates TRH biosynthesis in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. Science 1987;238:78-80.

Shafer RB, Prentiss RA, Bond HJ. Gastrointestinal transit in thyroid disease. Gastroenterology 1984;86:852-855.

Sheu JJ, Kang JH, Lin HC. Hyperthyroidism and risk of ischemic stroke in young adults: a 5-year follow-up study. Stroke 2010;41:961-6

Shirani J, Barron MM, Pierre-Louis ML, Roberts WC. Congestive heart failure, dilated

- cardiac ventricles, and sudden death in hyperthyroidism. *Am J Cardiol* 1993 ;72:365-368.
- St Germain DL, Hernandez A, Schneider MJ, Galton VA. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals. *Thyroid* 2005;15:905-916.
- Stassi G, Zeuner A, Di Liberto D, Todaro M, Ricci-Vitiani L, De Maria R. Fas-FasL in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Immunol* 2001;21:19-23.
- Stavrakis S, Yu X, Patterson E, Huang S, Hamlett SR, Chalmers L, Pappy R, Cunningham MW, Morshed SA, Davies TF, Lazzara R, Kem DC. Activating autoantibodies to the beta-1 adrenergic and m2 muscarinic receptors facilitate atrial fibrillation in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1309-1316.
- Surks MI, Oppenheimer JH. Postoperative change in the concentration of thyroxine binding prealbumin and serum free thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1964 ;24:794-802.
- Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:512-516.
- Toh SH, Claunch BC, Brown PH. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Arch Intern Med* 1985;145:883-886.
- Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L, Rosellini V, Ceccarini G, Perri A, Viacava P, Naccarato AG, Miccoli P, Pinchera A, Vitti P. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2270-2274.
- Tonacchera M, Agretti P, Rosellini V, Ceccarini G, Perri A, Zampolli M, Longhi R, Larizza D, Pinchera A, Vitti P, Chiovato L. Sporadic nonautoimmune congenital hyperthyroidism due to a strong activating mutation of the thyrotropin receptor gene. *Thyroid* 2000;10:859-863.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-493.
- Usala SJ. New developments in clinical and genetic aspects of thyroid hormone resistance syndromes. *Endocrinologist* 1995;5:68-76.
- Vassart G, Desarnaud F, Duprez L, Eggerickx D, Labbé O, Libert F, Mollereau C, Parma J, Paschke R, Tonacchera M. The G protein-coupled receptor family and one of its members, the TSH receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1995;766:23-30.
- Vitti P, Lampis M, Piga M, Loviselli A, Brogioni S, Rago T, Pinchera A, Martino E. Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in children as a tool for the

- assesment of mild iodine deficiency. *J Clin Ultrasound* 1994;22:375-9.
- Völzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dörr M. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2421-2429.
- Wagner RL, Apriletti JW, McGrath ME, West BL, Baxter JD, Fletterick RJ. A structural role for hormone in the thyroid hormone receptor. *Nature* 1995;378:690-697.
- Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Inoue M, Koizumi K, Onaya T. Change in bone mineral density in patients with hyperthyroidism after attainment of euthyroidism by dual energy X-ray absorptiometry. *Thyroid* 1994;4:179-182.
- Walker JD, Crawford FA, Kato S, Spinale FG. The novel effects of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on myocyte contractile function and beta-adrenergic responsiveness in dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:672-679.
- Wang R, Nelson JC, Wilcox RB. Salsalate and salicylate binding to and their displacement of thyroxine from thyroxine-binding globulin, transthyrin, and albumin. *Thyroid* 1999 ;9:359-364.
- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-1248.
- Weetman AP. The immunomodulatory effects of antithyroid drugs. *Thyroid* 1994;4:145-146
- Weinstein SP, Watts J, Haber RS. Thyroid hormone increases muscle/fat glucose transporter gene expression in rat skeletal muscle. *Endocrinology* 1991 ;129:455-464.
- Weissel M. Mild clinical expression of Myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid disease (letter). *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3905-3906.
- Winsa B, Adami HO, Bergström R, Gamstedt A, Dahlberg PA, Adamson U, Jansson R, Karlsson A. Stressful life events and Graves' disease *Lancet* 1991;338:1475-1479.
- Wu SY, Chopra IJ, Solomon DH, Johnson DE. The effect of repeated administration of ipodate (Oragrafin) in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 ;47:1358-62.