

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROTOKSİKOZ OLGULARININ PROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Osman AKIDAN**

**TRABZON - 2018**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROTOKSİKOZ OLGULARININ PROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Osman AKIDAN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halil Önder ERSÖZ**

**TRABZON – 2018**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>II</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>IV</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>V</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>VIII</b>
<b>TABLOLAR DİZİNİ.....</b>	<b>IX</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Tiroid Bezi .....	2
2.1.1. Tiroid Hormon Biyosentezi, Taşınması ve Metabolizması .....	2
2.1.2. Tiroid Hormonlarının Regülasyonu .....	4
2.2. Tiroid Hormonlarının Etkileri .....	4
2.2.1. Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri .....	4
2.2.2. Tiroid Hormonlarının Sistemik Etkileri .....	5
2.3. Tirotoksikoz .....	6
2.3.1. Tanım: .....	6
2.3.2. Tirotoksikozda Klinik Bulgu ve Belirtiler .....	7
2.4. Tirotoksikozda Tanı Yöntemleri .....	8
2.4.1. Biyokimyasal Yöntemler .....	8
2.4.1.1. Tiroid Fonksiyon Testleri .....	8
2.4.1.2. TSH Reseptör Antikorları.....	9
2.4.1.3. Diğer Laboratuvar Bulguları .....	9
2.4.2. Nükleer Tıp Görüntüleme .....	10
2.4.3. Ultrasonografik İncelemeler .....	10

2.5. Etyoloji.....	11
2.5.1. Graves Hastalığı.....	11
2.5.2. Toksik Multinodüler Guatr .....	12
2.5.3. Toksik adenom.....	12
2.5.4. TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu .....	13
2.5.5. Tiroid Hormon Direnci: .....	13
2.5.6. Hashimoto Tiroiditine Bağlı Tirotoksikoz.....	14
2.5.7. Sessiz Tiroidite Bağlı Tirotoksikoz.....	14
2.5.8. Subakut Granülomatöz Tiroidit .....	14
2.5.9. İlaç İlişkili Tiroiditler.....	15
2.5.10. Tirotoksikoz Faktisya.....	15
2.5.11. Hamburger Tirotoksikozu .....	15
2.5.12. Struma Ovarii .....	15
2.5.13. Metastatik Tiroid Kanseri .....	16
2.5.14. HCG Salınımı ile İlişkili Tirotoksikoz.....	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>17</b>
3.1. İstatistiksel Analizler.....	17
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>19</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>32</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>36</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>38</b>

## ÖZET

Biz bu prospektif çalışmamızda tirotoksikoz hastalarının tanı, klinik ve tedavi süreçlerini inceledik. Polikliniğimizde tirotoksikoz ile takip edilen 195 hastanın kayıtlarında ileriye dönük yapılan incelemede bu hastaların 74 (% 37,9)'ü erkek, 121 (% 62,1)'si kadın olup bu hastaların yaş ortalaması 52,26 (en küçük:18 en büyük:88)'dir.

Genel yaş ortalamalarına göre Graves daha genç, toksik nodül ve TMNG daha yaşlılarda görülmektedir.

Polikliniğize başvuran hastalarda en sık TMNG, 2. Sıklıkta graves Hastalığı olduğunu saptadık. TMNG sık görülmesinin sebebinin endemik iyot eksikliği sonucu bölgemizde sık rastlanan multinodüler guatr zemininin rolü olduğunu düşündük.

Tirotoksikoz vakaları fizik inceleme sonuçlarına göre değerlendirildiğinde en çok guatr, hipertansiyon, taşikardi ve egzozalmi saptadık.

Tirotoksikoz tanılı 195 hastanın kayıtları incelendiğinde hastaların 182 tanesinin (%93,7) medikal tedavi, 16 tanesinin (%8,3) cerrahi tedavi, 26 tanesinin (% 13,3) RAİ tedavisi aldığı belirlendi. Bu sonuçlardan hastaların çok büyük bir kısmında medikal tedavinin başlangıç tedavisi olduğu sonucuna vardık.

MCV, MCH, ALT, AST değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptadık. Graves Hastalığı'nda ALT AST; TMNG'de MCV, MCH değerlerini daha yüksek saptadık.

Anti TPO normal hastalarda yüksek TRAb düzeyi %40 hastada yüksekken, anti TPO değeri yüksek olan hastalarda TRAb değeri %74,5 hastada yüksekti.

Anti TPO ve Anti Tg düzeyleri ile sT3, sT4 düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptadık.

Graves, TMNG ve nodüler guatr hastaları TSH, sT3, sT4 yönünden karşılaştırıldığında graves hastalığında TSH'nin anlamlı derecede düşük, sT3 ve sT4 değerlerinin yüksek olduğunu saptadık.

**Anahtar Kelimeler:**Tirotoksikoz, toksik multinodüler guatr, toksik nodüler guatr, Graves Hastalığı TSH sT3 sT4 anti-TPO, Anti-Tg, TRAb

## SUMMARY

In this prospective study, we evaluated the diagnostic, clinical and treatment processes of thyrotoxic patients.

Forward to the records of 195 patients followed up with thyrotoxicosis in our polyclinic Of these patients, 74 (37.9%) were male and 121 (62.1%) were female the average age of the patients is 52.26 (the smallest: 18 largest: 88).

According to average age, Graves Disease is seen in the younger age, toxic nodule and multinodular goiter is seen in the elderly.

We found that multinodular goitre was the most frequent in patients admitted to the polyclinic. Endocrine iodine deficiency due to frequent occurrence of multinodular goiter we think that the role of multinodular goiter is common in our end resultant region.

When thyrotoxicosis cases were evaluated according to the results of physical examination, we found mostly goitre, hypertension, tachycardia and exophthalmos.

When the records of 195 patients with thyrotoxicosis were examined, it was determined that 182 patients received(93,7%) medical treatment, 16 (8,3%) patient received surgical treatment, 26 (13,3%) patient received RAI treatment. These results suggest that a large proportion of patients due to treatment being the medical treatment.

When MCV, MCH, ALT, AST values were examined, TMNG and Graves' Disease statistically significant between the two groups. We found ALT and AST values higher in Graves disease. We found MCV and MCH values higher in Toxic Multinodular goitre.

In normal TPO patients, high TRAb level was higher in 40% of patients, while anti TPO In patients with high values, TRAb value was higher 74.5% in patients.

We determined positive correlation between anti TPO and anti Tg levels and sT3, sT4 levels we compared Graves Disease, Toxic Multinodular goitre and Toxic Nodular goitre patients were classified as TSH, sT3, sT4. TSH is significantly lower in Graves Disease disease. sT3 and sT4 is significantly higher in Graves Disease

**Keywords:** Thyrotoxicosis, toxic multinodular goiter, toxic nodular goiter, Graves Disease  
TSH FT3 FT4 anti-TPO, Anti-Tg, TRAb

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ALP</b>	:Alkalen fosfataz
<b>ALT</b>	:Alanin aminotransferaz
<b>Anti Tg</b>	:Anti tiroglobulin
<b>Anti TPO</b>	:Anti tiroid peroksidaz
<b>AST</b>	:Aspartat aminotransferaz
<b>BH</b>	:Büyüme hormonu
<b>Ca</b>	:Kalsiyum
<b>DIT</b>	:Diyodotironin
<b>DNA</b>	:Deoksiribonükleik asit
<b>Hb</b>	:Hemoglobin
<b>HDL</b>	:High-density lipoprotein
<b>HT</b>	:Hipertansiyon
<b>GH</b>	:Graves Hastalığı
<b>LDL</b>	:Low-density lipoprotein
<b>K</b>	:Potasyum
<b>MCH</b>	:Mean corpuscular hemoglobin
<b>MCV</b>	:Mean corpuscular volume
<b>MPV</b>	:Mean platelet volume
<b>MIT</b>	:Monoyodotironin
<b>MMI</b>	:Metimazol
<b>MNG</b>	:Multinodüler guatr
<b>Na</b>	:Sodyum
<b>mRNA</b>	:Mesajcı ribonükleik asit
<b>PTU</b>	:Propiltiourasil

<b>RNA</b>	:Ribonükleik asit
<b>rT3</b>	:Reverse triiyodotironin
<b>RAI</b>	:Radyoaktif iyot
<b>RAIU</b>	:Radyoaktif iyot uptake
<b>SHBG</b>	:Seks hormon bağlayıcı globulin
<b>sT3</b>	:Serbest triiyodotironin
<b>sT4</b>	:Serbest tiroksin
<b>T3</b>	:Triiyodotironin
<b>T4</b>	:Tiroksin
<b>TBG</b>	:Tiroksin bağlayıcı globulin
<b>Tg</b>	:Tiroglobulin
<b>TMNG</b>	:Toksik multinodüler guatr
<b>TNG</b>	:Toksik nodüler guatr
<b>TRAb</b>	:TSH reseptör antikör
<b>TRH</b>	:Tirotropin releasing hormon
<b>TSH</b>	:Tiroid stimulan hormon
<b>USG</b>	:Ultrasonografi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b>	Etyolojiye göre sınıflandırma .....	20
<b>Şekil 2:</b>	Etyolojiye göre MCV değerleri .....	23
<b>Şekil 3:</b>	Etyolojiye göre MCH değerleri .....	24
<b>Şekil 4:</b>	Etyolojiye göre ALT değerleri .....	25
<b>Şekil 5:</b>	Etyolojiye göre AST değerleri.....	25
<b>Şekil 6:</b>	Etyolojiye göre LDL değerleri .....	26
<b>Şekil 7:</b>	Etyolojiye göre Albumin değerleri .....	27
<b>Şekil 8:</b>	Etyolojiye göre TSH değerleri.....	30
<b>Şekil 9:</b>	Etyolojiye göre sT3 değerleri .....	31
<b>Şekil 10:</b>	Etyolojiye göre sT4 değerleri .....	31

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b>	Tirotoksikoz nedenleri.....	7
<b>Tablo 2:</b>	Tirotoksikoz olgularının cinsiyete göre dağılımı.....	19
<b>Tablo 3:</b>	Tirotoksikoz olgularının yaşa göre dağılımı.....	19
<b>Tablo 4:</b>	Tirotoksikoz olgularının aldığı tedaviye göre sınıflandırması .....	20
<b>Tablo 5:</b>	Medikal tedavi alanların yan etki değerlendirmesi.....	21
<b>Tablo 6:</b>	Cerrahi veya RAİ tedavisi alanlarda hipotiroidi gelişme prevalansı.....	21
<b>Tablo 7:</b>	Tirotoksikozda TSH, TRAb, Anti Tg, Anti TPO değerlendirmesi.....	28
<b>Tablo 8:</b>	Anti TPO ile TSH, sT3, sT4 ilişkisi .....	28
<b>Tablo 9:</b>	Anti Tg ile TSH, sT3, sT4 ilişkisi .....	29
<b>Tablo 10:</b>	Etyolojiye göre TSH, sT3, sT4 değerleri.....	30

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tirotoksikoz, aşırı miktarlarda tiroid hormonlarının neden olduğu klasik klinik bulguları tanımlamak için kullanılan bir terimdir(1). Hipertiroidizm kelimesi, sıklıkla tirotoksikoz yerine kullanılmakta ise de, hipertiroidizm ‘tirotoksikoz’ nedeninin tiroid bezinde artmış tiroid hormon yapımının olduğu durumları tanımlamaktadır. Hipertiroidizmin en sık nedeni Graves Hastalığıdır (2). Birçok durumda tirotoksikoz tiroid bezinde aşırı aktivite yani hipertiroidizme bağlıdır (3). Tirotoksikoz 2000 yetişkinin 1 tanesinde görülür, yaşam boyu tüm insanların % 1’ini etkiler (4). Toplumda sıklıkta görülmesi yanında bölgemiz iyot eksikliği ve endemik guatr bölgesi olması nedeniyle multinodüler guatr sık görülmektedir.

Bu tez çalışmamızda Karadeniz Teknik Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniğinde tirotoksikoz tanısı almış vakaları prospektif olarak ele alarak; tanı, tedavi ve takip süreçlerini inceledik, çıkacak sonuçların klinik pratiğimize katkılar sağlamasını amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Bezi

Tiroid bezi boynun alt kısmında, trakeanın ön yüzünde, larinksin hemen aşağısında, tiroid ön grup kaslarının arkasına yerleşmiş, insan bedenindeki en büyük endokrin bezdir. Erişkin tiroid bezi ortalama 15-20 gram ağırlığındadır. İki lob (sağ ve sol) ve bunları birleştiren istmusdan oluşmaktadır. Bu yapılara ilave olarak istmusdan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob % 50-80 oranında bulunabilir.(5)

Bez her biri 20-40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Bireyde ortalama  $3 \times 10^6$  folikül vardır. Her bir folikül, küboidal epitelyumla döşeli ve epitelyum hücrelerinin tiroid uyarıcı hormonu (TSH) kontrolü altında üretilen kolloid ile doludur. Tiroid parankim hücreleri TSH ile uyarıldığında, aktif iken kolumnar forma dönüşürler. Kolloid tiroid parankim hücreleri tarafından salgılanan tiroglobulin (Tg) deposudur. Tiroid aktivitesi derecesine göre 3 aylık tiroid hormonu ihtiyacını karşılar. Triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) biyosentezi tiroglobulin içinde gerçekleştikten sonra hücre içerisinde hidrolize olur ve salınır (6,7).

#### 2.1.1. Tiroid Hormon Biyosentezi, Taşınması ve Metabolizması

Tiroid hormonları T3 ve T4, büyük ve iyodize bir glikoprotein olan Tg'den elde edilir. Tiroid hormon sentezi için Tg, sodyum iyodür simporter (NIS) ve tiroid peroksidaz (TPO) enzimi gereklidir. T4 tiroid bezinde T3'ten 20 kat daha fazla salınır. Her iki hormon tiroksin bağlayan globulin (TBG), transtiretin ve albumin gibi plazma proteinlerine bağlı olarak dolaşırlar (8). T4 periferde çoğunlukla T3'e dönüşür (9).T4 ve T3'ün tiroid bezinde sentezi altı ana basamaktan oluşmaktadır(3):

1. İyodun bazal membrandan tiroid hücresi içine aktif transortu (trapping-yakalama)

2. İyodun oksidasyonu ve tiroglobulindeki tirozin uçlarına bağlanması (organifikasyonu)-İyodotirozin moleküllerinin (monoiyodotirozin-MIT, diiyodotirozin- DIT) oluşması
3. İyodotirozin moleküllerinin Tg içinde T3 ve T4 iyodotironinlerini oluşturmak için çiftler halinde bağlanması (coupling-eşleşme)
4. İyodotirozin ve tironinlerin hücre içine alınması (endositoz). Tg'nin proteolizi; serbest iyodotironinlerin dolaşıma salınması (mikrotubulus ve mikrofilaman sistemi ile)
5. Tiroid hücresi içinde Tg proteolizi ile açığa çıkan iyodotirozinlerin deiyodinasyonu, serbest kalan iyodun korunması ve tekrar kullanılması
6. T4'ün T3'e tiroid içinde 5'- deiyodinasyonu

Plazmadaki serbest tiroid hormonları, plazma ve dokulardaki proteine bağlı tiroid hormonları ile dengededir. T4 ve T3, plazma proteinlerine bağlanırlar. Kana geçen T3 ve T4' ün %99'u karaciğerde yapılan plazma proteinleriyle birleşirler. Karaciğerde sentezlenen en önemli protein, glikoprotein yapısındaki tiroksin bağlayıcı globülinidir (TGB).

Çok az olarak da transtiretin olarak bilinen tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumine bağlanırlar. Dolaşımda bulunan T4'ün 3/4 kadarı, T3'ün ise 1/2 kadarı TGB'nin yapısına bağlı bulunur. TGB  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  globulin arasında elektrofonetik hareketliliği alan bir globulindir. T4 VE T3 periferik dokularda yavaş şekilde serbestleşir. Plazmada bulunan bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonlarına ilgisi fazladır. Özellikle T4 daha yavaş serbestleşir. Albumin fraksiyonunun hemen önünde yer alan bu protein T4'ün %15-20 kadarını taşımaktadır. Kanda bulunan T4'ün afinitesi fazlaolmasından dolayı 6 günde serbestleşirken, T3 afinitesinin düşük olması nedeniyle yaklaşık bir gün içinde yarısı serbestleşir. Doku hücrelerine girince her iki hormon da hücre içi proteinlerine bağlanırlar. Böylece tiroid hormonları hedef hücrelerinde depolanır. Günler ya da haftalar içinde yavaş yavaş kullanılır. Tiroksin aktivitesi başlamadan önce uzun bir latent dönemi vardır. Aktivite başladıktan sonra giderek artar ve 10-12 günde en yüksek değere ulaşır. Daha sonra yaklaşık 15 günlük yarı ömürle azalır. Tiroksin aktivitesinin bir kısmı ise 6 haftadan

2 aya kadar devam eder. Tiroksin kantitatif olarak en önemli tiroid hormonudur ve tamamı tiroid bezinde sentezlenir. T3'ün etkileri T4'ten yaklaşık dört kat daha hızlı oluşmaktadır. Latent dönemi 6-12 saat kadardır ve hücrel aktivite 2-3 gün içinde en yüksek değere ulaşır. Bu hormonların plazma doku proteinlerine bağlanması daha sonra yavaş yavaş serbestlenmesi nedeniyle hormonların etkileri uzun sürer (10,11,12).

### **2.1.2. Tiroid Hormonlarının Regülasyonu**

TSH, 28.000 dalton ağırlığında, alfa ve beta alt birimlerinden oluşan glikoprotein yapısında bir hormondur. TSH, adenohipofizi oluşturan hücrelerin %5'i olan tirotrop hücrelerden sentezlenir. Yarı ömrü ortalama 1 saat kadardır. TSH'nin tiroid üzerine etkisi, tiroid bezinde spesifik membran reseptörüne bağlanarak adenilat siklaz aktivitesi üzerinden siklik adenzin monofosfat (c AMP) yapımını arttırarak olmaktadır (2-13).

TSH'nin tiroid bezine etkileri:

1. Tg 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 (14,15).

Hipotalamik hormonlardan Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH) uyarıcı, dopamin ise baskılayıcı özellikleri ile TSH salınımını denetler. TRH uyarısı ile artan TSH salgısı, hipofiz bezinde dopamin 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'nin alfa ve beta altbirim genlerinin ekspresyonunu azaltır (16).

## **2.2. Tiroid Hormonlarının Etkileri**

### **2.2.1. 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 (17).

**Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri:** Glukozun hücreler tarafından alınmasını, glikolizi, glikoneogenezi ve gastrointestinal kanaldan glukoz Emilimini artırır. Böylece karbonhidrat metabolizmasına hem sentez hem de yıkım yönünden etki etmiş olurlar(18).

**Metabolik Aktivitenin artması:** Tiroid hormonları vücudun tüm dokularında metabolik aktiviteyi artırır. Hormon salınım artışı neticesinde bazal metabolik hızı %60 ile %100 arasında arttırılabilir. Hücre içindeki mitokondrileri büyüklük ve sayı olarak arttırırlar. Böylece enerji için gerekli olan Adenozin Trifosfat (ATP) miktarını arttırmış olurlar.

**Büyüme Üzerine Olan Etkileri:** Büyüme hormonunun (BH) sentezinden sorumlu genleri aktive etmeleri, hedef hücrelerde BH'nun reseptörlerini arttırması, protein sentezini arttırmaları ile büyüme ve gelişmeyi arttırırlar. Tiroid Hormonu eksikliği olan çocuklarda kemik gelişimi yavaşlar, epifiz kapanması gecikir (13-19).

**Lipit ve Vitamin Metabolizması Üzerine Etkileri:** Lipitlerin sentezini ve kullanımını uyarır. Serbest yağ asitlerini artırır, kolesterol, fosfolipit, trigliserid miktarını azaltır. Vitamin metabolizmasında ise A ve B12 başta olmak üzere tüm vitaminlerin ihtiyacını artırır (20)

### 2.2.2. Tiroid Hormonlarının Sistemik Etkileri

**Kardiovasküler Sisteme Etkileri:** Metabolizmayı hızlandırmaları, dokuların oksijen kullanımını arttırmaları sonucu metabolik ürünler artar. Bunun sonucunda damarlarda vazodilatasyon olur. Böylece kalp debisini, hızını arttırırlar. Ayrıca kardiyak beta reseptörlerini de arttırıp pozitif inotropik ve kronotropik etki yaparlar (19,21).

**Solunum Sistemine Etkileri:** Bazal metabolik hızın artışına bağlı olarak solunum hızını ve derinliğini arttırırlar (13).

**Hematopoetik Sisteme Etkileri:** Tirotoksikozda artmış olan oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır ancak hemodilüsyon ve eritrosit döngüsündeki hızlanma nedeniyle kan volümünde artış görülmez. Hatta plazma volümü daha fazla

arttığından dilüsyona bağlı anemi görülür. Graves Hastalığı varlığında pernisiyöz anemi, immün trombositopeni ve diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır(22).

**Gastrointesitinal Sisteme Etkileri:** Gastrointestinal sistem motilitesini artırırlar, bunun sonucunda tirotoksikozda sık dışkılama ve ishal ortaya çıkar. Hipotiroidide ise motilite azalır ve konstipasyon oluşur.

**Merkezi Sinir Sistemine Etkileri:** Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliği mental retardasyona yol açar. Erişkinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi hareketlerde yavaşlamaya yol açar. Ayrıca nörolojik etkilerine bağlı olarak anksiyete, sinirlilik, emosyonel bozukluk, hiperaktivite gibi bulgular görülür (22,23).

**Kas-İskelet Sistemine Etkileri:** Tiroid hormonlarının fizyolojik düzeyleri, kemiklerin sağlıklı gelişimi ve olgunlaşması için gereklidir. Hipertiroidi ise, kemik döngüsünü hızlandırır. Kortikal kemik porozitesini artırır, kortikal ve trabeküler kemik kütlelerinde azalma yapar. Etki kortikal kemikte daha belirgindir. Tiroid hormonlarının kemiğin yeniden yapılanmasını hangi mekanizma ile etkilediği tam bilinmese de, yeniden yapılanma ünite sayısını ve aktivasyonunu artırdığı bilinmektedir(24).

## **2.3. Tirotoksikoz**

### **2.3.1. Tanım:**

**Tirotoksikoz:** Kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel terimdir(25)

**Hipertiroidi olmadan tirotoksikoz:** Halihazırda tiroisit hücrelerinde aşırı tiroid hormon yapımının olmadığı ancak dolaşımda sT3 ve/veya sT4 düzeylerinin yüksek olduğu klinik tablodur. Budurumda, tiroisit hücreleri radyoaktif iyodu düşük oranda tutarlar ve ölçülen uptake düşüktür.

**Hipertiroidi ile tirotoksikoz:** Halihazırda tiroisit hücrelerinde aşırı tiroid hormon yapımı devam etmektedir, dolaşımda sT3 ve sT4 düzeyleri yüksektir. Bu durumda, tiroisit hücreleri radyoaktif iyodu yüksek oranda tutarlar ve ölçülen uptake yüksektir.



**Tablo 1.** Tirotoksikoz nedenleri

<b>I-131 uptake yüksek olan tirotoksikozlar</b>	<b>I-131 uptake düşük olan tirotoksikozlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Toksik diffüz guatr (Graves hastalığı)</li><li>• Toksik soliter nodül (Plummer hastalığı)</li><li>• Toksik multinodüler guatr</li><li>• Mol hidatiform</li><li>• TSH salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma)</li><li>• Hipofizer tiroid hormon rezistansı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Subakut tiroidit, sessiz tiroidit, postpartum tiroidit</li><li>• Aşırı iyot alımına bağlı tirotoksikoz (Jod-Basedow)</li><li>• Aşırı tiroit hormon alımına bağlı (tirotoksikoz factitia)</li><li>• Metastatik tiroit folliküler kanseri</li><li>• Struma ovarii</li></ul>

### **2.3.2. Tirotoksikozda Klinik Bulgu ve Belirtiler**

Hipertiroidi klinik bulgu ve semptomları aşağıda belirtilmiştir (26).

**Genel:** Sinirlilik, uykusuzluk, yorgunluk, güçsüzlük, huzursuzluk, sıcak intoleransı, kilo kaybı.

**Kardiyovasküler:** Çarpıntı, taşikardi, dispne, atriyal fibrilasyon, anjina pektoris, kalp bloğu kalp yetmezliği (özellikle yaşlı hastalarda).

**Metabolik:** Hiperkalsemi, hiperkalsiüri, artmış alkalen fosfataz.

**Nöropsikiyatrik:** Huzursuzluk, konsantre olamama, duygusal labilite, depresyon, psikoz, anksiyete, deliryum, stupor, koma, senkop, koreoateosis.

**Nöromusküler:** İnce tremor, proksimal kas güçsüzlüğü, hipokalemik periyodik paralizi, myopati, kas atrofisi, hiperrefleksi.

**Gastrointestinal:** Hiperfaji, aşırı defekasyon, ishal, hepatosplenomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik.

**Kemik:** Osteopeni, osteoporoz.

**Reproduktif:** Menstruasyon düzensizliği, amenore, jinekomasti (artmış östrojen) , infertilite.

**Hemotopoetik:** Normokrom normositer anemi, lenfositoz, lenfadenopati, splenomegali.

**Deri:** Sıcak nemli deri, onikoliz, pretibial miksödem, ürtiker, kaşıntı, vitiligo, saçlarda erken grileşme, kırılğan saç, alopesi.

**Göz:** egzoftalmus, konjuktivit, kemozis, diplopi, görmede azalma (graves oftalmopatisi varlığında canlı bakış, konverjans bozukluğu)

## **2.4. Tirotoksikozda Tanı Yöntemleri**

### **2.4.1. Biyokimyasal Yöntemler**

#### **2.4.1.1. Tiroid Fonksiyon Testleri**

Klinik olarak tirotoksikoz saptanmış hastaların % 95'inde baskılanmış TSH düzeyi (<0,05 mU/ml) ve serum serbest T4 (sT4) düzeyinde artma saptanır. Semptomatik hastalarda TSH tek başına yeterli olabilmekteyken, şüpheli kişilerde sT3 ve sT4 düzeylerine de bakılmalıdır. Subklinik hipertiroidizmden şüphelenildiğinde ilk basamak TSH ölçümü olmalıdır. Eğer TSH düşükse sT4 ve sT3'e bakılmalıdır (102,103). Serbest hormon konsantrasyonu tirotoksik hastaların teşhisinde tercih edilmelidir. Çünkü protein bağlı total tiroid hormon düzeyi klinisyeni yanıltabilir (27).

Total T3 ve T4'ün laboratuvar düzeyleri esas olarak proteine bağlı hormon düzeyini yansıtır. Bu yüzden protein artışına neden olan durumlar, total tiroid hormon düzeyini etkileyebilir. Tiroksin bağlayıcı globulin infeksiyöz hepatit, hamilelik, östrojen veya opioid alan hastalarda artabilir. Heparin, fenitoin, diazepam, nonsteroid anti inflamatuvar, furosemid, karbamazepin ve salisilatlar tiroid hormonlarının TBG'ye bağlanmasını azaltır (28-29).

Genetik anormallikler protein bağlanmasında anormalliklere neden olabilir. Bu protein bağlanma anormallikleri index testleri etkiler (sT3-sT4). Bundan dolayı sT4 düzeyi yüksek saptanabilir (27).

T3'ün T4'e oranı sıklıkla farklı tirotoksik durumlarda karakteristik bir paterne sahiptir. T3/T4 oranının değerlendirilmesi, RAİ uptake testlerinin kolaylıkla kullanılabilir olmadığı ya da kontrendike olduğu durumlarda, tirotoksikozun başlangıç ayırıcı tanısında yararlı bir araç olarak kullanılabilir. Tirotoksik hastaların yaklaşık %2'sinde artmış serum sT3 ve normal sT4 düzeyi saptanır. Bu durum "T3 toksikozu" olarak adlandırılır (30,31).

Graves hastalığı ve toksik adenom tipik olarak 20'den daha fazla olan T3/T4 oranıyla ve artmış T3 düzeyiyle başvurur (32,33).

Tiroiditlere, iyot maruziyetine ya da ekzojen levotiroksin alımına bağlı olan tirotoksikozlarda T4 predominant hormon olup, T3/T4 oranı sıklıkla 20'den daha azdır (30).

#### **2.4.1.2. TSH Reseptör Antikorları**

TSHR reseptör antikor (TRAb) düzeylerinin saptanması Graves Hastalığı değerlendirilmesinde ve tanısında kullanılmaktadır. TRAb testinde rutin olarak bakılan TSHR bağlananınimmünoglobulinleridir (TBII). TBII, TSHR'ye karşı gelişen tüm antikorları ölçer ve sadece tiroid stimülasyonuna yol açan antikorlara spesifik değildir. İkinci jenerasyon olarak rekombinant TSH reseptörü geliştirilmiş olup, sensitivitesi % 98,6 olarak saptanmıştır (34). Testlerde çoğunlukla tiroid stimulan antikorlar (TSAb) ve TSH reseptörü blokan antikor (TBAb) nin direkt ölçümü mevcuttur, buna rağmen yalnızca TRAb ölçümüne göre, bu testlerin tanısallık bilgisi elde etmede üstünlüğü net değildir (35,36).

#### **2.4.1.3. Diğer Laboratuvar Bulguları**

Tirotoksikoz aynı zamanda hiperglisemiye, hiperkalsemiye, artmış alkalen fosfataza(ALP), lökositoz ve artmış karaciğer enzim düzeylerine neden olabilir. Hiperglisemi tipik olarak hafif olup, artmış glikojenoliz ve insülin salınımının katekolaminlere bağlı inhibisyonu ile ilişkilidir. Hafif hiperkalsemi ve artmış alkalen fosfataz, osteoblastik kemik rezorpsiyonunun direkt TSH ile uyarılmasından dolayı görülür (37-39).

### 2.4.2. Nükleer Tip Görüntüleme

Tirotoksikozun değerlendirilmesinde RAİU ve bunun görüntülemesi anahtar bir role sahiptir. RAİU ve görüntülemesinde tipik olarak I-123 ve I-131 gibi radyoaktif iyot izotopları kullanılır. Radyoaktif maddenin yutulması sonrasında saçılan  $\gamma$  ışınlarının dışarıdan saptanması ile tiroid bezinin sintigrafik görüntülemesi ve RAİU hesaplanır. Aynı miktar I-123, tiroid bezine I-131'in %1'i kadar ulaşır. Tarama ve uptake hesaplamak için 5  $\mu$ Ci I-131 veya 300  $\mu$ Ci I-123 oral olarak verilir. I-131'in küçük dozlarında dahi bez yüksek radyasyona maruz kaldığından dolayı I-123, sıklıkla rutin tiroid görüntüleme için tercih edilir. İzotop'un uygulaması sonrası sırası ile erken ve geç tutulum yüzdeleri elde edilir. Genel olarak 4. ve 24. saat tutulum miktarı ölçülür (40,41).

RAİU, tirotoksikozun etiyolojisini tanımda yardımcıdır. Tirotoksikoz durumunda tipik olarak artmış fraksiyonel uptake, tiroid hormonunun de novo sentezini gösterir. Buna karşın azalmış uptake durumu, tirotoksikozun altında yeni hormon sentezinin yatmadığını gösterir. Tirotoksikozun ayırıcı tanısı, tiroide RAİU sırasında gözlenen artmış ya da azalmış uptake miktarına dayanan iki temel kategoriye ayrılabilir (42).

Tc 99m Perteknetat 6 saatlik kısa yarı ömrü ve 140 keV'lik gamma enerjisi ile gamma kameralar için ideal radyofarmasötiktir. Background aktivitesi yüksektir. Verilen dozun ancak % 1-5'i tiroid bezi tarafından tutulur. Kolay elde edilir ve ucuzdur. Rutinde en çok kullanılan radyofarmasötiktir (43). Anne sütüne geçtiğinden uygulamadan sonraki 48 saatlik süre içerisinde emzirme önerilmez. Tiroid sintigrafisi submandibuler tükürük bezleri ve jugüler çentik görüntüleme alanına girecek şekilde pinhol kolimatör ile çekilir. Anterior pozisyonda yapılan çekimlere gerekirse oblik ve lateral görüntüleme de ilave edilir (44). Çekim öncesi anti-tiroid ilaçlar, T3 ve T4 preparatları, iyot içeren ilaçlar ve kontrast ajanlar yeterli süre için kesilmelidir.

### 2.4.3. Ultrasonografik İncelemeler

Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi duyarlılığı, kolay uygulanabilirliği ve radyoaktivite kullanımını gerektirmemesi nedeniyle tiroid morfolojisinin değerlendirilmesinde birinci basamak test haline gelmiştir. Ayrıca bezin B-mod ultrasonografik özellikleri spesifik tiroid patolojilerinin tanımlanmasında yardımcı olabilmektedir.

Renkli Doppler ultrasonografi yöntemleri ile küçük damar yapılarının tespiti, vasküler anatominin tanınması, patolojik kanlanma, kan akımının dinamik değişikliklerinin gösterilmesi ve kan akım hızlarının ölçümünde doğru bir yaklaşım ve kolaylık sağlamaktadır. Günümüzde renkli akım Doppler sonografi ile elde edilen tiroid bezi kanlanma şekilleri ve kan akım parametreleri ile tiroid bezinden fonksiyonel bilgi elde edilebileceği ve hatta radyonüklid görüntülemenin yerini alabileceği bir çok yayında belirtilmektedir (45,46,47).

## **2.5. Etyoloji**

### **2.5.1. Graves Hastalığı**

Graves Hastalığı, hipertiroidizm, diffüz guatr, oftalmopati ve dermopati ile kendini gösteren otoimmün bir hastalıktır. Yeterli iyot alımı olan ülkelerde tirotoksikozun en sık nedenidir. En sık 3. ve 4. dekadlarda görülür. Kadınlarda erkeklerden 7-10 kat daha fazla gözlenir. Graves hastalığında, tiroid hücre membranında bulunan TSH reseptörüne karşı antikolar saptanmaktadır. Bu antikolar tiroid hücrelerinin aşırı büyümesine ve fonksiyon yapmasına neden olur (48).

Graves Hastalığında tiroid bezi normal büyüklüğün 2-3 misli diffüz olarak büyümüştür. Kıvamı orta sertliktedir. Bu hastalarda, bezin damarlanmasındaki artışa ve hiperdinamik dolaşıma bağlı thrill veya üfürüm olabilir.

En sık kardiovasküler bulgu sinüs taşikardisi olup, çoğu kez çarpıntı hissi ile birlikte. Yüksek kalp debisi nabız basıncının artmasına ve genişlemesine, aortik sistolik üfürüme yol açabilir. Yaşlılarda veya önceden kalp hastalığı olanlarda anjinayı ya da kalp yetmezliğini kötüleştirebilir. Elli yaş üstü hastalarda ise atriyal fibrilasyon sık görülür. Tirotoksik durumun tedavisi, hastaların yarısından daha azında atriyal fibrilasyonu normal sinüs ritmine geri döndürebilir (48,49,50).

Deri genellikle ılık ve nemlidir. Hastalar terleme ve sıcağa tahammülsüzlükten şikayet ederler. Palmar eritem, onkoliz, daha az sıklıkla kaşıntı, ürtiker ve yaygın hipermelanoz görülebilir. Lokalize miksödem Graves hastalığının nadir, sıklıkla oftalmopatiye eşlik eden bir bulgusudur. Cilt kalınlaşması genellikle pretibial bölgede sınırlıdır ve bu nedenle pretibial miksödem olarak da adlandırılır.

Oftalmopatinin en erken belirtileri gözlerde batma hissi, ağrı ve aşırı yaşarmadır. Hastaların 1/3'ünde propitozis görülür. Şiddetli vakalarda propitoz özellikle uykuda gözlerin açık kalmasına ve korneanın hasarlanmasına neden olabilir. Hastaların %5-10'unda göz kaslarının otoimmün tutulmasına bağlı diplopi izlenebilir (48)

### **2.5.2. Toksik Multinodüler Guatr**

TMNG tirotoksikozun ikinci en sık karşılaşılan nedenidir. TMNG genelde multinoduler tiroid bezinde gelişen otonomi kazanmış fonksiyonel nodüller şeklinde açığa çıkar. Görülme sıklığı yeterli iyot alımı ile ters orantılı olup, iyot eksikliği olan populasyonlarda TMNG daha sıktır. Patogenezin, TSHR geninde olan somatik mutasyonun neden olduğu reseptör aktivasyonuna ve siklik adenzin monofosfat (cAMP) upregulasyonuna bağlı olabileceği belirtilmektedir (51,52). TMNG'de otonomi kazanmış nodüllerin sadece %60'ında bu mutasyonların bulunması, farklı mekanizmaların da bu olaylarda rol oynadığını desteklemektedir(53).

TMNG genellikle 50 yaşın üzerinde olan ve geçmişinde multinodüler guatr öyküsü bulunan bireylerde mevcuttur (1). Tirotoksikozun klinik prezentasyonu genellikle hafiftir. Yaşlı hasta grubunda saptanmasından dolayı TMNG sıklıkla tirotoksikozun çarpıntı, taşikardi ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler belirtilerini gösterir. TMNG'nin tanısı baskılı TSH ile birlikte artmış T4 ve T3 düzeylerini gösteren laboratuvar testleri ile konulur. RAİU ve görüntülemesi hiperfonksiyone nodüller ile uyumlu artmış fokal tutulum alanları ile beraber normal veya artmış tutulum ve heterojen patern gösterebilir (53).

### **2.5.3. Toksik adenom**

Soliter, otonom olarak fonksiyon gösteren tiroid nodülüne toksik adenom (TA) denilir. TA'nın seyri, TMNG'ye benzer. Genellikle yavaş gelişir ve uzun yıllardan beri var olan nodülün otonomi kazanması ile ortaya çıkar. Bu bozukluğun patogenezini TSHR yolunu uyaran mutasyonların fonksiyonel etkilerinin gösterilmesiyle çözümlenmiştir. Soliter hiperfonksiyone nodülü olan hastaların çoğunda TSHR'de edinsel, aktive edici mutasyonlar mevcuttur. Primer olarak reseptör transmembran bölgesinde yerleşmiş olan bu mutasyonlar, cAMP düzeylerinin artmasına, artmış tiroid folliküler hücre proliferasyon ve fonksiyonuna öncülük eden Gs  $\alpha$  'ya yapısal reseptör bağlanmasına neden olurlar. Daha az sıklıkla, somatik mutasyonlar Gs  $\alpha$  'da tanımlanmıştır. McCune-Albright sendromunda

veya somatotrop adenomların bir bölümünde görülenlere benzer olan bu mutasyonlar, GTP (guanozin trifosfat) hidrolizini bozar, cAMP'nin yapısal aktivasyonuna neden olur. Serilerin çoğunda, TSHR veya Gs  $\alpha$  subünit genlerinde olan aktive edici mutasyonlar, hiperfonksiyone soliter nodülü olan hastaların %90'ından fazlasında tanımlanmıştır. Tirotoksikoz genellikle hafiftir. Bu hastalık, Graves veya tirotoksikozu düşündüren klinik özelliklerin yokluğunda, genellikle palpe edilecek kadar büyük tiroid nodülü varsa akla getirilmelidir. Tiroid sintigrafisi kesin tanının konulmasını sağlar ve hiperfonksiyone nodül içinde fokal tutulum ve bezin geri kalan kısmında normal tiroid dokusunun baskılandığı azalmış tutulum saptanır. Biyokimyasal testler, baskılı TSH ile birlikte artmış T4 ve T3 düzeylerini gösterir. Soliter toksik adenom izole T3 toksikozunun en sık nedenlerinden biridir. Bu durumda izole T3 yüksekliği ile birlikte normal T4 düzeyleri bulunur(53).

#### **2.5.4. TSH Salgılayan Hipofiz Adenomunu**

Tirotoksikozun nadir sebeplerinden olup hipofizer adenomların %1'inden azında görülür (54). Laboratuvar değerlendirilmesinde artmış sT3 ve sT4 ile birlikte uygunsuz olarak normal veya orta derecede artmış TSH gösterilir. Hastaların büyük çoğunluğunda makroadenom vardır. Genel olarak radyolojik olarak uygun klinik değerlendirme ile hipofizer makroadenom tanısı konur (55). Tanıda ayrıca T3 supresyon testi kullanılır. T3 supresyon testi kullanıldıktan 48 saat sonra, normal bazal TSH düzeyinde %10 azalma meydana gelirken TSH salgılayan hipofiz adenomunda bu azalma görülmez (39). TSH salgılayan hipofizer adenomun tiroid hormon direnç sendromundan ayırt edilmesinde, glikoprotein hormon  $\alpha$  subunitinin yüksek oranı kullanılabilir ( $\alpha$  subunit [mg/L]/TSH [mU/L])x10). Çoğu hastada bu oran 1'den daha yüksektir. TSH salgılayan hipofiz adenomunun tanısında ayrıca TRH stimülasyon yanıtı da kullanılabilir. TRH uygulandıktan sonra TSH salgılayan hipofiz adenomlu hastalarda TSH ilişkili normal tiroid fonksiyonları artmaz (55).

#### **2.5.5. Tiroid Hormon Direnci:**

sT4 ve sT3 yüksek TSH normal veya yüksektir. TRH'a TSH cevabı artmıştır. Tedavisinde antitiroid ilaç ve RAI'nin yeri yoktur. Cerrahi ve bromokriptin, somatostatin analogları, kortikosteroidler ve triiyodotiroasetik asit gibi medikal tedaviler kullanılır. TSH salgılayan adenom: sT4 ve sT3 yüksekliğinde, yüksek TSH durumunda, tiroid hormon direnci yanında düşünülecek diğer nedendir. THD olan hastalarda T3 verilmesini takiben

serum TSH baskılanır iken, TRH stimölasyon testine normal veya abartılı cevap vardır. Oysa otonom tümörlerden TSH sekresyonu bu testlere cevapsızdır. TRH'a TSH cevabı azalmış veya yoktur. Bromokriptin, somatostatin analogları, hipofiz cerrahisi uygun tedavi seçenekleridir (56)

#### **2.5.6. Hashimoto Tiroiditine Bağlı Tirotoksikoz**

Hashimoto tiroiditi iki farklı tirotoksikoz ilişkili geçici sendroma neden olur. En sık görüleni ağrısız, tirotoksikoz semptomlarının hafif olduğu şeklidir. Ancak, daha az görülen ağrılı ve muhtemelen ani başlangıçlı olduğu için daha şiddetli semptomlarla hastaların başvurduğu şeklidir (57).

#### **2.5.7. Sessiz Tiroidite Bağlı Tirotoksikoz**

Genellikle postpartum dönemde görülmekle birlikte kendiliğinden de gelişebilir. Bir diğer ifadeyle, postpartum tiroidit, sessiz tiroiditin en sık tanı alan şeklidir. Otoimmün mekanizmalarla geliştiği bilinmektedir. Sıklığı iyi bilinmemektedir. Postpartum dönemde kadınların %7,5 kadarında geliştiği ileri sürülmektedir. Anti TPO pozitif olan kadınlarda bu oranın %30 düzeylerinde olduğu, tip 1 diyabetli kadınlarda daha da yüksek olduğu rapor edilmiştir(58,59)

#### **2.5.8. Subakut Granülatöz Tiroidit**

De Quervain tiroidit, granülatöz tiroidit veya viral tiroidit gibi adlarla da anılır. Etyolojide çok sayıda virüs suçlanmıştır: Coxsackie, influenza, adenovirüs, ekovirüs. Ancak, bu virüsler hastalığı geçiren bireylerde gösterilememektedir ve virüslerin gösterilmesi hastalığa yaklaşımda bir farklılık yaratmamaktadır(35). Sıklıkla farenjit tablosuna benzer bir kliniğe neden olduğundan klinikte atlanmaktadır. Genellikle 30-50 yaşlarda ve kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir.

Tiroid bezinde lokal inflamatuvar infiltrasyon olmakta ve tiroid folikülleri hasara uğramaktadır. Hasara uğrayan foliküllerin içinde çok çekirdekli dev hücreler görülebilmektedir. Foliküler değişiklikler granülomlara ve fibrozis oluşumuna doğru ilerler. Sonunda, tiroid bezi aylar sonra normale döner. Foliküllerin hasara uğradığı erken dönemde, açığa tiroid hormonları ve Tg çıkar. Dolaşımda sT4 ve sT3 artar, TSH düzeyi baskılanır. Bu dönemde, RAIU değerleri düşüktür. Haftalar sonra, depolanmış olan tiroid



hormonları tükenir ve hipotiroidi gelişir. Bu dönemde RAİU'ü normale döner, hatta yükselmiş TSH'ya bağlı olarak hafif artmış da olabilir. Sonunda, hastalık tamamen gerilediğinde tiroid bezi de normale döner. Klinik bulgulara ek olarak yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve düşük RAİU değerleri tanı koydurucudur(60).

### **2.5.9. İlaç İlişkili Tiroiditler**

Tiroidit, bazen ilaç tedavisinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Belki de klinikte en sık karşılaşılan ilaç ilişkili tiroidit nedeni amiodarondur (61,62). Çeşitli tedavi ajanlarına bağlı gelişen tiroiditin mekanizması altta yatan otoimmün hastalığın ortaya çıkarılması şeklinde gibi görülmektedir. Özellikle immün sistemi modüle etmek için verilen interlökin-2, interferon-alfa, granülosit makrofaj koloni-uyarıcı faktör gibi ilaçların bunu yapması anlaşılabilir (63).

### **2.5.10. Tirotoksikoz Faktisya**

Dışarıdan tiroid hormonu alımına bağlı gelişen tirotoksikozdur. Destruktif tiroiditten klinik bulgular ve serum Tg düzeylerinin çok düşük olması ile ayrılabilir. Genellikle altta psikiyatrik rahatsızlık vardır, sağlık çalışanlarının yakınıdırlar ve tiroid hormon preparatlarına ulaşmaları kolaydır. Ya da geçmişte kendilerine tiroid hormonu reçete edilmiştir. Hasta T3 preparatları almıyorsa, serum sT4 düzeyleri yüksek çıkacaktır. Ancak, her durumda sT3 konsantrasyonları yüksek ölçülecektir. RAİU düşüktür (64).

### **2.5.11. Hamburger Tirotoksikozu**

Nadir bir ekzojen tirotoksikoz formudur. 1984-1985 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde belirli miktarlarda sığır tiroid dokusunun hamburger olarak yenmesi sonucu bu tip olgular bildirilmiştir (65).

### **2.5.12. Struma Ovarii**

Embriyonik olarak overlerde kalan tiroid dokusundan hormon salgılanması ile oluşur (66).

### **2.5.13. Metastatik Tiroid Kanseri**

Foliküler karsinom genellikle bu duruma yol açar. Yine lenfoma, pankreas, akciğer, malign Timoma gibi tümörler tiroide metastaz yaparak bu duruma yol açarlar (66).

### **2.5.14. HCG Salınımı ile İlişkili Tirotoksikoz**

İnsan koryonik gonadotropini (HCG) heterodimer glikoprotein yapısındadır.  $\alpha$ -subünitesi TSH, LH ve FSH ile aynıdır.  $\beta$ -subünitesi ise TSH  $\beta$ -subünitesine oldukça benzerlik gösterir. Bu glikoprotein insan TSH reseptörüne bağlanır. Bu yüksek konsantrasyonlarda hipertiroidizme neden olur. TSH baskılı, sT4 yüksek ve hastada diffüz guatr bulunur. Bu durum tipik olarak normal gebeliğin ilk trimesterinin sonlarına doğru bulunabilir. Bazen geçici gestasyonel tirotoksikoz ya da hipertiroidizme de neden olabilir. Mol hidatiform, koryokarsinom ya da testisin metastatik embriyonal karsinomu durumlarına tiroid hiperfonksiyonu eşlik edebilir. Bunlarda da glikozillenmiş HCG molekülleri TSH reseptörüne bağlanarak tiroid hiperfonksiyonu yapabilir (67).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız 2013 ve 2015 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Endokrinoloji polikliniklerinde muayene edilen 195 tirotoksikozlu hastanın prospektif laboratuvar, görüntüleme, fizik muayene ve tedavi süreçlerinin değerlendirilmesini kapsayan bir çalışmadır. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 18.11.2014 tarihli ve 2014/81 nolu karar ile izin alınmıştır.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen tirotoksikoz tanılı hastaların dosyalarında şu parametreler incelendi: Yaş, cinsiyet, klinik semptomlar, fizik muayene bulguları, tanı yöntemleri (laboratuvar değerleri, görüntüleme yöntemleri), tedavi seçimleri, tedavi yan etkileri, tedavi sonuçları.

#### 3.1. İstatistiksel Analizler

Tüm veriler ortak bir veri tabanında toplandı. Olguların istatistiksel değerlendirmesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Biyoistatistik Anabilim Dalı bilgisayar laboratuvarında bulunan SPSS 20,0 (Lisans no: 10240642) adlı program kullanılarak yapıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile bakıldı. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım şartı karşılandığında Student T testi, karşılanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız ikiden çok grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım şartı karşılandığında One way ANOVA (ikili grup karşılaştırmalarında Bonferroni testi kullanıldı), karşılanmadığında Kruskal Wallis testi (ikili grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanıldı) ile yapıldı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare analizi ile test edildi. En az biri normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayısı ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $P < 0,05$  olarak kabul edildi.

TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti TPO tahlilleri Beckman Coulter DX1-800(Minesota, Amerika) cihazında çalışılmıştır.

Biyokimya tahlilleri Beckman Coulter AU-5800(Shizuoka, Japonya) cihazında çalışılmıştır.

Tam kan sayımı Beckman Coulter LH-780 cihazında çalışılmıştır.

TRAb, hastanemizin anlaşmalı olduğu ankalab laboratuvarında immunoassay yöntemiyle çalışılmıştır.

Ultrasonografi Toshiba Aplio 500 Seri No:00134z04 Software Version:AB\_V5.00\*R204 Cihazı ile yapılmıştır. Sintigrafi Siemens E.Cam Signature Serie Seri No:9231 cihazı ile çekilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji polikliniğinde tirotoksikoz ile takip edilen 195 hastada yapılan incelemelerde bu hastaların 74 (% 37,9)'ü erkek, 121 (% 62,1)'i kadın olup bu hastaların yaş ortalaması 52,26 (en küçük:18 en büyük:88)'dir. Genel yaş ortalamalarına göre Graves daha genç, toksik nodül ve TMNG daha yaşlılarda görülmektedir.

**Tablo 2:** Tirotoksikoz olgularının cinsiyete göre dağılımı

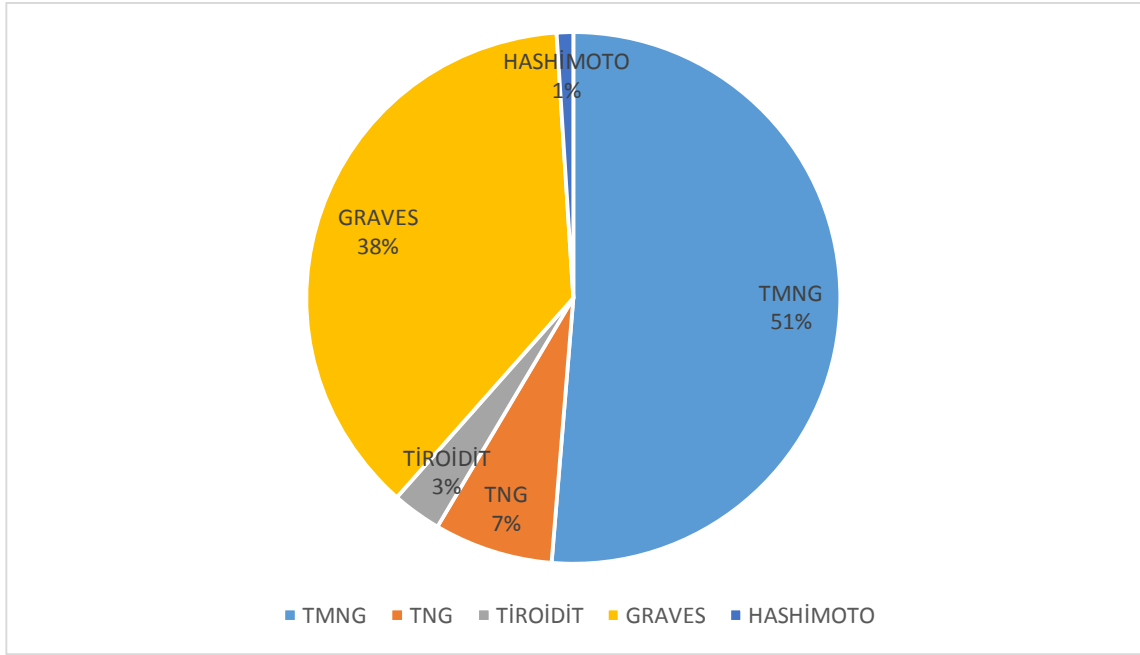
cinsiyet	Sayı(n)	%
Kadın	121	62,1
Erkek	74	37,9
Toplam	195	

Graves Hastalığında TMNG ve TNG a göre yaş ortalaması anlamlı olarak düşüktü( $P<0,001$ )

**Tablo 3:** Tirotoksikoz olgularının yaşa göre dağılımı

tanı	Sayı(n)	Yaş ortalaması
Toksik multinodüler guatr	100	63,8±14,6
Nodüler guatr	14	54,3±15,6
Graves hastalığı	73	36,95±13,5
Tiroidit	6	49,0±20,3
Hashitoksikozis	2	32,0±1,4

Tirotoksikoz tanısı alan hastalar etyolojiye göre sınıflandırıldığında TMNG 100, toksik nodüler guatr 14, graves hastalığı 73, subakut granülamatoz tiroidit 4, hashimoto hastalığı 2, subakut lenfositik tiroidit 2 hastada mevcuttu.



**Şekil 1:** Etyolojiye göre sınıflandırma

Tirotoksikoz nedeniyle takip edilen hastaların özgeçmişini incelendiğinde %11,7 hipertansiyon, %7 diyabetes mellitus ve %5 osteoporoz mevcuttu.

Tirotoksikozlu hastaların yakınmaları sorgulandığında %40 çarpıntı, %34,4 kilo kaybı, %25,1 terleme, %20,5 ellerde titreme, %19,5 sinirlilik, %7,2 uykusuzluk, %7,2 saç dökülmesi ve %3,1 ishal şikayeti belirtildi.

Tirotoksikoz vakaları fizik inceleme sonuçlarına göre değerlendirildiğinde en çok guatr, hipertansiyon, taşikardi ve egzoftalmi saptandı. 32 hastada(%16,4) guatr, 23 hastada egzoftalmi(%11,8), 18 hastada(%9,2) HT, 22 hastada (%11,3) taşikardi mevcuttu.

Tirotoksikoz tanılı 195 hastanın kayıtları incelendiğinde hastaların 182 tanesinin (%93,7) medikal tedavi, 16 tanesinin (%8,3) cerrahi tedavi, 26 tanesinin (%13,3) RAİ tedavisi aldığı belirlendi (medikal tedavi+cerrahi, medikal tedavi+RAİ alanlar dahildir).

**Tablo 4:** Tirotoksikoz olgularının aldığı tedaviye göre sınıflandırması

Tedavi	Sayı(n)	%
Medikal	182	93,7
Cerrahi	16	8,3
RAİ	26	13,3

Medikal tedavi alan 182 hastanın 54 tanesinin propiltiourasil (PTU), 128 tanesinin metimazol (MMI) kullandığı öğrenildi. PTU kullanan hastalardan 9 tanesinde (%16,7) yan etki oluştuğu(6 tanesinde lökopeni, 3 tanesinde karaciğer toksisitesi) saptandı. MMI kullanan hastalardan 2 tanesinde (% 1,6) lökopeni, 1 tanesinde karaciğer toksisitesi oluştuğu belirlendi.

**Tablo 5:** Medikal tedavi alanların yan etki değerlendirmesi

	Sayı(n)	Yan etki(n)	Yan etki(%)	Karaciğer toksisitesi	lökopeni
Medikal tedavi	182	12		4	8
PTU	54	9	16,7	3	6
MMU	128	3	1,6	1	2

Cerrahi tedavi alan 16 hastadan 12 tanesinde (% 75) postop dönemde hipotiroidi geliştiği saptandı. RAİ tedavisi alan 26 hastadan 14 tanesinde (%53,8) tedavi sonrası dönemde hipotiroidi geliştiği saptandı.

**Tablo 6:** Cerrahi veya RAİ tedavisi alanlarda hipotiroidi gelişme prevalansı

Tedavi	Sayı(n)	Hipotiroidi gelişen hasta sayısı	%
Cerrahi	16	12	75
RAİ	26	14	53,8

Cerrahi tedavi alan 16 hastadan 14 tanesinin (%87,5) sonucu benign, 2 tanesinin (% 12,5) sonucu malign olarak saptandı.

Tirotoksikoz tanılı 195 hastanın laboratuvar kayıtları incelendiğinde 11 tanesinde (% 5,6) ALT değerinin normal değerlerin üstünde olduğu (>45 U/L) ve tüm hastaların ALT değeri ortalamasının 21,7 (en küçük:4 U/L en büyük: 83 U/L) olduğu saptandı. 13 tanesinde (%6,7) AST değerlerinin normal değerlerin üstünde olduğu (>35 U/L) ve tüm hastaların AST değeri ortalamasının 22,96 (en küçük: 10 U/L en büyük:52 U/L) olduğu görüldü. 195 hastanın hemoglobin (Hb) düzeylerinin 36 tanesinde (% 18,5) anemi (<12 mg/dl) tespit ettik ve hastaların Hb değeri ortalamasının 13,3±1,7 gr/dl (en küçük: 7,5 gr/dl, en büyük: 18,2 gr/dl) olduğu görüldü. 195 hastanın MCV değeri ortalaması 84,68 fL (en

küçük 60,2 en büyük 111,7 fL), MCH ortalaması 28,2 pg (en küçük 18,1 en büyük 36,5 pg), MPV ortalaması  $8,85 \pm 1,3$  fL(en küçük 6,4 en büyük 12,7 fL) idi.

Hastaların lipid değerlerine bakıldığı 87 tanesinde (%44,6) lipid değerlerinde yükseklik (kolesterol>200 mg/dl, trigliserit>150 mg/dl, LDL>160 mg/dl) tespit edildiği saptandı.

Hastaların Sodyum değerleri incelendiğinde 178 tanesinin sodyum değeri normaldi. 16 tanesinin hiponatremisi, 1 tanesinin hipernatremisi mevcuttu. Ortalama sodyum değeri 138,6 mEq/L (en küçük:130 en yüksek:147) idi.

Potasyum değerleri incelendiğinde 188 hastanın potasyum değerleri normal, 7 hastanın yüksekti. Potasyum değeri ortalaması 4,4 mEq/L idi.(en düşük 3,5 en yüksek:5,5 mEq/L)

Glukoz değerleri incelendiğinde 140 hastanın glukoz değeri normaldi, 40 hastanın bozulmuş açlık glukozu, 15 tanesinin diyabeti mevcuttu. Glukoz ortalaması  $104,3 \pm 33$  mg/dL(en düşük 52, en yüksek 288 mg/dL) idi.

Kalsiyum değerleri incelendiğinde 182 hastanın kalsiyum değeri normal, 12 hastanın düşük, 1 hastanın yüksekti. Kalsiyum değeri ortalaması  $9,5 \pm 0,5$  mg/dL idi.(en düşük 8, en yüksek 11,5 mg/dL)

Fosfor değerleri incelendiğinde 164 hastanın fosfor değeri normal, 24 hastanın yüksek, 7 hastanın düşüktü. Fosfor değeri ortalaması  $3,6 \pm 0,8$  mg/dL idi(en düşük 2,1 en yüksek:7,42 mg/dL).

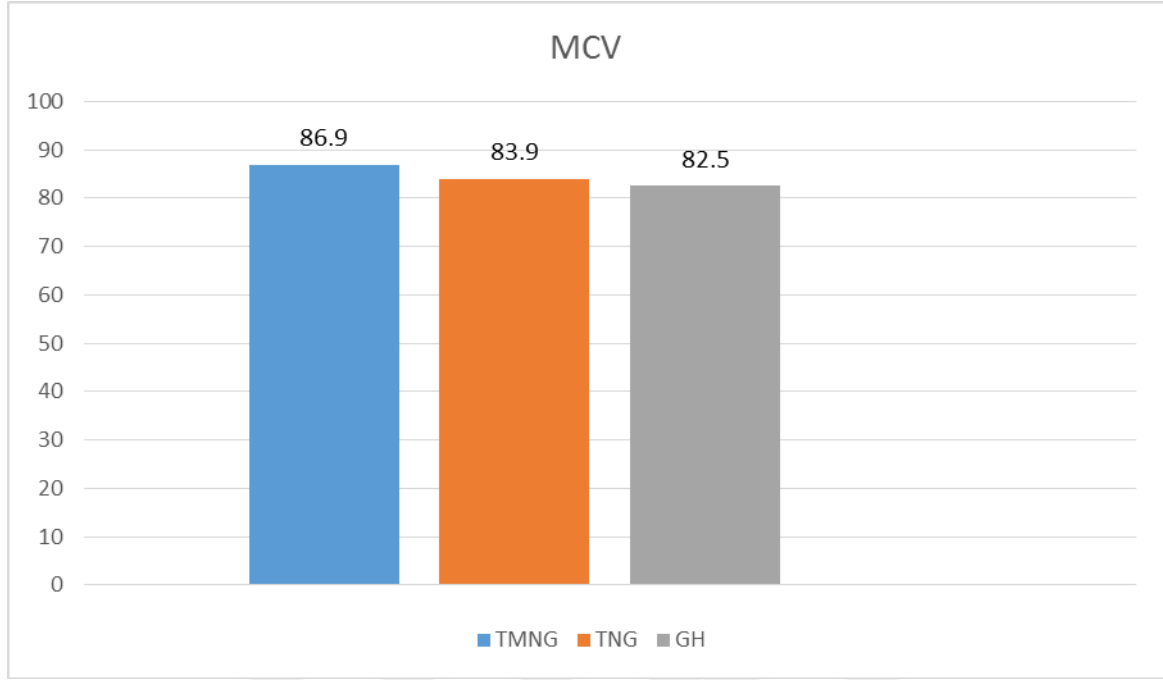
Albumin değerleri incelendiğinde 180 hastanın albümin değeri normaldi, 15 hastanın düşüktü. Albumin değeri ortalaması  $4,1 \pm 0,4$  mg/dL idi(en düşük 2,7 en yüksek 4,9 mg/dL).

TMNG, TNG ve GH olan hastaların biyokimyasal değerlerini karşılaştırdık.

Hemoglobin değerleri incelendiğinde TMNG, TNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.



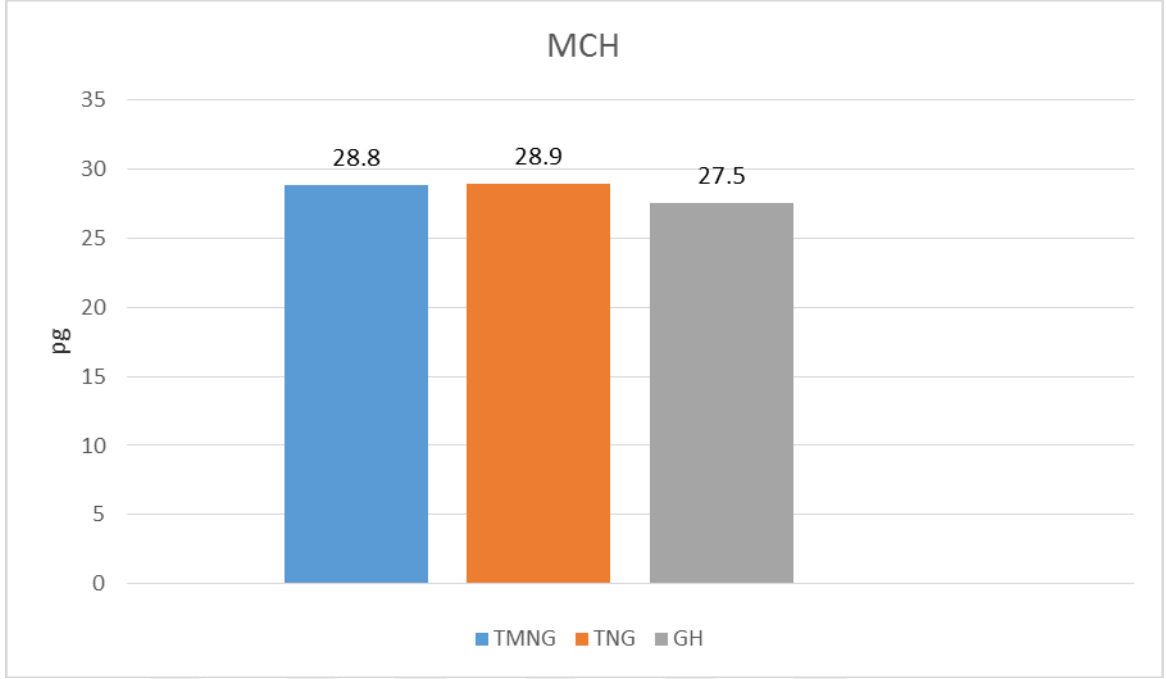
MCV değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı( $P<0,001$ ). TMNG’da MCV değerleri daha yüksek saptandı.



$P<0,001$

**Şekil 2:**Etyolojiye göre MCV değerleri

MCH değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı( $P=0,02$ ). TMNG’da MCH değerleri daha yüksek saptandı.



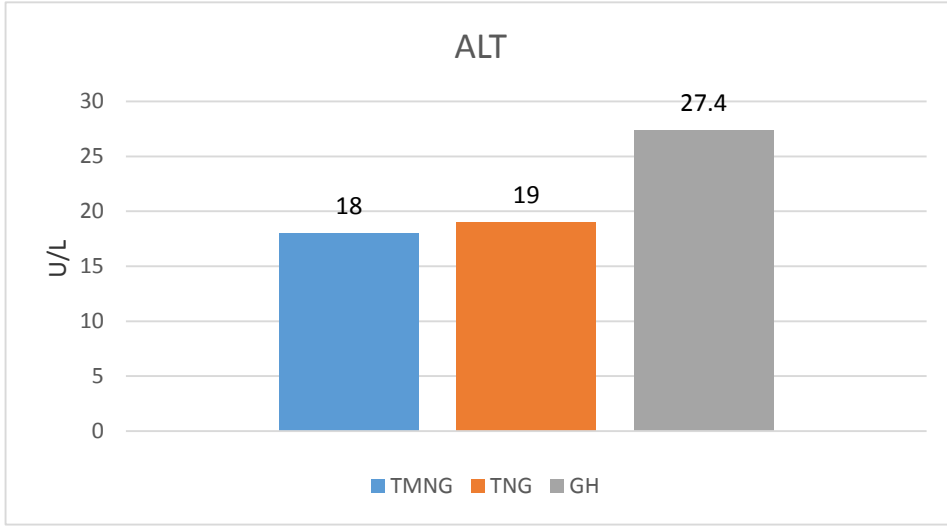
P=0,02

**Şekil 3:** Etyolojiye göre MCH değerleri

MPV değerleri incelendiğinde TMNG, TNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

ALP değerleri incelendiğinde TMNG, TNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

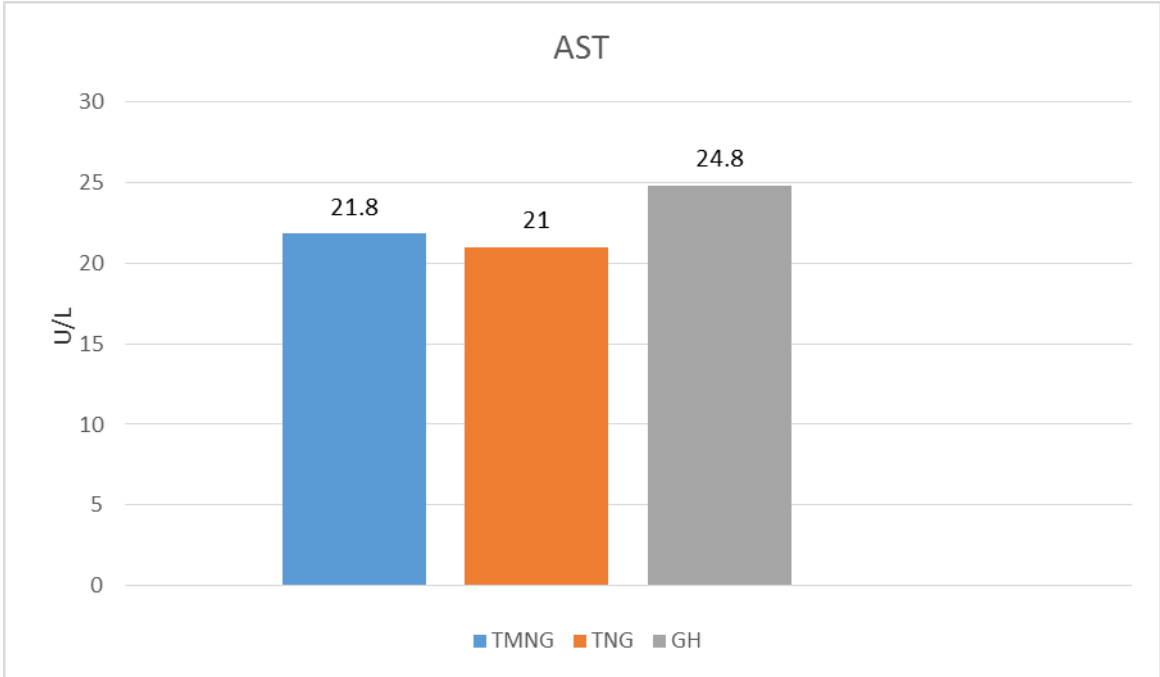
ALT değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $P < 0,001$ ). Graves Hastalığı'nda ALT değerleri daha yüksek saptandı.



$P < 0,001$

**Şekil 4:** Etyolojiye göre ALT değerleri

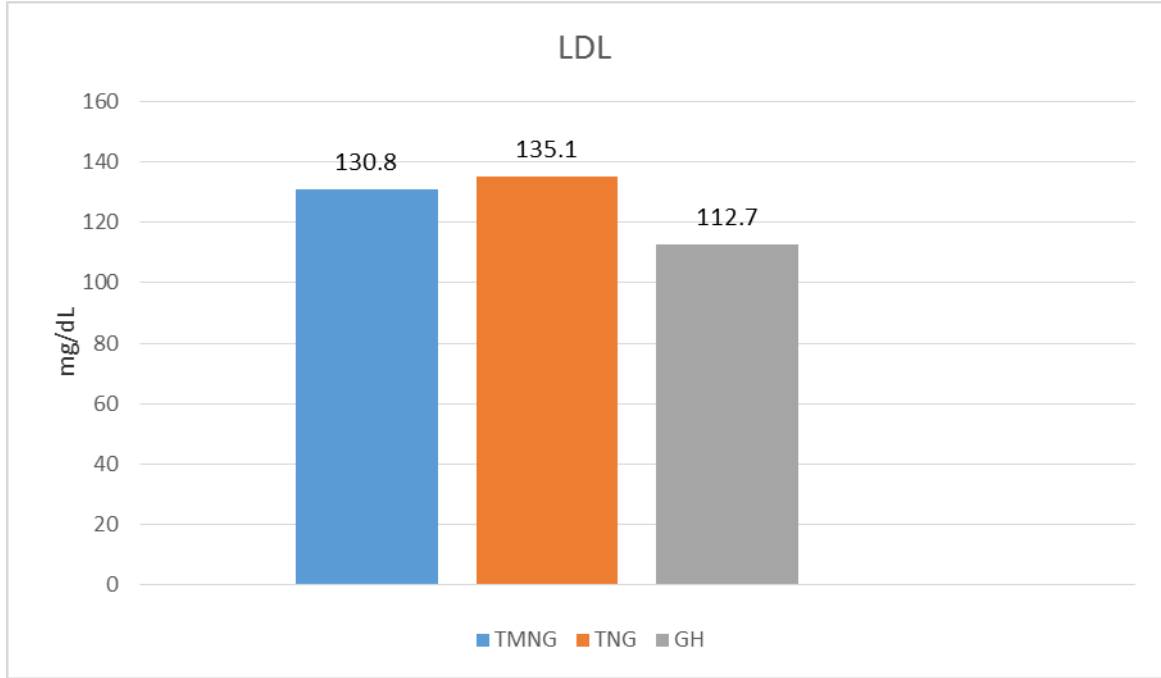
AST değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ( $P=0,018$ ). Graves Hastalığı'nda AST değerleri daha yüksek saptandı.



$P=0,018$

**Şekil 5:** Etyolojiye göre AST değerleri

LDL değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı( $P=0,013$ ). Graves Hastalığı'nda LDL değerleri daha düşük saptandı.



$P=0,013$

**Şekil 6:** Etiyolojiye göre LDL değerleri

HDL değerleri incelendiğinde TMNG, TNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Trigliserid değerleri incelendiğinde TMNG, TNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Sodyum değerleri incelendiğinde TMNG, TNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

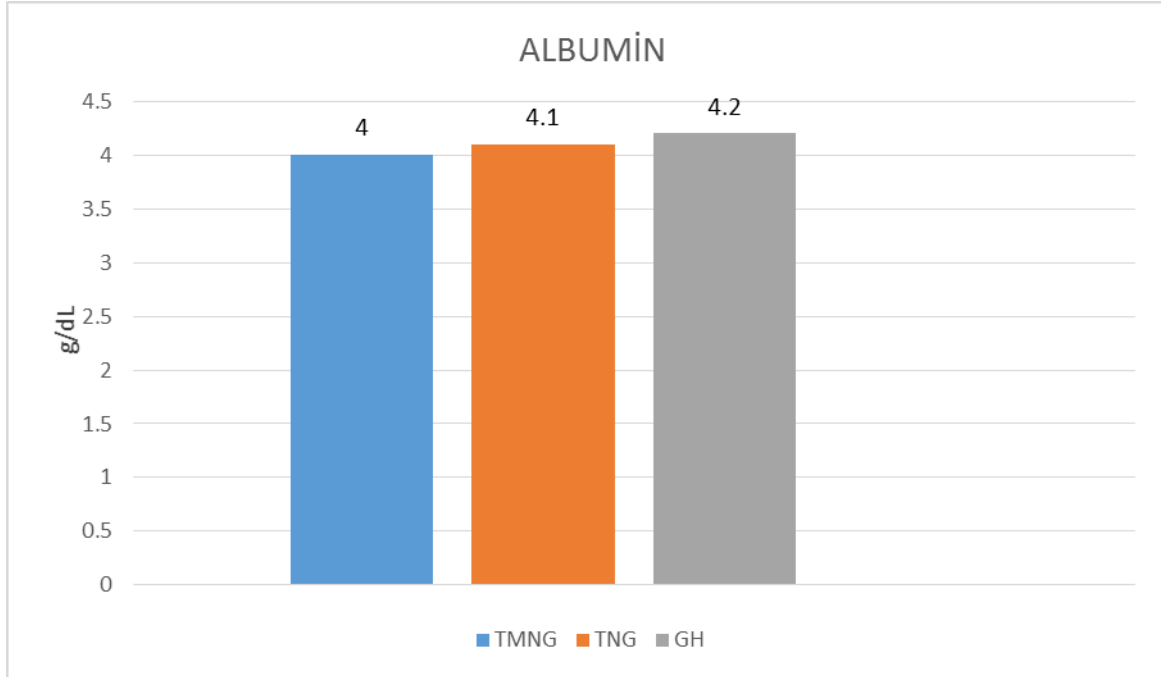
Potasyum değerleri incelendiğinde TMNG, TNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Glukoz değerleri incelendiğinde TMNG, TNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Kalsiyum değerleri incelendiğinde TMNG, TNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Fosfor değeri incelendiğinde Anova testinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına rağmen ikili karşılaştırmalarda anlamlılık saptanmadı.

Albumin değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(P=0,028). TMNG’da albumin değerleri daha düşük saptandı.



P=0,028

**Şekil 7:** Etyolojiye göre Albumin değerleri

Tirotoksikoz tanılı 195 hastanın TSH ve tiroid antikörleri açısından incelendiğinde; bu hastaların TSH ortalamasının 0,0622  $\mu$ IU/mL, (N:0,34-5,6  $\mu$ IU/mL) (en küçük: 0,001  $\mu$ IU/mL, en büyük 0,33  $\mu$ IU/mL) olduğu görüldü. sT3 ortalamasının 7,11 pg/mL (en küçük:2,16 pg/mL, en büyük 29,5 pg/mL), sT4 ortalamasının 2,2 ng/dL (en küçük:0,62 ng/dL, en büyük 6,44 ng/dL) olduğu saptandı. Hastalardan 50 tanesinde anti Tg değerinin normalin üstünde olduğu saptandı. Hastalardan 70 tanesinde anti TPO değerinin normalin üstünde olduğu belirlendi. 195 hastanın 90 tanesinde TRAb bakıldığı; 55 tanesinde TRAb değerinin normalin üstünde (>14 U/L), 35 tanesinde (% 38,9) değerinin 100 U/L üzerinde ölçüldüğü ve TRAb ortalamasının 69,137 $\pm$ 114,553 U/L (en küçük:0,1 U/L en büyük:405 U/L) olduğu saptandı.

**Tablo 7:** Tirotoksikozda TSH, TRAb, Anti Tg, Anti TPO değerlendirmesi

	Sayı(n)	Normal (n)	Yüksek(n)	Mean+sd(min-max)
TSH (0,34-5,6 µIU/mL)	195			0,06+0,09(0,001-0,31)
TRAb(0-14U/L)	90	35	55	49,32+70,5(0-405)
Anti Tg<40(IU/ml)	195	145	50	
Anti TPO(<34IU/ml)	195	125	70	

Anti TPO düzeyleri TSH, sT3, sT4 düzeyleri karşılaştırıldığında Anti TPO ile sT3 ve sT4 arasında istatistiksel olarak ilişki mevcuttu( $P<0,001$ ).

**Tablo 8:** Anti TPO ile TSH, sT3, sT4 ilişkisi

		Anti TPO (-) n=125	Anti TPO (+) n=70
n=195	TSH	0,07±0,07	0,04±0,05
	sT3	5,0±3,5	10,8±7,7
	sT4	1,7±1,0	3±1,6
		Anti TPO (-) n=35	Anti TPO (+) n=55
n=90	TRAb	23,8±27,4	65,5±83,9

Anti TPO -TRAb arasında ilişki mevcuttu( $P<0,02$ ). 90 hastada anti TPO ve TRAb beraber bakılmıştı. Anti TPO normal hastalarda yüksek TRAb düzeyi %40 hastada yüksekken, anti TPO değeri yüksek olan hastalarda TRAb değeri %74,5 hastada yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlı idi( $P<0,02$ ).

Anti Tg düzeyleri TSH, sT3, sT4, TRAb değeri karşılaştırıldığında anti Tg ile sT3 ve sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı( $P<0,001$ ). Anti Tg-TRAb düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

**Tablo 9:** Anti Tg ile TSH, sT3, sT4 ilişkisi

		Anti Tg (-) n=145	Anti Tg (+) n=50
n=195	TSH	0,06±0.07	0,05±0.04
	sT3	5,8±4,7	10,6±7,8
	sT4	2,0±1,2	2,8±1,6
		Anti Tg (-) n=54	Anti Tg (+) n=36
n=90	TRAb	44,4±70,4	56,6±70,9

TRAb ile TSH sT3 sT4 düzeyleri karşılaştırıldığında TSH ortalamasının 0,033 mIU/ml, sT3 ortalamasının 11.74 pg/mL, sT4 ortalamasının 3.25 ng/dL olduğu saptandı.

TRAb ile TSH arasında negatif yönde düşük-orta düzeyde ilişki mevcuttu.(r:-0,283 P=0,07) sT3-TRAb arasında pozitif yönde ilişki mevcuttu(r:0,418 P<0.01). sT4-TRAb arasında pozitif yönde ilişki mevcuttu(r:0,332, P<0,001)

Tirotoksikoz tanılı 195 hastanın 73 tanesinin Graves Hastalığı tanısı aldığı saptandı. Graves tanılı hastalarda TRAb değerinin 54(%77,1) tanesinde pozitif olduğu saptandı.

Graves tanılı 73 hastanın 23 tanesinde (% 31,5) egzoftalmus saptandığı, 36 tanesinde (%49,3) anti Tg değerinin normalin üstünde olduğu, 52 tanesinde (%71,2) antiTPO değerinin normalin üstünde olduğu belirlendi.

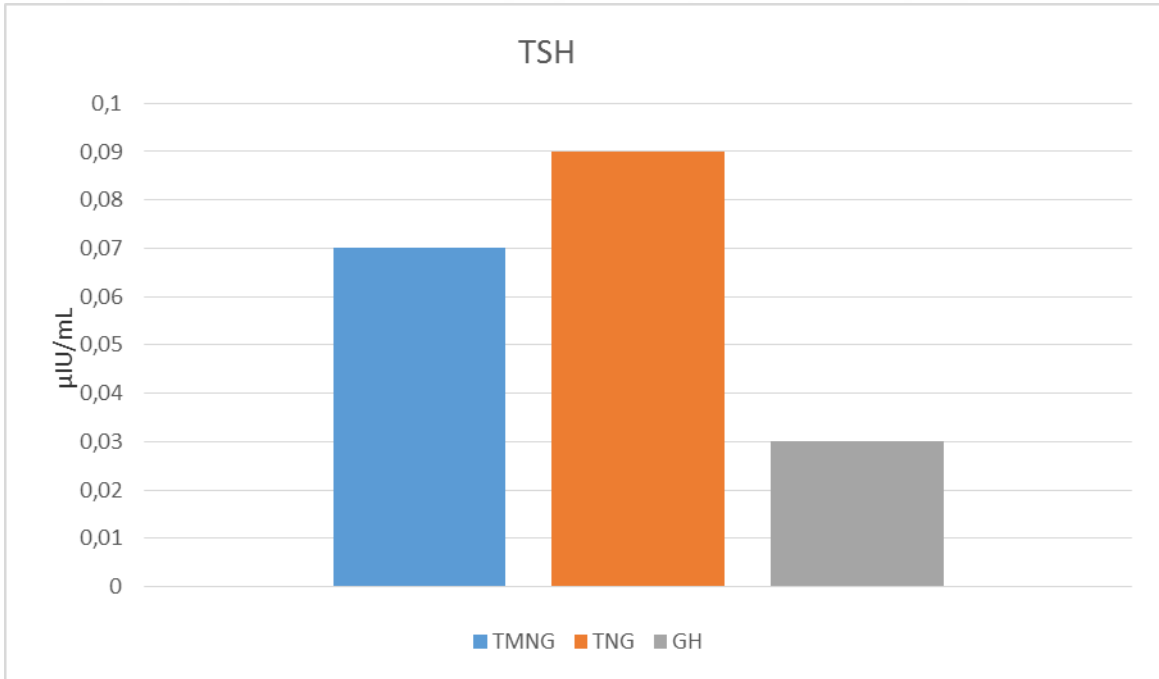
Graves tanılı hastaların TSH ortalaması 0,032 µIU/mL (en küçük 0,001 en büyük 0,15), sT3 ortalaması 11,41 pg/mL (en küçük 2,84 en büyük11.41) sT4 ortalaması 3,18 ng/dL (en küçük 0,62 en büyük 6,44) olduğu saptandı.

Graves, TMNG ve nodüler guatr hastaları TSH yönünden incelendiğinde karşılaştırmalar sonucunda TSH ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Aradaki anlamlı farkın Graves Hastalığındaki TSH düşüklüğünden kaynaklandığı saptandı(P<0,001).

Graves, TMNG ve nodüler guatr hastaları sT3 ve sT4 yönünden incelendiğinde karşılaştırmalar sonucunda sT3 ve sT4 ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Aradaki anlamlı farkın Graves Hastalığındaki sT3 ve sT4 yüksekliğinden kaynaklandığı saptandı.

**Tablo 10:** Etyolojiye göre TSH, sT3, sT4 değerleri

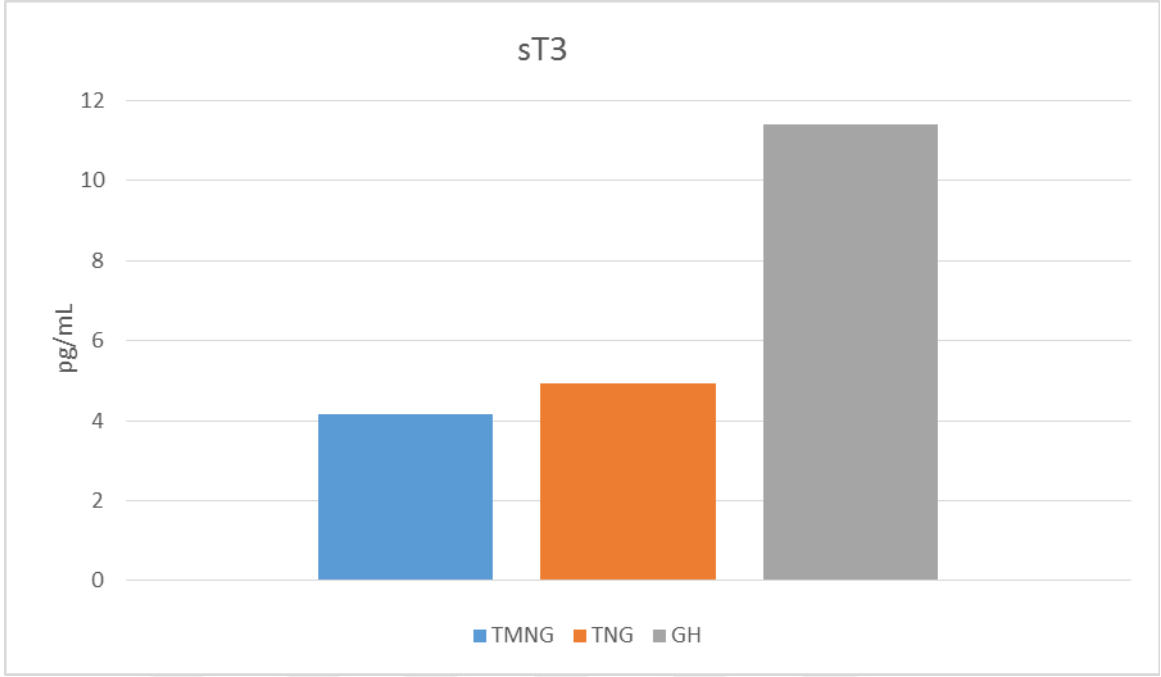
	Graves	TMNG	TNG	<i>P</i>
TSH( $\mu$ IU/mL)	0,03	0,07	0,09	<0,001
sT3(pg/mL)	11,4	4,16	4,94	<0,001
sT4(ng/dL)	3,18	1,55	1,72	<0,001



$P < 0,001$

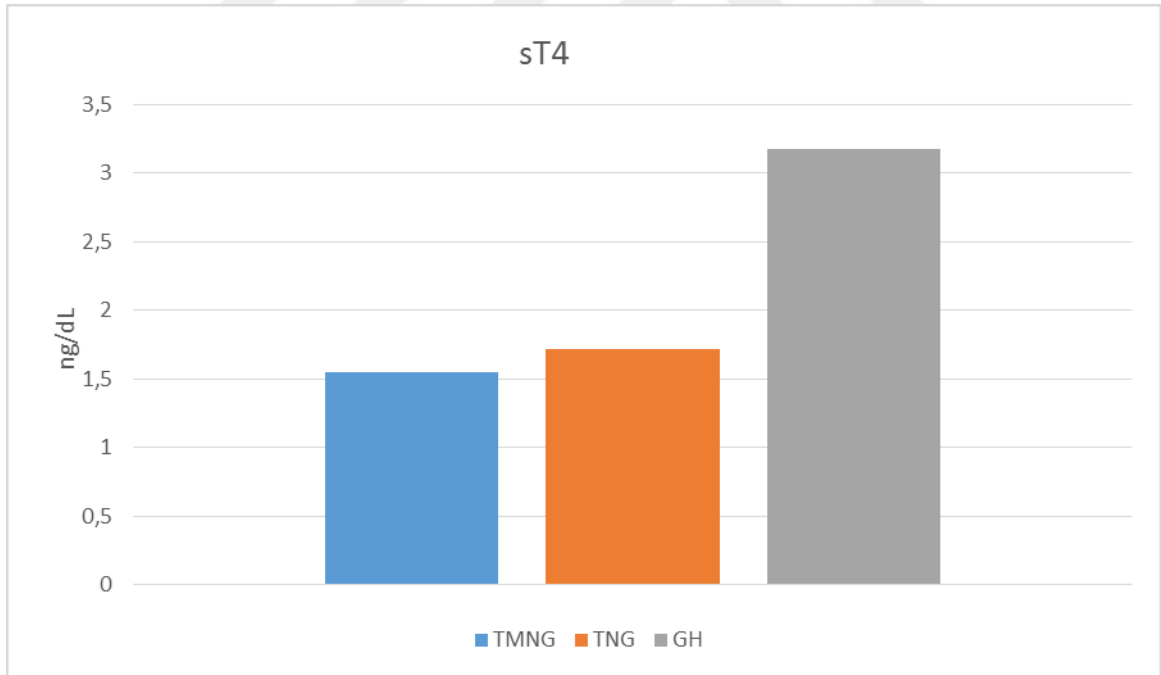
**Şekil 8:** Etyolojiye göre TSH değerleri





$P < 0,001$

**Şekil 9:** Etyolojiye göre sT3 değerleri



$P < 0,001$

**Şekil 10:** Etyolojiye göre sT4 değerleri

## 5. TARTIŞMA

Tirotoksikoz, toplumda özellikle kadınlarda daha sık rastlanan önemli bir sağlık sorunudur. Yaşlılarda, beyaz ırkta ve iyot eksikliği olan bölgelerde daha sıktır.

Tirotoksikozun en sık nedeni Graves Hastalığıdır. Yeterli iyot alımı olan bölgelerde tirotoksikozun %80' inden Graves Hastalığı sorumluyken, iyot eksikliği olan bölgelerde toksik nodüler guatra bağlı hipertiroidi %50 oranında görülür(68). Tirotoksikoz tanısı dikkatli bir klinik muayene, uygun laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile konur. Cerrahi, antitiroid ilaç veya radyoaktif iyot hipertiroidide tedavi seçeneklerini oluşturur. Tedavi yönteminin belirlenmesinde, hastanın klinik tablosunun yanısıra erişilebilir tedavi yöntemleri belirleyici olmaktadır. Her üç tedavi yönteminin de avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Antitiroid ilaçlar, hipertiroidide sıklıkla başlangıç tedavisi olarak seçilmekte olup kür elde etme oranı düşüktür ve ilaçların yan etkileri fazladır. Cerrahinin kür oranı yüksek olmakla birlikte persistan hipoparatiroidizm, rekürren laringeal sinir hasarı gibi komplikasyon riskleri mevcuttur. Radyoaktif iyot tedavisi etkin ve hasta tarafından iyi tolere edilebilen bir tedavidir; ancak gebelerde ve emziren kadınlarda uygulanamaması, radyasyon güvenliği açısından hastanın kooperasyonunu gerektirmesi dezavantajları olarak karşımıza çıkmaktadır.

Biz bu prospektif çalışmamızda tirotoksikoz hastalarının tanı, klinik ve tedavi süreçlerini inceledik. Polikliniğimizde tirotoksikoz ile takip edilen 195 hastanın kayıtlarında ileriye dönük yapılan incelemede bu hastaların 74 (% 37,9)'ü erkek, 121 (% 62,1)'si kadın olup bu hastaların yaş ortalaması 52,26 (en küçük:18 en büyük:88)'dir.

Genel yaş ortalamasına bakıldığında tirotoksikoz etyolojisinde ilk iki sırayı alan Graves Hastalığı daha genç, TMNG daha yaşlı hastalarda görülmektedir.

Çalışmamızda TMNG sıklığını Graves Hastalığından daha fazla bulduk. Bunun sebebini bölgemizde endemik iyot eksikliği olmasından kaynaklandığını düşündük. 1968'de Koloğlu ve arkadaşları Karadeniz bölgesinde besin ve sularda iyodun düşük miktarda olduğunu saptadı(69). Erdoğan ve arkadaşları(70) 1996 yılında daha önceden Urgancıoğlu ve Hatemi(71) tarafından tanımlanan iyot eksikliği bölgelerindeki (Doğu Karadeniz, İç Anadolu ve Batı Karadeniz) guatrlı ve guatrsız kişilerin UIC(üriner iyot

konsantrasyonu) değerlerini karşılaştırdıklarında guatrlı grubun dūřuk UIC'ye sahip olduğunu belirlemişler ve Doęu Karadeniz bōlgesinde UIC değerlerinin diğer iki bōlgeden daha dūřuk olduğunu bildirmişlerdir. Koçak ve arkadaşlarının 'Trabzon ilinde guatr prevelansı ve prevelansı etkileyen risk faktōrleri' çalışmasında medyan idrar iyot atılımı 122,79  $\mu\text{g/l}$  ve ortalama idrar iyotu  $140,99\pm 100,28 \mu\text{g/l}$  olarak bulunmuştur.

Kadınlarda medyan idrar iyotu  $121,20 \mu\text{g/l}$ , erkeklerde ise  $124,52$ 'dir. İdrar iyot atılımı kişilerin %37'sinde  $<100 \mu\text{g/l}$ 'dir. %44,6 oranında idrar iyot atılımının  $100-199 \mu\text{g/l}$  olduğu gōrūlmūřtur. İdrar iyotu bakılan kişilerin %5,8'inde ise idrar iyot atılımı  $\geq 300 \mu\text{g/l}$  olarak bulunmuştur. Koçak ve arkadaşlarının çalışmasında Trabzon ilinde idrar iyot atılımının bōyuk oranda WHO önerileri doğrultusunda olduğu gōrūlmūřtur(72)

WHO 2007 yılında yayınladığı raporda, genel nūfusta medyan idrar iyot atılımının  $100-199 \mu\text{g/l}$  arasında olması önerilmektedir. Buna rağmen guatr sıklığının artmış olması endemik guatr etiyolojisinde yer alan selenyum eksikliği veya iyot bioyararlanımını etkileyen diğer guatrojen faktōrlerin de gōzden geçirilmesi ve beslenme alışkanlıkları ile toprak yapısının da değerlendirilmesi için ileri araştırma yapılması gereklidir(73). Diyetle kullanılan iyotlu tuzların iyot uçucu bir element olduğundan koyu renkli kaplarda ve karanlık yerde saklanması ve bunun da otesinde yemeğe piştikten sonra eklenmesi önerilmektedir (74).

Gūnlük iyot ihtiyaı su ve yiyeceklerden karřılanmaktadır. İyottan en zengin yiyecekler deniz ūrūnleridir (75). Tuzlu su balıklarında iyot ( $300-3000 \mu\text{g/kg}$ ) tatlı su balıklarından ( $20-40 \mu\text{g/kg}$ ) ok daha yūksok miktardadır. İnek sūtū ve yumurtanın iyot miktarı ise hayvanların beslendięi bitkilerin yetiřtięi topraęın iyot içerięine baęlıdır (76).

Tirotoksikozlu hastalarda en sık gōrūlen semptomlar çarpıntı, kilo kaybı, terleme, sinirlilik,sıcaęa tahammūlsūzluk, ellerde titreme, adet dūzensizlięi ve ishaldi. Hastalarda řikayetlerden en çok %40 çarpıntı, %34,4 kilo kaybı gōrūlmektedir. Bu veriler literatūrle korelasyon gōstermektedir.

Çalıřmamızda tirotoksikoz saptanan hastalarda en sık gōrdūęūmūz bulgular guatr, tiroid nodūlū, hipertansiyon, tařikardi ve egzoftalmustu. Egzoftalmus %11,8 oranında gōrūlmekte olup bōlgemizde daha çok TMNG gōrūlmesi nedeniyle GH bulguları daha az oranda gōrūlmektedir. Çalıřmamızda Graves Hastalıęında egzoftalmus gōrūlme sıklıęı %

31,5 dir. Literatürlerde Graves Hastalarının ortalama % 20-50 graves oftalmopatisi olduğu belirtilmektedir. Burch HB ve ark. (77) yaptığı çalışmada bu oran % 40; Bartley GB ve ark. (78) yaptığı çalışmada % 62 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızdaki sonucun literatüre göre düşük çıkmasının sebebi net olmamakla beraber genetik farklılıklar, iyot alımı ve diğer bağımsız değişkenlerin etkisi olduğu düşünülebilir.

Bilindiği üzere Graves tanısında TSH, sT3, sT4, anti Tg, anti TPO ve TRAb kullanılmaktadır. Literatüre baktığımızda ayırıcı tanıda özellikle TRAb testi önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada TRAb testinin Graves tanısında % 98 spesifite ve % 99 sensitivite gösterdiği belirtilmektedir (79). Başka bir çalışmada TRAb testinin spesifitesi % 99,6 sensitivitesi % 98,8 olarak belirtilmiştir (80). Graves Hastalığı tanısında TRAb pozitifliği oranı, yapılan bir çalışmada % 88,2 (81); bir diğer çalışmada % 80 (82) olarak bildirilmiştir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada ise yine TRAb testinin spesifik olduğu vurgulanmış, Graves’li hastalarda tirotoksikoz derecesi ile TRAb değeri arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir (83). Tiroid antikörlerinin Graves Hastalığı tanısındaki yerine bakıldığında; yapılan bir araştırmada Graves Hastalığı tanılı hastalarda anti TPO % 74 oranında pozitif saptandığı (84), yine başka bir araştırmaya göre anti Tg pozitifliğinin % 53 oranında saptandığı göze çarpmaktadır (81). Çalışmamızda Graves Hastalarında TRAb pozitifliği oranı % 75,3; anti TPO pozitifliği oranı %71,2 ve anti Tg pozitifliği oranı %49,3 saptanmıştır.

Çalışmamızda tirotoksikoz tanılı hastalarda karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirdik. ALT-AST bakılan 195 hastanın 11 tanesinde ( %5,6) ALT değerinin normalin üzerinde olduğunu, 13 tanesinde (% 6,7) AST değerinin normalden yüksek saptandığını belirledik. Literatürde çeşitli serilerde anormal karaciğer fonksiyon testleri % 15-76 oranında verilmektedir (85,86).

195 hastanın 36 tanesinde (% 18,5) anemi tespit ettik. Literatüre baktığımızda hipertiroidili hastalarda eritrosit kitlesinin arttığı ancak çeşitli metabolik nedenlerden ötürü eritrosit yaşam ömrünün kısaldığı dolayısıyla Hb ve hematokrit değerinde düşme görüldüğü belirtilmektedir (87). Omar S ve ark. (88) yaptığı bir çalışmada hastaların % 40,9’unda anemi olduğu; sT4 değeri ile eritrosit sayısı ve Hb değeri arasında güçlü ilişki olduğu ve tedavi ile anemide düzelme görüldüğü rapor edilmiştir. Hamsch K ve ark. (89)

yaptığı araştırmada ise hastaların % 38'inde normokrom normositer anemi tespit edildiği vurgulanmıştır.

Tirotoksikoz tanılı 195 hastanın kayıtları incelendiğinde hastaların 182 tanesinin (%93,7) medikal tedavi, 16 tanesinin (%8,3) cerrahi tedavi, 26 tanesinin (% 13,3) RAİ tedavisi aldığı belirlendi. Bu sonuçlardan hastaların çok büyük bir kısmında medikal tedavinin başlangıç tedavisi olduğu sonucuna vardık. Yayınlarda metimazolun ilk tercih olmak üzere medikal tedavinin başlangıç tedavisi olması gerektiği tarzda ifadeler olduğunu saptadık (90).

Cerrahi tedavi sonrası hipotiroidizm görülme sıklığı RAİ sonrası hipotiroidi görülme sıklığından daha fazladır. Çalışmamızda cerrahi ve RAİ tedavisi sonrası hipotiroidizm sonuçlarını değerlendirdik. Cerrahi tedavi sonrası hipotiroidizm görülme oranı % 75; RAİ tedavisi sonrası % 53,8 olarak belirlendi. Yaptığımız korelasyonda cerrahi tedavi ile postoperatif hipotiroidizm arasında anlamlı ilişki saptanırken ( $r=0,96$ ;  $P<0,001$ ); RAİ tedavisi ile tedavi sonrası hipotiroidizm arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $r=0,96$ ;  $P=0,552$ ).

Böylece cerrahi tedavi alan hastaların çoğunda hipotiroidizm görüldüğü; RAİ tedavisi alan hastaların bir kısmında hipotiroidizm görüldüğü sonucuna vardık. Literatüre baktığımızda Türkiye'de yapılan bir çalışmada RAİ sonrası 1 yıl içinde hipotiroidizm gelişme oranı % 16,9 olarak verilmekte (91), başka bir çalışmada 10 yıl içinde hipotiroidizm gelişme oranı % 50 civarında olduğu belirtilmektedir (92). Bir diğer kaynakta ise 1 yıl sonunda bu oran % 67,9 olarak verilmektedir (93). Cerrahi sonrası hipotiroidizm oranı ise bir çalışmada 25 yıl içinde % 50 olarak verilmiştir (94). Görüldüğü üzere çalışmamız dahil farklı kaynaklarda farklı oranlar verilmektedir. Bu farklılığın sebebinin RAİ için verilen tedavi dozu ve tedavi sonrası takip süresi; cerrahi tedavi için ise yapılan operasyonun şekli ve yine takip süresi olabileceğini düşündük.

## 6. SONUÇLAR

1. Tirotoksikoz tanısı alan hastalar etyolojiye göre sınıflandırıldığında TMNG 100, toksik nodüler guatr 14, graves hastalığı 73, subakut granülamatoz tiroidit 4, hashimoto hastalığı 2, subakut lenfositik tiroidit 2 hastada mevcuttu.
2. Genel yaş ortalamalarına göre Graves daha genç, toksik nodül ve TMNG daha yaşlılarda görülmektedir. Graves Hastalığında TMNG ve TNG a göre yaş ortalaması anlamlı olarak düşüktü( $P<0,001$ ).
3. Tirotoksikoz vakaları fizik inceleme sonuçlarına göre değerlendirildiğinde en çok guatr, hipertansiyon, taşikardi ve egzoftalmi saptandı. En sık görülen şikayetler sırasıyla çarpıntı, kilo kaybı, terleme, ellerde titreme, sinirlilik, uykusuzluk, saç dökülmesi ve ishaldi.
4. MCV değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı( $P<0,001$ ). TMNG'da MCV değerleri daha yüksek saptandı.
5. MCH değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı( $P=0,02$ ). ). TMNG'da MCH değerleri daha yüksek saptandı.
6. ALT değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı( $P<0,001$ ). Graves Hastalığı'nda ALT değerleri daha yüksek saptandı.
7. AST değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı( $P=0,018$ ). Graves Hastalığı'nda AST değerleri daha yüksek saptandı.
8. LDL değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı( $P=0,013$ ). Graves Hastalığı'nda LDL değerleri daha düşük saptandı.

9. Albumin değerleri incelendiğinde TMNG ve Graves hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı( $P=0,028$ ). TMNG'da albumin değerleri daha düşük saptandı.
10. Anti TPO düzeyleri TSH, sT3, sT4 düzeyleri karşılaştırıldığında Anti TPO ile sT3 ve sT4 arasında istatistiksel olarak ilişki mevcuttu( $P<0,001$ ).
11. Anti TPO -TRAb arasında ilişki mevcuttu( $P<0,02$ ). 90 hastada anti TPO ve TRAb beraber bakılmıştı. Anti TPO normal hastalarda yüksek TRAb düzeyi %40 hastada yüksekken, anti TPO değeri yüksek olan hastalarda TRAb değeri %74,5 hastada yüksekti.
12. Anti Tg düzeyleri TSH, sT3, sT4, TRAb değeri karşılaştırıldığında anti Tg ile sT3 ve sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı( $P<0,001$ ).
13. TRAb ile TSH arasında negatif yönde düşük-orta düzeyde ilişki mevcuttu( $r:-0,283$   $P=0,07$ ) sT3-TRAb arasında pozitif yönde ilişki mevcuttu( $r:0,418$   $P<0,01$ ). sT4-TRAb arasında pozitif yönde ilişki mevcuttu( $r:0,332$ ,  $P<0,001$ ).
14. Graves, TMNG ve nodüler guatr hastaları TSH yönünden incelendiğinde karşılaştırmalar sonucunda TSH ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Aradaki anlamlı farkın Graves Hastalığındaki TSH düşüklüğünden kaynaklandığı saptandı( $P<0,001$ ).
15. Graves, TMNG ve nodüler guatr hastaları sT3 ve sT4 yönünden incelendiğinde karşılaştırmalar sonucunda sT3 ve sT4 ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Aradaki anlamlı farkın Graves Hastalığındaki sT3 ve sT4 yüksekliğinden kaynaklandığı saptandı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kendall-Taylor, P. (1995) Investigation of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42, 309-313.
2. Brent, G.A. (2008) Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 358, 2594- 2605.
3. Gardner GD, Dolores S. (çeviri: M. Arslan ) Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. 8. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009. s.209-48
4. Goldman L, Ausiello D. (çeviri: S. Ünal) Cecil Medicine(Türkçe) 23. baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011. s.1698-703
5. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med*, 2002; 29(Suppl 2): 425-8.
6. Kologlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel.1.Baskı: s. 139- 158, 1996
7. www.thyroidmanager.org Georg-Hennemann MD., Theo-Visser PhD.Cellular uptake of thyroid hormones. *The Thyroid and Its Diseases*. 2005
8. Jameson JL, Weetman AP: Disorders of the Thyroid Gland; in Jameson.J.L. (ed): *Harrison's Endocrinology* . McGraw-Hill, 2006 pp 71-111.
9. Altun BU, Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. s.39-60.
10. Şemin İ. Tiroid bezi. İçinde: *Ganong Tıbbi Fizyoloji*, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, (Çeviri). *Review of Medical Physiology*, Ganong, W.F. 19. Baskı, Ankara, Barış Kitapevi, 1999: 335



11. Balkancı ZD. Tiroidin metabolik hormonları. İçinde: *Tıbbi fizyoloji*, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, (Çeviri editörleri). Guyton& Hall TextBook of Medical Physiology. Guyton AC, Hall JE. 11. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007: 931
12. Tezcan BK. Tiroid Bezi Hastalıkları ve Diş Hekimliğine Etkisi. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Bitirme Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi, 2010
13. Guyton AC Hall J E. Medikal Physiology (9 nd ed). W B Saunders Philadelphia 1996 pp 944-954.
14. Funahashi T, Comuzzie A.E. Sonnenberg G.:The Genetic Basic of Plazma Variation in Adiponectin a Global Endophenotype for Obesity and The Metabolic Syndrome. J.Clin. Endoc. Met. 2001 86:4321-4345.29
15. Halleux C, Takahashi M., Delporte, M., Detry.R., Funahashi, T., Matsuzawa, Y, Section of Adiponectin and Regulation of Apml Gene Expression in Human Visseral Adipose Tissue. Biochemical and Biophysical Research Communiations. 2001 288;1102-1107.
16. Jackson, J, Tirotopin Releasing Hormone N. Engl. J. Med, 1982 306:145-155
17. 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.
18. 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.
19. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 6. baskı Feryal Matbaacılık, Ankara 1993, ss 2626-2663.
20. John Bullock, Joseph Boyle, Michael Wang. NMS physiology (2nd ed). William an Wilkins, Baltimore 1991 pp 396-400.

21. Ganong WF. Medikal Physiology (16) Appleton and Lange San Fransisko 1993, ss 344- 361.
22. McDuogall IR. Hyperthyroidism. Thyroid disease in clinical practice. London: Chapman-Hall, 1992; 82–162.
23. McDuogall IR. Hyperthyroidism. Thyroid disease in clinical practice. London: Chapman-Hall, 1992; 82–162.
24. Biberoglu S. Sekonder Osteoporoz. Editör: Gökçe Kutsal Y, Osteoporoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005: 61-80.
25. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Çalışma Grubu, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2014. 4. Baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar, 2014; 21.
26. Üçkaya G. Tiroid Bezi ve Tiroid Hormonları (Fizyoloji). Özata M.(editör). Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011. s. 115,144.
27. Baloch Z, Caryon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003;13(1): 3–126.
28. Dabon-Almirante CL, Surks M. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27(1):25–35.
29. Pimental L, Hansen K. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. J Emerg Med 2005;28:201–9.
30. Ladenson P. Diagnosis of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner's and Ingbar's the thyroid. 9th edition. Philadelphia: Lipincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 660–4.
31. Caplan RH, Pagliara AS, Wickis G. Thyroxine toxicosis: a common variant of hyperthyroidism. JAMA 1980;244:1934–8.

32. Amino N, Yabu Y, Miyai K, et al. Serum ratio of triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentrations in Graves' disease and destruction-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:113–6.
33. Yanagisawa T, Sato K, Takano K. Rapid differential diagnosis of Graves' disease and painless thyroiditis using T3/T4 ratio, TSH, and total alkaline phosphatase activity. *Endocr J* 2005;52(1):29–36.
34. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):90–7.
35. Quadbeck B, Hoermann R, Hahn S, et al. Binding, stimulating and blocking TSH receptor antibodies to the thyrotropin receptor as predictors of relapse of Graves' disease after withdrawal of antithyroid treatment. *Horm Metab Res* 2005;37:745–50.
36. Schott M, Minich WB, Willenberg HS, et al. Relevance of TSH receptor stimulating and blocking autoantibody measurement for the prediction of relapse in Graves' disease. *Horm Metab Res* 2005;37:741–4.
37. Burman KD, Monchik JM, Earll JM, et al. Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1976;84:668–71.
38. Sarlis NJ, Gourgiotis L. Thyroid emergencies. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4: 129–36.
39. Britto JM, Fenton AJ, Nicholson GC, et al. Osteoclasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 1994;134:169–76.
40. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. *Williams Textbook of Endocrinology* 10th edition. PR Larsen et al (eds). WB Saunders, Philadelphia. 2003;374-422.
41. Intenzo CM, dePapp AE. Scintigraphic manifestations of thyrotoxicosis. *Radiographics* 2003;23(4):857–69.

42. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Sep;36(3):617-56
43. Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*, Fifth ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2005
44. Mustafa demir. *Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları*. İstanbul. 2011
45. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli L, Manetti L, Tanda ML, Gasperi M, Martino E 1999 Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow Doppler sonography. *Eur J Endocrinol* 140:452–456.
46. Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Baskal N, Erdoğan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid*. 2007 Mar;17(3):223-8.
47. Caruso G, Attard M, Caronia A, Lagalla R 2000 Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases. *Eur J Radiol* 36:5–10.
48. Özata M, Yöner A. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. Birinci baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık 2006: 123-156.
49. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501–509
50. Jameson JL WA, *Tiroid bezi hastalıkları*. 15. ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, ed. F.A. Braunwald E, Kasper DL. 2004: Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw- Hill Companies. 2061-2069.
51. Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L, et al. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2270–4.

52. Tonacchera M, VanSande J, Cetani F, et al. Functional characteristics of three new germline mutations of the thyrotropin receptor gene causing autosomal dominant toxic thyroid hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:547-54.
53. Larsen PR, Davies TF, et al. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al, editors. *Williams' textbook of endocrinology*. 10th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002. P. 374-421.
54. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further development in our understanding. *Endocr Rev* 15: 788-830,1994.
55. Del Prete GF, Vercelli D, Tiri A. In vivo activated cytotoxic T Cell in thyroid infiltrate of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 65: 140-147, 1986.
56. Koloğlu S, Erdoğan G. *Tiroid. Alagöl MF. Tirotoksikoz. Erdoğan G(editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2005. s.159, 230-8*
57. Nayak, B. & Hodak, S.P. (2007) Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36, 617-656, v.
58. Lazarus, J.H. (2005) Thyroid disease in pregnancy and childhood. *Minerva Endocrinol* 30, 71-87.
59. Stagnaro-Green, A. (2004) Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18, 303-316.
60. Slatosky, J., Shipton, B. & Wahba, H. (2000) Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 61, 1047-1052, 1054.
61. Bogazzi, F., Bartalena, L. & Martino, E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 2529-2535.
62. Tsang, W. & Houlden, R.L. (2009) Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol* 25, 421-424.

63. Gruters, A. (1999) Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107 Suppl 5, S172-174.
64. Papi, G., Carapezzi, C. & Corsello, S.M. (2002) [The management of thyrotoxicosis: a schematic approach]. *Minerva Endocrinol* 27, 119-126.
65. Hedberg, C.W., Fishbein, D.B., Janssen, R.S., Meyers, B., McMillen, J.M., MacDonald, K.L., White, K.E., Huss, L.J., Hurwitz, E.S., Farhie, J.R. & et al. (1987) An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. *N Engl J Med* 316, 993-998.
66. Burman KD. Hyperthyroidism. Becker KL ( Ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3 th ed. Philedelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2001. p. 417.
67. Hershman, J.M., Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004. 18(2): p.249- 65.
68. Laurberg P, Bulow PI, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake aff ects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 2001; 11: 457–69
69. Koloğlu S, Koloğlu B. Doğu Karadeniz bōlgesi guatr endemisinde tabii guatrojenlerin rolü üzerinde inceleme. *Ank Üni Tıp Fak Mecm* 1968; 420-441.
70. Erdoğan MF, Kamel N. Türkiye'nin Değişik Coğrafi Bōlgelerinden Gelen Hastalarda Ötiroid Guatr Etiyolojisinde İyot Eksikliğinin Önemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* [serial online] 1996, 16(5):364-9. Erişim 23.03.2013, <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/turkiye-klinikleri-tip-bilimleri-dergisi/1300-0292/issue/1996/16/5-0//tr-index.html>.
71. Urgancıoğlu I, Hatemi H. Türkiye'de Endemik Guatr. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fak. Nükleer Tıp ABD Yayın No.14, Emek Matbaacılık; 1989.

72. Kocak M<sup>1</sup>, Erem C, Deger O, Topbas M, Ersoz HO, Can E. Current prevalence of goiter determined by ultrasonography and associated risk factors in a formerly iodine-deficient area of Turkey.
73. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination A Guide For Programme Managers. 2007.
74. Köksal G, Gökmen H. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2000.
75. Baysal A. Beslenme. 9. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2002
76. Gallagher ML. The Nutrients and Their Metabolism. İçinde Mahan LK, EscottStump Sylvia, editors. Krause's Food Nutrition Therapy. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. s 39-143.
77. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14(6):747-93.
78. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(3):284-90.
79. Paunkovic N, Paunkovic J. The diagnostic criteria of graves disease and especially the thyrotropin reseptör antibody, our own experience. *Hell J. Nucl Med.* 2007; 10(2):89-94.
80. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1):90-7.
81. Zingrillo M, D'Aloiso L, Ghiggi MR, Di Cerbo A, Chiodini I, Torlontano M et al. Hypoecogenicity after methimazole Withdrawal in Graves' disease: a useful index for predicting recurrence? *Clin Endocrinol* 1996; 45(2):201-6.

82. Gauna A, Segura G, Sartorio G, Soto R, Segal-Eiras A. Immunological aspects of Graves's disease patients in different clinical stages. *J Endocrinol Invest* 1989; .12(10):671-7.
83. Myint KS, Andappa GS, MacFarlane I, Gurnell M, Wood D, Chatterjee K et al. Use of thyroid hormone receptor antibody (TRAB) in Graves' Disease. *Endocrine Abstracts* 2007; 13:81.
84. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid Peroxidase Autoantibodies in Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(3):661-9.
85. Fong TL, McHutchison JG, Reynolds TB. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. A case series analysis. *J Clin Gastroenterol.* 1992; 14(3):240-4.
86. Huang MJ, Li KL, Wei JS, Wu SS, Fan KD, Liaw YF. Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow-up study. *Am J Gastroenterol.*1994; 89(7):1071-6.
87. Ford H.C, Carter J.M. The haematology of hyperthyroidism: abnormalities of erythrocytes, leucocytes, thrombocytes and haemostasis. *Postgrad Med J* 1988; 64(756):735-42.
88. Omar S, Hadj Taeib S, Kanoun F, Hammami MB, Kamoun S, Ben Romdhane N et al. Erythrocyte abnormalities in thyroid dysfunction. *Tunis Med.* 2010; 88(11):783-8.
89. Hamsch K, Fischer H, Langpeter D, Müller P. Hyperthyroidism and anemia. 1981; 36(6):203-8.
90. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet.* 2012; 379(9821):1155-66.
91. Dökmetaş HS, Erselcan T, Yüksel İ, Ataseven H, Doğan D, Koyuncu A ve ark. Hipertiroidizmi Olan Hastalarımızda Radyoaktif İyot Tedavisinin Sonuçları. *Cerrahpaşa Üniv. Tıp Fak Derg* 2001; 23(3):121-5.



92. Farrar JJ, Toft AD. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin Endocrinol* 1991; 35(3):207-12.
93. Ghadban WK, Zirie MA, Al-Khateeb DA, Jayyousi AA, Mobayedh HM, El-Aloosy AS. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Saudi Med J* 2003; 24(4):347-51.
94. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330(24):1731-8.

