



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT GELİŞEN HİPOTİROİDİDE
KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu EREN CENGİZ

KAYSERİ – 2016



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT GELİŞEN HİPOTİROİDİDE
KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu EREN CENGİZ

Danışman

Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI

KAYSERİ – 2016

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç hastalıkları Anabilim Dal'ında tezimin hazırlanmasında destek ve katkılarını esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Kürşad Ünlühızarıcı ve uzmanlık eğitimimi borçlu olduğum tüm hocalarıma,

Tezimin oluşumunda katkıları olan Prof. Dr. Nazan Dolu'ya, Doç. Dr. Ferhan Elmalı'ya,

Tüm eğitim hayatımda olduğü gibi, uzmanlık eğitimim boyunca da sonsuz destekleriyle yanımda olan aileme,

Her zaman yanımda olan değerli eşim Celil Barlas Cengiz'e ve mutluluk ve umut kaynağım sevgili kızım Feyza Nur Cengiz'e,

Teşekkür Ederim...

Burcu Eren Cengiz

Kayseri – 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TİROİD BEZİ.....	3
2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi	3
2.1.2. Tiroid Bezinin Histolojisi	4
2.1.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi	4
2.2. HİPOTİROİDİ	7
2.2.1. Tanım ve Etyoloji.....	7
2.2.2. Klinik Özellikler	8
2.2.3. Hipotiroidide Tanı ve Laboratuvar Bulguları	9
2.3. TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU	10
2.3.1. Papiller Tiroid Karsinomunda Klinik	12
2.3.2. Tiroid Papiller Karsinomunda Cerrahi Tedavi.....	13
2.3.3. Tiroid Kanserinde TNM Sınıflaması ve Evreleme.....	15
2.3.4. Tiroid Kanserinde Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi	16
2.3.5. Radyoaktif İyot Tedavisi	17
2.3.6. TSH Süpresyon Tedavisi ve Uzun Dönemde Takip.....	18
2.4. KOGNİTİF (BİLİŞSEL) FONKSİYONLAR.....	21
2.4.1. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi.....	21
2.4.2. Uyarılmış Potansiyeller	22
2.4.3. Uyarılmış Potansiyeller İçin Uyaran Modalitesi ve Uyaran Tipleri.....	23

2.4.4. Olaya İlişkin Uyarılmış Potansiyeller (P300)	24
2.4.5. P300'ü Etkileyen Durumlar	25
2.4.6. P300'ün Klinik Kullanımı.....	25
3. MATERİYAL METOD	28
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	28
3.1.1. Çalışma Planı	29
3.2. YÖNTEM	29
3.2.1. Uyarılma Potansiyel Kayıtları.....	29
3.2.2. Deney Yöntemi	31
3.2.3. Elektrofizyolojik Kayıtlar	32
3.2.4. Standart Oddball Uyarı Paradigması	32
3.2.5. Analiz.....	32
3.2.6. Biyokimyasal Testler	33
3.3. GEREÇ	34
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. UYARILMA POTANSİYEL KAYITLARI.....	37
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	47
7. KAYNAKLAR	48
ONAY.....	58

AKUT GELİŞEN HİPOTİROİDİDE KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş-Amaç: Tiroid papiller kanseri nedeni ile tiroidektomi yapılan ve tiroksin tedavisi alan hastalara uzun dönem takiplerinde iyot 131 (I^{131}) taraması ve tiroglobulin ölçümü yapılır. Taramadan önce tiroid hormon tedavisi (ortalama 25-30 gün) kesilir. Bu dönemde hastalar akut hipotiroidiye girer ve yaşam kaliteleri olumsuz yönde etkilenir. Kognitif fonksiyon bozukluğu dikkat, bellek, lisan, öğrenme, muhakeme, problem çözme ve karar verme işlemlerinde bozulmanın bütünüdür. Kronik hipotiroidi vakalarında (ki bunların çoğunun ne zamandır hipotiroidide oldukları bilinmez) kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu daha önce gösterilmiştir. Ancak akut gelişen hipotiroidide kognitif fonksiyonlar ile ilgili bilgi yoktur ve araştırmamız bu boşluğu dolduracak bir klinik çalışma olacaktır.

Hastalar ve Metod: Çalışmaya 23 tiroid papiller karsinom hastası ve 15 gönüllü katıldı. Tiroid kanseri nedeniyle opere edilen ve tiroid replasman tedavisi aldıkları dönem ötiroid hasta grubu ve I^{131} taraması öncesi ilacın kesilmesinden sonraki dönem ise hipotiroid hasta grubu olarak adlandırıldı. Sağlıklı gönüllüler de kontrol grubunu oluşturdu. Katılımcıların hepsine rutin biyokimyasal tetkikler yapıldı ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD'da bulunan MP150 sistemi ve bu sisteme uyumlu EEG amplifikatörleri ile, saçlı derinin frontal(Fz), santral(Cz), parietal(Pz), oksipital(Oz), F1, F2, P3, P4 bölgelerine 10-20 sistemine göre yerleştirilen Ag/AgCl elektrodlar vasıtasıyla uyarılma potansiyel kayıtları alındı.

Bulgular: Hastaların hipotiroid döneminde ötiroid dönemine göre pariyetal bölgede, kontrol grubuna göre ise frontal bölge hariç diğer bölgelerde P300 dalgasının latans değerleri uzamış olarak saptandı. Ötiroid dönemde ise kontrol grubuna göre frontal bölge haricinde diğer bölgelerde P300 dalgasının latans değerleri uzamış olarak saptandı. Hastaların hipotiroid döneminde ötiroid dönemine ve kontrol grubuna göre P300 dalgasının genlik değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Ötiroid dönemde ise kontrol grubuna göre oksipital bölgede standart uyaranlara karşı meydana gelen P300 dalgasının genlik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; ötiroid dönemde

genlik değeri kısa bulundu, diğer bölgelerde ve uyaranlarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Tiroid hormon tedavisinin kesilmesi ile akut hipotiroidiye giren diferansiye tiroid karsinomlu (DTK) hastalarda P300 latansında uzama saptanmıştır. P300 latansı psikomotor performans hızının fizyolojik anlamıdır. P300'n dikkat, beklenti ve uyarının önemi ile ilişkili kognitif işlevleri yansıttığı düşünüldüğünde, bu bulguyu akut hipotiroidide kognitif bozuklukların elektrofizyolojik yorumu olarak değerlendirebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Akut hipotiroidi, kognitif fonksiyon, P300 testi.



ASSESSMENT OF COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE HYPOTHYROIDISM

ABSTRACT

Aim: I¹³¹ scanning and thyroglobulin measurement is fundamental during the follow-up in patients with papillary thyroid carcinoma (PTC). Thyroid hormones are withdrawn for approximately 25-30 days before I¹³¹ scanning. During this period, acute hypothyroidism evolves and the quality of life is negatively affected. Cognitive dysfunction encompasses the deterioration of attention, memory, speaking, learning, reasoning, problem solving and decision making process. The presence of cognitive dysfunction in chronic hypothyroidism was established previously. However, there is no any data regarding the effects of acute hypothyroidism on cognitive functions.

Patients and Methods: 23 patients with PTC and 15 healthy volunteers were involved in the study. Patients were grouped as “euthyroid patient group” while on L-thyroxine treatment and “hypothyroid patient group” after thyroid hormone withdrawal. All the participants had routine biochemical evaluation and the EEG amplifiers computable with MP150 system, the Ag/AgCl electrodes placed in scalp frontal (Fz), central (Cz), parietal (Pz), occipital (Oz), F1, F2, P3, P4 the action potential were recorded at Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Physiology.

Results: It has been found that in hypothyroid patient group, P300 latency was significantly prolonged at zones other than parietal and frontal, compared to euthyroid patient group and healthy volunteers, respectively. In euthyroid patient group, P300 latency was prolonged in zones other than frontal in comparison to healthy volunteers. There were no significant difference in terms of P300 amplitudes in hypothyroid patient group in comparison to euthyroid patient group and healthy subjects. In euthyroid patient group, there were no significant difference regarding P300 amplitudes at zones other than occipital, in comparison to healthy volunteers.

Conclusion: P300 latency is significantly prolonged in patients with acute hypothyroidism due to thyroid hormone withdrawal. P300 latency is a physiological measure of psychomotor performance. In accordance to the role of P300 on attention,

expectations and importance of stimulus, we can consider those results as derangement of cognitive functions in acute hypothyroidism.

Key Words: Acute hypothyroidism, Cognitive function, P300 test



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hipotiroidi nedenleri	8
Tablo 2.	Tiroid kanserinde TNM sınıflaması	15
Tablo 3.	Tiroid kanserinin evrelendirilmesi	16
Tablo 4.	Tiroid Kanserinde cerrahi sonrası risk değerlendirilmesi	16
Tablo 5.	Kontrol ve ötiroid (hasta) gruplarında tiroid hormon değerleri ve karşılaştırılması.	36
Tablo 6.	Kontrol ve hipotiroid (hasta) gruplarında tiroid hormon değerleri ve karşılaştırılması.	36
Tablo 7.	Ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında tiroid hormon değerleri ve karşılaştırılması.	36
Tablo 8.	Ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında P300 dalgasının latans değerleri (ms) ve karşılaştırılması.	37
Tablo 9.	Ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında P300 dalgasının genlik değerleri (μ V) ve karşılaştırılması.	38
Tablo 10.	Ötiroid (hasta) ve kontrol gruplarında P300 dalgasının latans değerleri (ms) ve karşılaştırılması.	38
Tablo 11.	Ötiroid (hasta) ve kontrol gruplarında P300 dalgasının genlik değerleri (μ V) ve karşılaştırılması.	39
Tablo 12.	Kontrol ve hipotiroid (hasta) gruplarında P300 dalgasının latans değerleri (ms) ve karşılaştırılması.	40
Tablo 13.	Kontrol ve hipotiroid (hasta) gruplarında P300 dalgasının genlik değerleri (μ V) ve karşılaştırılması.	40

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Şekil 1.	10/20 sistemine göre elektrot yerleşim bölgeleri (Elektrodlar Fz, Cz, Pz, Oz, F1, F2, P3, P4 bölgelerine yerleştirilecektir)	31
Şekil 2.	Elektrot bölgelerinin yerleşimi	31
Şekil 3.	Analiz sonucunda elde edilen dalgaların görünümü	33
Şekil 4.	Fz,Cz,Pz ve Oz bölgelerinde ötiroid hasta, hipotiroid hasta ve kontrol grubunun P300 dalgasının latans (ms) değerlerinin karşılaştırılması.	41
Şekil 5.	Fz,Cz,Pz ve Oz bölgelerinde ötiroid hasta, hipotiroid hasta ve kontrol grubunun P300 dalgasının genlik değerlerinin (μ V) karşılaştırılması.	41
Resim 1.	Uyarılma Potansiyelleri Kayıt Sistemi	30
Resim 2.	EEG amplifikatörleri	30

KISALTMALAR

Ag/AgCl	: Gümüş/Gümüş klorür
ALP	: Alkale Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti-Tg	: Tiroglobulin Antikoru
Anti-TPO	: Anti Tiroid Peroksidaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATA	: American Thyroid Association
BAEP	: Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Blood Urea Nitrogen
Cl⁻	: Klor
cm	: Santimetre
DIT	: Diiyodotirozin
DTK	: Diferansiye Tiroid Karsinomu
EEG	: Elektroensefalografi, Elektroensefalogram
EP	: Evoked Potential
ERP	: Event Related Potentials
ETA	: European Thyroid Association
gr	: gram
Hz	: Hertz
I¹³¹	: İyot 131
İUP	: İşitsel Uyarılma Potansiyeller
L	: Litre
MIT	: Monoiyodotirozin

mg	: Miligram
ml	: Mililitre
ms	: milisaniye
mm	: Milimetre
ng	: Nanogram
nmol	: Nanomol
N1	: 94-110 milisn arasındaki maksimum negatiflik
N2	: 208-271 milisn arasındaki maksimum negatiflik
OİP	: Olay ilişkili Endojen Potansiyeller
P2	: 150-191 milisn arasındaki maksimum pozitiflik
P3-P300	: 279-338 milisn arasındaki maksimum pozitiflik
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PTK	: Papiller Tiroid Karsinomu
rT3	: reverse triiyodotironin
RAI	: Radyoaktif İyot
rhTSH	: Recombinant Human Thyrotropin
SEP	: Duyusal Uyarılmı_ Potansiyel
SSS	: Santral Sinir Sistemi
UP	: Uyarılma Potansiyeli
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
SEP	: Somatosensoriyal Uyarılma Potansiyeller
TBG	: Tiroksin Binding Globulin
sT₃	: Serbest T ₃
sT₄	: Serbest T ₄
T₃	: Triiyodotironin

T₄	: Tiroksin
Tg	: Tiroglobulin
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TRH	: Tirotropin Uyarıcı Hormon
TVT	: Tüm Vücut Tarama Testi
USG	: Ultrasonografi
VEP	: Görsel Uyarılma Potansiyeller
µV	: mikrovolt
µg	: Mikrogram
µIU	: Mikroişternasyonel ünite

1. GİRİŞ

Hipotiroidizm tiroid hormonları eksikliğine bağılı olarak ortaya çıkan klinik bir durumdur, metabolik olayların genel yavaşlamasına yol açar. Hipotiroidizmin yetişkin dönemde başlaması metabolizmada genel bir yavaşlamaya, kalp hızında yavaşlamaya, oksijen tüketiminde azalmaya, özellikle ciltte ve kasta intraselüler boşlukta glikozaminoglikanların depolanmasına, en ciddi formunda mikşödem tablosuna yol açar (1).

Hipotiroidili hastalar unutkanlık, hafıza bozukluğu, mental yavaşlama, depresyon, parestezi (bazen karpal tünel sendromu gibi sinir kompresyonu ile ilişkili), ataksi ve işitme azlığından yakınabilir. Tendon reflekslerinde yavaşlama ya da relaksasyon gecikmesi gözlenir (2).

Her yaşta, düşük tiroid fonksiyonları bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkiye sahip olduğu bulunmuştur, çünkü hipotiroidi nörotransmisyon, bellek ve diğere yüksek beyin fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli olan yeterli enerjinin (glukoz) taşınmasını önler. Beyine düşük glukoz alımı ise kognitif bozukluklar ile ilişkilidir (3).

Hipotiroidi dikkat ve konsantrasyon, bellek, algısal fonksiyon, dil kusurları, yürütücü işlevler, entellektüel gelişme, yer ve zaman dezoryantasyonu, otonomi kaybı, duygusal duyarsızlaşma ve diğere zihinsel bozukluklar gibi önemli bilişsel kayıplarla ilişkilidir (4). Hipotiroidizm demansı olmayan yetişkinlerde öğrenme, kelime akıcılığı, görsel ve uzaysal yetenek, bazı yönleri ile dikkat, görsel tarama ve motor hız bozuklukları ile ilişkilidir (5).

Uzun latanslı uyarılmış potansiyeller, beyin sapının üstünden üretilen bir dizi pozitif ve negatif dalgadan oluşur. Negatif (N) ya da pozitif (P) dalgalar dalga formundaki yerine göre sıralanarak isimlendirilir. Örneğin ortalama 300 ms civarında görülen pozitif dalga P300 olarak adlandırılır (6). Bilişsel işlevler uyarılmış potansiyellerin P300 dalgası ile tespit edilebilir (7). P300 ilk kullanıma girdiği günden itibaren bilişsel fonksiyonlarla ilgili nöral işlemlenin bir göstergesi olarak psikofizyolojik araştırmalarda yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. P300 dalgasının latansının, uyarı tanımlama ve sınıflandırmada geçen süreyi, P300 amplitüdünün ise karar verme keskinliğini yansıttığı düşünülmektedir (6). Çok sayıda klinik çalışma işitsel, görsel, koku veya somatosensoryal uyarılar tarafından ortaya çıkarılan bu uyarılmış potansiyel komponentini çok güçlü bir şekilde desteklemektedir. Bu uyarılmış potansiyel komponenti bilişsel işlevin göstergesi olarak klinik açıdan faydalı olabileceğini düşündürmektedir (8).

Çalışmamızda hipotiroidide kognitif fonksiyonlardaki bozulma işitsel uyarılmış potansiyel (İUP) kayıtları, MP150 sistemi (Biopac, ABD) ve bu sisteme uyumlu 8 adet EEG amplifikatörleri ile alınan kayıtlardan aldığımız 24 parametre ile değerlendirildi.

Hipotiroidi vakalarında P300 latansında uzama olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ancak akut gelişen, diğer bir ifade ile kısa sürede gelişen hipotiroidide de benzer bir değişiklik olup olmadığı bilinmemektedir. Akut gelişen hipotiroidi tablosu, tiroid kanseri nedeni ile I^{131} taraması yapılacak vakalarda tiroid hormonunun kesilmesi ile meydana gelir. Bu nedenle bu çalışmada, tiroid hormon tedavisi kesilen hastalarda ilaç kesilmeden ötiroid dönemde ve aynı bireylerde ilaç kesildikten sonra akut hipotiroidi döneminde kognitif fonksiyonlarda bozulma olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılacaktır. Bu konuda literatürde herhangi bir bilgi mevcut değildir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TİROİD BEZİ

2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid vücuttaki en büyük endokrin organdır. Sağ lobu sol loba göre belirgin olarak daha büyük olmak üzere yaklaşık 20 gr ağırlığındadır. Her iki lateral lob tiroid kıkırdağının anterioruna yapışık olarak durur ve birbirlerine krikoid kıkırdağın altında yerleşmiş olan küçük bir isthmus ile bağlıdırlar. Lobların süperiorunda incelmış bir kutup bölgesi vardır, inferiorunda ise kalınlığı yaklaşık 2 cm, uzunluğu 4-5 cm ve genişliği 2-3 cm olan daha yuvarlak bir taban kısmı mevcuttur (9).

Tiroid bezi genelde 1. ve 4. trakeal halkalar arasında yerleşim gösterir. Sağ ve sol loblar trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır. Tiroid bezi yüzeyelden derine doğru; deri, süperfisiyal fasya, derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları tarafından örtülüdür. Arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. Bezin kanlanması süperior ve inferior tiroid arterleri ile olur. Süperior tiroidal arter, eksternal karotis arterden çıkar ve aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst polüne girer. Tiroidin üst polü düzeyinde ön ve arka dallara ayrılır. İnférieur tiroidal arter genellikle trunkus thyroservikalisten, nadiren subklavian arterden köken alır. Karotis arterinin ve juguler venin arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroide girer. Arcus aortadan çıkan ve inferiordan tiroide giren beşinci bir arter (thyroidea ima) nadir olarak bulunur (9).

Tiroid bezinin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroidal venlere dökülür. Üst ve orta venler internal juguler vene; alt venler ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur. Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İnnervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar. Rekürren laringeal sinirler larinksin intrensek kaslarını innerve ederler. Tiroidektomi esnasında zedelendiğinde aynı tarafta vokal kord paralizisi meydana gelir (9).

2.1.2. Tiroid Bezinin Histolojisi

Işık mikroskopu ile bakıldığında, tiroid bezini değişik büyüklükteki folliküllerden oluştuğu görülür. Folliküllerin içinde hematoxilen-eozin ile boyamada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında bir madde vardır. Folliküllerin çapı ortalama 200 mikrondur. Follikül duvarı tek sıra tiroid follikül epitel hücrelerinden oluşur. Epitelyum hücrelerinin boyu tiroidin stimülasyonuna göre değişir; aktif iken kolumnar şekle girerler, inaktif iken düzdürler. Follikül hücreleri tiroglobülin sentezlerler. Tiroglobülin, follikül hücresi yüzeyindeki mikrovilluslar aracılığıyla follikül boşluğuna verilir. Tiroid bezinde follikül hücrelerinden başka bir hücre grubu daha vardır. Bunlara parafolliküler hücreler ya da C hücreleri denilir. Kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinin korunmasına yardımcı olurlar (1,10).

2.1.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

İnsan vücudunda iyot içeren ve fizyolojik önemi olan moleküller sadece tiroid hormonlarıdır. Tiroid hormonlarının sentezi, vücuda giren iyot miktarının yeterli olması, tiroid bezi içindeki iyot metabolizmasının normal olması, iyot için reseptör bir protein olan tiroglobülinin yeterli sentezi gibi faktörlere bağlıdır. Yeterli miktarda hormon sekresyonu için ise sentezin normal olması yanı sıra tiroglobülinin aktif hormon salınımını sağlamak üzere hidrolize uğraması gerekir. Normal koşullarda iyot vücuda yiyecekler ve içilen su ile girer. Ancak günümüzde çeşitli ilaçlar, vitaminler, antiseptik ajanlar, radyolojik tanı amacıyla kullanılan maddeler ve yiyeceklere konulan katkı maddeleriyle de önemli miktarda iyot alınabilmektedir (1,10).

İyot, gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde absorbe olur ve ekstrasellüler sıvıya geçer. Az miktarda iyot tükürük bezleri ve gastrointestinal bezler tarafından alınır da lümene salgılanır, geri emilir ve tekrar ekstrasellüler sıvıya dahil olur. İyodun ekstrasellüler sıvıdan uzaklaştırılması esas olarak tiroid bezi ve böbrekler aracılığıyla olur ve iki organ arasında plazmadaki iyot için yarışma vardır. Glomerülden süzülen iyodun önemli bir kısmı pasif olarak reabsorbe olur, glomerul filtrasyon hızı değişikliklerinde iyodun renal klirensinde değişir, bu olaylar plazmadaki humoral faktörlerden etkilenmez. Yani böbrek iyot metabolizmasına pasif bir şekilde katılır, homeostazda aktif bir rol oynamaz. Vücuttaki iyot dengesini aktif şekilde düzenleyen tiroid bezidir (10).

Tiroidden T3 ve T4 sekresyonu anterior hipofizden salgılanan TSH'nın kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feed-back) ve salınımı ise hipotalamustan salgılanan TRH'nın kontrolü altındadır. Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu çeşitli aşamalardan geçerek gerçekleşir. İlk aşamada tiroid hücreleri iyodu plazmadan aktif transport yoluyla alırlar. Bu olayda tiroid hücre membranında bulunan, Na/I symporter denilen bir protein görev yapar. Tiroid bezi içine giren iyot, oksidasyona uğrar ve folikül hücresince sentezlenen glikoprotein yapısında bir molekül olan tiroglobülinin tirozil rezidülerine bağlanır. İyodun oksidasyonunda tiroid peroksidaz enzimi görev yapar. Bu şekilde oluşan iyodotirozin molekülleri (monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT)) hormonal yönden aktif değildir. Daha sonraki aşamada iyodotirozin molekülleri, yine tiroid peroksidaz aracılığıyla oksidatif olarak "coupling'e" uğrarlar ve hormonal yönden aktif olan iodotironinleri oluştururlar. Bunların başlıcaları T3 ve T4'tür. Bundan sonraki aşamalarda aktif hormonların kana salınımı gerçekleşir. Bunun için tiroglobülin proteazlar vasıtasıyla hidrolize uğrar ve açığa çıkan T3 ve T4 kana verilir. Tiroid hormonlarının sentezi sırasında oluşan MIT ve DIT'deki iyot, intratiroidal deiodinazlar tarafından ayrılır ve daha sonra tekrar tiroid hormon sentezinde kullanılır. Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3'ün % 20'si tiroid bezinde üretilir. T3'ün büyük kısmı ise karaciğer, böbrek gibi dokularda 5'-deiodinaz enzimi aracılığıyla T4'ün deiodinasyonu sonucu ortaya çıkar. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan afinitesi T4'ten 4-10 kat daha fazladır ve tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3'ün hücrel etkileri sonucu oluşur. Tiroid

hormonlarının sentezi ve sekresyonu sırasındaki reaksiyonlar çeşitli ajanlarca inhibe edilir. Perklorat ve tiyosiyanat iyodun aktif transportunu inhibe ederler. Tioüre ve merkaptimidazol türevleri olan yaygın kullanılan antitiroid ajanlar iyodun organifikasyonunu ve iyodotirozinlerin aktif tiroid hormonlarını oluşturmak üzere birleşmesini inhibe ederler. İyot, yüksek dozlarda ve akut olarak verildiğinde, organik bağlanma ve “coupling” reaksiyonlarını geçici olarak bloke eder. Bu olaya “wolff-chaikoff” etkisi denilir. Yüksek dozda iyot tiroid hormon sekresyonunu da bloke edebilir. Lityum da sekresyonu inhibe edebilen bir maddedir. Tiroid bezinin günlük tiroid hormon sekresyon miktarı yaklaşık 100 nmol T4, 5nmol T3 ve 5nmol’den az miktarda da metabolik olarak inaktif olan reverse T3 (rT3)’ ten oluşur. Reverse T3 de T3 gibi, T4’ ün deiodinasyonu ile ortaya çıkar. Deiodinasyon reaksiyonlarında rol oynayan enzimler üç tanedir. Tip 1 5’-deiodinaz en yaygın olanıdır ve büyük ölçüde böbrek ve karaciğerde, daha az oranda da iskelet ve kalp kasları ve diğer dokularda bulunur. Plazmadaki T3’ ün oluşumunu sağlar, propiltiourasil tarafından inhibe edilir, ancak metimazolden etkilenmez. İnhibisyonu sonucunda T4’ün T3’e dönüşümü azalır. Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda ve bazı ilaçların kullanımında tip 1 5’-deiodinaz enzimi inhibe olabilir. İntrauterin dönem, gıda alımında yetersizlik, karaciğer hastalıkları, ağır sistemik hastalıklar, selenyum eksikliği, propiltiourasil, glukokortikoidler, propranolol, iyotlu kontrast ajanlar ve amiodaron kullanımında bu inhibisyon sonucu T4’ün T3’e dönüşümü azalabilir. Propiltiorasil, amiodaron ve ipodat intraselüler ortamdaki T4’ün T3’e dönüşümünü de bloke ederler, diğerleri ise sadece serum düzeylerini etkilerler. Tip 2 5’-deiodinaz büyük oranda beyin ve hipofizde bulunur. Propiltiourasil dirençli, fakat dolaşımdaki T4’e çok duyarlıdır. En önemli fonksiyonu santral sinir sisteminde intraselüler ortamdaki T3 düzeyini sabit tutmaktır. Serum T4 düzeyi yükselince tip 2 5’-deiodinaz düzeyi düşer ve bu şekilde beyin hücreleri fazla miktarda T3’e maruz kalmazlar. Tip 3 5’-deiodinaz plasentada ve santral sinir sistemindeki glial hücrelerde bulunur. T4’ü rT3, T3’ü de 3,3’-diiodotironin (3-3’ T2)’e dönüştürerek inaktive eder. Fetusu ve beyin dokusunu tiroid hormon fazlalığından korur (10).

T4 ve T3 dolaşıma salındıktan sonra üç tane plazma proteinine bağlanarak taşınabilirler: TBG, transtiretin (tiroksin bağlayıcı prealbümin) ve albümindir. Tiroid hormonlarına afinitesi en fazla olan taşıyıcı protein TBG’dir, ancak bağlama kapasitesi düşüktür.

Albüminin ise tiroid hormonlarına afinitesi oldukça düşüktür, buna karşılık bağlama kapasitesi en fazla olanıdır. Proteine bağlı olan tiroid hormonlarının inaktif olduğu kabul edilmektedir. Tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak biyolojik aktivite oluşumunu sağlayan serbest hormon fraksiyonudur. Normal koşullarda T4'ün % 0.03'ü ve T3'ün % 0.5'i serbesttir. Tiroid hormon transport proteinlerinin yapı ve üretimindeki değişiklikler kalıtsal ya da sonradan edinilmiş nedenlere bağlı olarak oluşabilirler. Bunların sonucunda proteine bağlı olan T4 ve T3 miktarları değişirse de genellikle serbest hormon düzeyleri değişmeden kalır ve hastanın metabolik durumu normaldir. Bununla birlikte transport proteinlerindeki değişiklikler serum total tiroid hormon konsantrasyonlarını etkileyerek tanı güçlüğüne ve uygun olmayan tedavilerin verilmesine yol açabilir. Gebelik, östrojen kullanımı, infeksiyöz ya da kronik aktif hepatitler TBG düzeyinde artışa yol açarlar, androjen ve yüksek dozda glukokortikoid kullanımı, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalıkları ve ağır sistemik hastalıklarda TBG düzeyinde azalma olabilir. Ayrıca nadiren kalıtsal olarak da TBG düzeyi yüksek ya da düşük olabilir. Bunların sonucunda serum total hormon düzeylerinde artma ya da azalma görülebilir. Ancak serbest hormon düzeyleri genellikle normaldir (10,11).

2.2. HİPOTİROİDİ

2.2.1. Tanım ve Etyoloji

Hipotiroidi, kanda dolaşan tiroid hormon düzeylerinin azalması sonucu ortaya çıkan ve vücutta hemen hemen tüm organ-sistem fonksiyonlarını etkileyebilen klinik tabloya verilen isimdir. Klinik bulgularının nonspesifik olması nedeniyle hipotiroidinin kesin tanısı laboratuvar testlerine dayanmaktadır. Yüksek serum TSH düzeyi ile birlikte düşük sT4 düzeylerinin olması tanıyı koydurur. Toplumlara göre görülme sıklığı değişmekle birlikte ortalama % 0,1-2 civarındadır (12,13). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 5-8 kat daha fazladır. Hipotiroid olanların birçoğunda guatr vardır. Hipotiroidi, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının herhangi bir aşamasında meydana gelen defekt sonucu oluşabilir. Hipotiroidi nedenleri Tablo 1'de verilmiştir. Hipotiroidi vakalarının çoğunda primer hipotiroidizm vardır.

Tablo 1. Hipotiroidi nedenleri

Primer hipotiroidi Yetersiz miktarda tiroid dokusu Dokunun otoimmün hasarı Hashimato tiroiditi (atrofik ve guatröz form) Tiroid dokusunun iyatrojenik hasarı I-131 tedavisi Tiroidektomi External radyasyon Dokunun infiltratif hastalıklarla hasarı Amiloidoz, lenfoma, skleroderma Tiroid hormon biyosentezinde defektler Konjenital enzim defektleri TSH reseptöründe konjenital mutasyonlar İyot eksikliği İlaç ilişkili: tiyonamidler, lityum, sulfonamidler, interlökinler, tümör nekrozis faktör ve diğerleri
Sekonder hipotiroidizm Hipofizer Panhipopitüitarizm (ör; neoplazm, radyasyon, cerrahi, Sheehan sendromu) İzole TSH eksikliği
Tersiyer hipotiroidizm Hipotalamik Konjenital İnfeksiyon İnfiltrasyon (sarkoidoz, granülomlar)
Geçici hipotiroidizm Sessiz ve subakut tiroidit Tiroksinin kesilmesi
Tiroid hormonuna yaygın direnç

9 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır.

Primer hipotiroidizmde tiroid bezindeki bir probleme bağlı olarak T3 ve T4 sekresyonu azalmıştır ve buna sekonder TSH artışı vardır. 2 tipi vardır: aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi. En sık primer hipotiroidi nedeni ise kronik otoimmün tiroidittir. Sekonder hipotiroidide TSH eksikliği varken, tersiyer hipotiroidide TRH eksikliği vardır (14).

2.2.2. Klinik Özellikler

Hipotiroidinin semptomları arasında yorgunluk, letarji, kilo artışı, soğuk intoleransı, konstipasyon, ses kısıklığı, güçsüzlük, kuru cilt, eklem ağrıları, depresyon, menstrüel düzensizlik, mental yeteneklerde azalma, saç dökülmesi sayılabilir. Kız çocuklarında

erken puberte, menoraji, amenore ve galaktore görülebilmektedir. Etkilenen hastalarda girişkenlik ve sosyalleşmede azalma ile birlikte depresif duygudurum gelişebilmektedir. Kognitif defisitler hafızada hafif bozulmalardan deliryum, demans, nöbetler ve komaya kadar değişmektedir (9).

Boyun muayenesinde tiroid bezi palpe edilemeyebilir veya guatr saptanabilir. Kardiyovasküler muayenede kalp sesleri derinden duyulabilir, bradikardi, hipotansiyon veya hipertansiyon saptanabilir. Ekstremitte muayenesinde glikozaminoglikan depolanmasına bağlı olarak gode bırakmayan diffüz ödem saptanabilir. Nörolojik muayenede yavaş, dizartrik konuşma, derin tendon reflekslerinde diffüz yavaşlama tespit edilebilir (14,15).

Tiroid hormon yetersizliğinde, hipotiroidinin ağırlığına göre entellektüel fonksiyonlarda yavaşlama görülür. Hareketlere başlamada ve anlama kabiliyetinde güçlük, unutkanlık, uyuşukluk hali ile birlikte uyuklama bulunabilir. Bu nedenle söz konusu durum yaşlı hastalarda senil demans ile karıştırılabilir. Paranoid ve depresif tipte psikiyatrik bozukluklar da siktir. Özellikle miksödem komasında epileptik nöbetlerin görülebildiği bildirilmiştir. Karanlığa adaptasyondan sorumlu pigment sentezindeki yetersizlik nedeniyle gece körlüğü görülebilir. Sekizinci kranial sinirin miksödemi ve seröz otit iletim tipte işitme kaybına neden olabilir. Bu tip işitme kaybı, iyodun organifikasyon defekti ile karakterize Pendred sendromunda görülebilir ancak işitme kaybı hipotiroidiye bağlı değildir (16). Hipotiroidizmde nedeni tam açıklığa kavuşmamış genel bir vazokonstriksiyon vardır. Bu durum sistemik vasküler rezistansın artmasına ve düşük kardiyak debi ile (hipovolemi olmasına karşın) diyastolik hipertansiyona yol açar (17). Hipotiroidizmde, solunum sistemi de etkilenir. En sık görülen semptom efor dispnesidir. Miksödem komasında gelişen karbondioksit (CO₂) retansiyonu ise ender görülen ciddi bir komplikasyondur (18). Kapiller fragilitede artış, trombosit adezyonunda bozulma, faktör VIII ve IX düzeylerinde azalma, kanama diyatezindeki artışın başlıca nedenleridir (19).

2.2.3. Hipotiroidide Tanı ve Laboratuvar Bulguları

TSH konsantrasyonu primer hipotiroidizmde artar. TSH artarken, klinik hipotiroidizm varlığını göstermek için serbest T4 düzeyi de bakılmalıdır. Fakat TSH tarama testi olarak T4'ten üstündür. Serbest T3 düzeyleri hastaların %25'inde normaldir. Bu

nedenle T3 ölçümü gerekmemektedir. Primer hipotiroidizmde TSH düzeyi yüksek, serbest T4 konsantrasyonu düşüktür. Subklinik hipotiroidizmde TSH yüksekken, serbest T4 konsantrasyonu normaldir. Santral hipotiroidizm düşük serbest T4 konsantrasyonu ve yükselmemiş TSH düzeyleri ile karakterizedir (12,13,20).

Santral (hipofizer ya da hipotalamik) hipotiroidizmde TSH düzeyleri ise normalin altında tespit edilir. TRH stimülasyon testi yapıldığında TSH yanıtının olmaması sekonder hipotiroidizmin göstergesidir. Hipotiroidizme eşlik eden diğer laboratuvar bulguları da yükselmiş kolesterol, trigliserit, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz ve aspartat transaminaz düzeyleridir. Anti-TPO gibi antitiroid antikorlarının varlığı Hashimoto hastalığı tanısını destekler ve hipotiroidi gelişimi için risk faktörüdür. Bu hastalarda hipotiroidizm erken fazında sT4 normal aralığın alt sınırında, TSH sınırda yüksek ve sT3 normal düzeylerdedir. Bu durum subklinik hipotiroidizm olarak tanımlanır ve bu grup hastaların çoğunda zamanla sT4 düzeyi düşerken TSH düzeyide belirgin artar ve aşikâr hipotiroidizm gelişir (9,14).

Tiroid hormonuna karşı direnç genellikle otozomal dominant kalıtılan nadir bir hastalıktır. Bu triiyodotironin (T3) nükleer reseptörün beta formunda mutasyona neden olur. Anormal reseptörler T3 için azalmış aktiviteye sahiptir, hücreler içindeki fizyolojik olarak aktif hormon, aynı zamanda, normal reseptörlerin etkisini inhibe edebilir (21). Bu hastalarda tesadüfen tespit edilen karakteristik bulgu yüksek serum tiroksin (T4) ve Triiyodotironin (T3) konsantrasyonları, normal veya yüksek serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonudur (22,23).

2.3. TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU

Diyette iyotun bulunduğu gelişmiş ülkelerde, papiller tiroid karsinomu malign epitelyal tiroid kanserlerinin %80-85'ini oluşturmaktadır. Papiller tiroid karsinomunun makroskopik görünümü subkapsüler beyaz skardan, 5-6 cm'in üzerinde tiroid dışı dokularada invaze olan geniş tümörlere kadar değişmektedir. Kistik değişiklikler, kalsifikasyon ve ossifikasyon bu tümörlerde tanımlanmıştır (24).

Papiller tiroid karsinomu klinik özellikleri ve prognozları açısından birbirinden farklı varyantlara sahiptir. Papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık %60'ını klasik tip, geri kalan %40'ını varyant formları oluşturur.

Papiller mikrokarsinoma: apı 10 milimetreden küçük olan papiller tiroid karsinomu mikrokarsinom olarak adlandırılmaktadır. Lenfatik metastaz yapma eğilimi olduğu için bu tümörler de diğer papiller karsinom tipleri gibi uygun cerrahiden sonra genellikle radyoaktif I-131 ile tedavi gerekebilir. Prognozu iyidir (25).

Enkapsüle tip: Papiller tiroid karsinomlarının büyük kısmı kapsülsüz olmakla birlikte yaklaşık %10 oranında görülen bu alt tipte tümörü saran iyi sınırlı fibröz bir kapsül mevcuttur. Bu alt tip papiller tiroid karsinomunun klasik çekirdek özelliklerini taşır ve iyi seyirlidir (25).

Foliküler varyant: Papiller karsinomun histolojik alt tiplerinden olan foliküler varyant, tüm papiller kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturan belki de en yaygın varyant formudur (26). Prognoz klasik tipteki gibi iyidir. Geçmişte, papillanın neredeyse hiç olmamasından dolayı bu tümörler yanlış bir şekilde foliküler adenom ya da kanser olarak adlandırılırdı. Sadece ince iğne aspirasyon biyopsisine dayanarak da benzer bir hata yapılabilir. Bununla birlikte sitolojik olarak, sık görülen papiller kanserlerin de tipik özelliklerini gösterirler, bunlar arasında, hipodens kromatin ile geniş üst üste binen çekirdekler, nükleer psödoinklüzyonlar ve nükleer oluklar yer alır, pek çoğu aynı zamanda psammoma cisimciklerini de içerir. Bununla birlikte, bu tümörleri olan hastalarda genel rekürrens ve sağkalım oranları klasik papiller kanseri olan hastalarda görülen oranlara benzerdir (26,27).

Uzun hücreli varyant (tall cell varyant): Papiller kanserin uzun hücre varyant formu klasik papiller kanserden daha agresif bir tümördür (28,29). Bu tümörler papiller kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Bu hücrelerin yüksekliği enlerinin iki katı uzunluktadır. Eozinofilik sitoplazması olan tümör hücreleri ile karakterizedirler. Primer tümörler genellikle geniş olurlar, sıklıkla invazivdirler ve pek çok hastada tanı sırasında lokal ya da uzak metastazlara rastlanır. Pek çok hasta nüks / relaps gösterir ve yaygın klasik papiller kanseri olan hastalarla kıyaslandığında beş yıllık mortalite oranı daha yüksektir (28).

Diğer varyantlar : Klasik papiller kanserle olan histolojik farklılıklara dayanarak papiller kanserin diğer bazı varyantları da tanımlanmış ancak tümör hücre çekirdeklerinin özelliklerinden dolayı papiller kanserler olarak kabul edilmişlerdir. İnsüler varyant, histolojik olarak genellikle fibröz bantlar ile ayrılan solid tümör

yuvaları ile karakterizedir ancak tümör hücrelerinin çekirdekleri klasik papiller kanserlerin çekirdekleri ile aynı özelliklere sahiptir. Klasik papiller kansere orana çok agresif seyir gösterir. Kolumnar varyant, palizadik çekirdekleri olan uzun hücrelerden oluşur. Papiller kanserlerin %1'inden azını oluşturmaktadır. Çok agresif seyirlidir. Hürthle hücreli ya da oksifilik varyant, Hürthle hücreli karsinomların sellüler özelliklerine sahiptir ancak hücreleri papiller formasyonda dizilmiştir. Tanı anında lenf bezi metastazı nadir olmasına rağmen takipte rekürens oranları oldukça yüksektir ve agresif seyirlidir (30).

Solid ya da trabeküler varyant oldukça nadir görülür. Çok benign seyretmeleri adenom yönünde sınıflandırılmalarını düşündürürken RET/PTC gen reanjmanları göstermeleri nedeniyle papiller kanser varyantı olarak sınıflandırılmaktadırlar (31). Berrak hücreli varyantın tiroide metastaz yapmış berrak hücreli böbrek ya da kolon kanserlerinden ayırt edilmesi gerekir. Diffüz sklerozan varyant nadir görülür. Çocuk ve genç erişkinlerde görülen bu varyant formun neredeyse tamamında lenf bezi metastazı vardır. Tümör yoğun skleroz, bol psammom cisimcikleri ve skuamöz metaplazi alanları içerir. Erken lenf bezi ve pulmoner metastaz yapma eğilimi gösterir (32).

2.3.1. Papiller Tiroid Karsinomunda Klinik

Tiroid nodülleri sıktır fakat sadece 20 de 1 oranında tiroid kanseri içerir. Amaç selektif cerrahi uygulamak için kanseröz lezyonların belirlenmesidir. Hastanın öyküsünde spesifik özellikler ile semptom ve bulguları kanser varlığına işaret edebilir ancak kesin değildirler. Tiroid kanseri çocuklarda ve 60 yaş üzerindeki hastalarda gelişen nodüllerde özellikle erkeklerde daha sıktır. Hızlı ve ağrısız büyüyen tek, sert kıvamlı nodülün kanseröz lezyon olma ihtimali fazladır. Çocuklukta baş ve boyun bölgesine radyoterapi almış olmak, ailede tiroid kanseri öyküsü olması, Gardner sendromu ve MEN 2 sendromlarının hepsi güçlü risk faktörleridir. Palpasyonda etraf dokuya yapışık, tek ve sert nodül saptanması ve hareketi kısıtlı lateral lenf nodlarının belirlenmesi kanser yayılımına işaret edebilir. Laboratuvar testleri tiroid kanseri tanısında çok az önerilir. Tiroid nodülü olan hastaların çoğunda tiroid hormon düzeyleri normaldir. Tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyonu ve materyalin sitopatolog tarafından değerlendirilmesi en yüksek tanısal verimliliği sağlar. Uygulanması kolay bir işlemdir ve nadiren tiroid nodülünün içine kanama sayılmazsa ciddi risk yoktur (9,25).

2.3.2. Tiroid Papiller Karsinomunda Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı tümör dokusunun tamamını çıkarmaktır. Tiroid glandının tamamı ile birlikte tutulan lenf nodları da çıkarılmalıdır. Malignite kuşkusu olmadan opere edilip lobektomi uygulanmış kişilerde düşük riskli (unifokal, kötü prognoza işaret eden histolojik alt grup tanısı olmayan, metastazı olmayan, baş-boyuna yönelik radyoterapi öyküsü olmayan, intratiroidal ve <1 cm boyutlu papiller tiroid kanseri) olanlarda tamamlayıcı tiroidektomiye gerek yoktur. Kuşkulu bir nodül için lobektomi uygulanan ve histopatolojik değerlendirmede folliküler tiroid kanseri tespit edilen hastalarda, tamamlayıcı tiroidektomi önerilir. Subtotal tiroidektomi uygulanan hastalarda, büyük tümör kitlesi (> 10 mm), multifokal tümör, tiroid dışı yayılım, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, baş-boyuna yönelik radyoterapi anamnezi, olumsuz prognoza işaret eden histolojik alt gruplar söz konusu ise tamamlayıcı tiroidektomi, gereken vakalarda lenf nodu disseksiyonu yapılmalıdır. Cerrahi sırasında santral ya da lateral boyun kompartmanlarında operasyon öncesi kanıtlanmış metastatik tutulum varlığında, kompartmanlara yönelik, terapötik kompartman disseksiyon önerilmektedir. Preoperatif gösterilebilir metastatik lenf ganglionu yoksa T3-T4 tümörlerde, profilaktik santral (6. seviye) kompartman disseksiyon önerilmektedir. Fakat profilaktik santral disseksiyon yaklaşımı hala tartışmalıdır. Tiroid kanseri cerrahisinde, metastatik lenf ganglionlarını tek tek çıkarmak değil, fonksiyonel kompartman disseksiyon yapmak, seçilecek cerrahi yaklaşım olmalıdır (33).

Differansiye (papiller ve folliküler) tiroid kanseri için primer tedavi cerrahidir. İlk operasyonda tiroid dokusunun ne kadarının alınması gerektiği üzerine önemli fikir ayrılıkları vardır ve optimal operasyonun seçimine yönelik rehber olacak prospektif randomize klinik çalışmalar mevcut değildir. Giderek artan miktarda bulgu papiller ve folliküler tiroid kanseri olan pek çok hastaya total (ya da totale yakın) tiroidektomi yapılmasının en iyisi olacağını göstermektedir. Santral ve lateral boyunun preoperatif ultrasonografisi, hastaların neredeyse %20-30'unda anormal lenf nodlarını belirler (34). Ultrason bulguları hastaların neredeyse %20'sinde planlanan cerrahi prosedürünü değiştirebilir (35). Ancak üstte yerleşen tiroid bezi yeterli görüşü engellediği için, ultrasonografi ile santral boyundaki tutulan lenf nodlarının %50'si gözden kaçabilir (36). Ultrasonografi tiroid bezi ve servikal lenf nodlarının değerlendirmesinde tercih

edilen modaliteyken, hızlı büyüme, çevre yapılara fiksasyon ya da majör boyun yapılarına invazyon bulgusu gösteren lokal olarak invazif tümörlerin yeterli şekilde evrelendirilmesi için manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), laringoskopi ve endoskopi gibi alternatif görüntüleme tekniklerine ihtiyaç olabilir. İyot içeren kontrastlı görüntüleme yöntemleri, lokal olarak agresif vakalarda doğru cerrahi sonrası gerekli olabilecek radyoyot uygulamasının gecikmesine neden olur (37,38,39).

Diferansiye tiroid kanserine yönelik iki potansiyel cerrahi yaklaşım vardır. Total (ya da totale yakın) tiroidektomi ve unilateral lobektomi ile birlikte istmusektomidir. Üçüncü bir seçenek olan subtotal tiroidektomi yetersiz bir prosedürdür ve tavsiye edilmez. Total tiroidektomi; rekürren laringeal sinir, superior laringeal sinir ve paratiroid bezlere vasküler kaynak korunurken tüm tiroid dokusunun alınmasını içerir. Totale yakın tiroidektomi de benzerdir ancak tiroid tümörüne kontralateral lobun posterior tiroid kapsülünün korunması açısından daha konservatif bir tutum izlenir. Bu iki prosedür arasındaki fark aslında anlamlıdır çünkü total tiroidektomiden sonra radyoyot görüntüleme yapılması gereken pek çok hastada, rezidüel normal tiroid dokusuyla uyumlu tiroid yatağı uptake'i vardır (37,38,39).

Bu multifokal lezyonların bazılarının, intratiroidal lenfatikler yoluyla metastazı temsil etmesine rağmen bir çalışmada multifokal tümörlerin en az yarısının bağımsız kaynaklarının olabileceği ortaya konmuştur. İpsilateral lobta multifokalite, bir çalışmada kontralateral tümörü predikte eden tek değişken olarak bulunmuştur (40,41).

Tiroid dokusunun mümkün olduğunca rezeksiyonu tiroid yatağı kalıntılarının radyoyot ablasyonu ve metastatik hastalığın tedavisini kolaylaştırır. Bir tümör belirteci olarak serum tiroglobulin (Tg) ölçümlerinin spesifitesi neredeyse tüm normal tiroid dokusunun alınmasıyla mümkün olur. Takip sırasında yapılan ultrasonografi, hem klinisyen hem hasta açısından kaygı yaratan kalan kontralateral lobta spesifik olmayan anormallikleri genellikle belirler. Ancak ultrasonografi ile tespit edilen anormalliklerin sadece küçük bir bölümünün tiroid kanseri olduğu kanıtlanırsa da genellikle ek cerrahiye gerektirir. Unilateral lobektomi ile birlikte istmusektomi sırasında, cerrah kontralateral boyuna girmeden tüm bir lobu ve istmusu alır. Tiroid dokusunun birkaç gramının posterior kapsül boyunca bilateral korunduğu subtotal tiroidektomi ise tiroid kanseri olan

hastalarda yetersiz bir prosedürdür. Sonradan cerrahi gerekirse daha yüksek bir komplikasyon oranı ile ilişkilidir ve dolayısıyla tavsiye edilmez (42,43,44).

Yapılan retrospektif çalışmalar rekürrens ve ölüm riskinin, primer tümörleri 10 mm ya da üzeri olan hastalarda total tiroidektomi ile azaldığını ortaya koymuştur (45). Total tiroidektomi ile totale yakın tiroidektomi arasında klinik olarak önemli farklılık olup olmadığı henüz belirsizdir. Primer tümörün çapı 1.0 cm ya da üzerindeyse, ekstratiroidal tümör yayılımı ya da metastaz varsa total tiroidektomi tercih edilir. Baş ve boyuna radyasyon maruziyeti öyküsü olan tiroid kanserli tüm hastalarda da tümör boyutuna bakılmaksızın total tiroidektomi yapılmalıdır (46). Deneyimli bir tiroid cerrahı yoksa ve hastayı başka yere sevk etmek mümkün değilse, biraz daha konservatif olan totale yakın tiroidektomi uygulanabilir. Tümör çapı 1.0 cm'in altındaysa ve bezin bir lobuyla sınırlıysa unilateral lobektomi ve istmusektomi düşünülebilir çünkü bu hasta alt grubunda 30 yıllık sağkalım oranı %100'e yakındır (43,47).

2.3.3. Tiroid Kanserinde TNM Sınıflaması ve Evreleme

Tiroid kanserlerinde sınıflama ve evreleme tablo 2 ve 3'te sunulmuştur.

Tablo 2. Tiroid kanserinde TNM sınıflaması

Primer Tümör (T)	
T₁	< 2 cm (tiroide sınırlı)
T₂	> 2 cm < 4 cm (tiroide sınırlı)
T₃	> 4 cm (tiroide sınırlı veya tiroid dışına minimal yayılım)
T_{4a}	Tiroid kapsülü dışına, larinks, trakea, özofagusu uzanım
T_{4b}	Prevertebral fasya, karotis, mediastene uzanım
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
N_x	Lenf nodu metastazı bilinmiyor
N₀	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N_{1a}	Seviye VI'e metastaz
N_{1b}	Unilateral, bilateral, kontralateral servikal veya mediastinal lenf nodu metastazı
Uzak Yayılım (M)	
M₀	Uzak metastaz yok
M₁	Uzak metastaz var

33 no'lu kaynaktan alınmıştır.

Tablo 3. Tiroid kanserinin evrelendirilmesi

EVRE	YAŞ	TNM
Evre 1 Evre 2	< 45 yaş (yıl)	T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₀ T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁
Evre 1 Evre 2 Evre 3 Evre 4a Evre 4b Evre 4c	>45 yaş (yıl)	T ₁ N ₀ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀ T ₃ N ₀ M ₀ T ₁ N _{1a} M ₀ T ₂ N _{1a} M ₀ T ₃ N _{1a} M ₀ T ₄ N ₀ M ₀ T _{4a} N _{1a} M ₀ T ₁ N _{1b} M ₀ T ₂ N _{1b} M ₀ T ₃ N _{1b} M ₀ T _{4a} N _{1b} M ₀ T _{4b} N _{1ab} M ₀ T ₁₋₄ N _{1ab} M ₁

33 no'lu kaynaktan alınmıştır.

2.3.4. Tiroid Kanserinde Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi

Tiroid kanserinde cerrahi sonrası risk değerlendirilmesi prognozu öngörme yanında, cerrahi sonrasındaki radyoaktif iyot tedavisine karar vermede de yol göstericidir (Tablo 4).

Tablo 4. Tiroid Kanserinde cerrahi sonrası risk değerlendirilmesi

Düşük riskli : <ul style="list-style-type: none">• Lokal veya uzak metastaz olmaması• Tüm makroskopik tümörün rezeke edilmiş olması• Lökorejyonel dokularda tümör invazyonu olmaması• Tümörde agresif histolojinin (örneğin tall hücre, insular, kolumnar hücre) olmaması• Cerrahi sonrası ilk tüm vücut RAI taraması yapıldıysa tiroid yatağı dışında tutulumun olmaması• Vasküler invazyon olmaması• İntratiroidal yerleşimli enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinom• İntratiroidal yerleşimli papiller mikrokarsinom, unifokal veya multifokal, BRAF mutasyonu içermesi
Orta riskli: <ul style="list-style-type: none">• Peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyon olması• Servikal lenf nodlarında metastaz veya remnant tiroid ablasyonu sonrası I131 taramasında tiroid yatağı dışında tutulum olması• Agresif tümör histolojisi (örneğin tall hücre, insular, kolumnar hücre) veya vasküler invazyon olması• Multifokal papiller mikrokarsinom ETE ve BRAF mutasyonu içermesi
Yüksek riskli : <ul style="list-style-type: none">• Makroskopik tümör invazyonu olması• Tam olmayan tümör rezeksiyonu• Uzak metastaz veya ihtimalinin olması• Cerrahi sonrası uzak metastazı destekler şekilde tiroglobulin yüksekliği olması

48 nolu kaynaktan alınmıştır.

2.3.5. Radyoaktif İyot Tedavisi

Tedavi Öncesi Hazırlık: Cerrahi sonrasında kalıntı dokunun ablasyonu amaçlı, adjuvan tedavi (nüksü/mortaliteyi azaltmak için) ve tedavi amaçlı (süreğen hastalığı olanlarda) radyoaktif iyot tedavisi yapılır. Bu tedavi öncesinde hastanın TSH düzeyinin >30 mIU/L olması önerilmektedir. Bu durum total ya da totale yakın tiroidektomi yapılan hastalarda, endojen hipotiroidi ya da endojen hipotiroidinin riskli olduğu hastalarda rekombinant TSH (rhTSH) uyarısı ile sağlanabilir. Endojen hipotiroidi oluşturmak için farklı metodlar mevcuttur; levotiroksin tedavisinin 3-4 hafta kesilmesi, 2-4 hafta T3 kullanımı, ardından 2 hafta T3'ün kesilmesi uygulanmaktadır. Endojen hipotiroidinin riskli olduğu hastalarda rhTSH iki gün ardı ardına 0.9 mg rhTSH uygulanması, son enjeksiyondan 24 saat sonra tarama önerilmektedir. Rekombinant TSH ile hazırlanan hastalarda 72. saate uyarılmış Tg ölçülmelidir.

Endojen hipotiroidi ile hazırlanan hastalarda radyoaktif iyot tedavisi öncesinde TSH, Tg ve anti-Tg ölçülmelidir. Total ya da totale yakın tiroidektomi uygulananlarda, tiroid lojunda RAI tedavisi öncesi "uptake"nin $< \%5$ olması beklenir. Radyoaktif iyot tedavisinden 1-2 hafta önce düşük iyot içeren (<50 $\mu\text{g/gün}$) diyet uygulamasına geçilmelidir. Doğurgan yaştaki kadın hastalarda RAI tedavisi öncesinde β -hCG ölçümü ile beklenmedik gebelikler mutlaka dışlanmalıdır. Tedavi dozunda RAI tedavisi sonrasında, 5-8. günler arasında tüm vücut taraması (TVT) yapılmalıdır. Tüm vücut taraması özellikle tiroid lojunda "uptake"nin $\%2$ 'den küçük olduğu hastalarda, lenf ganglionu tutulumu ve uzak metastazların belirlenmesinde değerlidir. Bu durumda hastalığın kesin evresinin I131 tedavisinden sonraki TVT ile doğrulanacağı bilinmelidir. Levotiroksin, RAI tedavisinden 24 saat sonra, genellikle 2. ya da 3. gününden itibaren endojen hipotiroidi ile hazırlanan hastalarda başlanmalıdır. Remnant ablasyonu amacıyla önerilen doz 30-100 mCi' dir. Rezidüel tümör varlığında ise önerilen dozlar 100-200 mCi' dir. Genellikle lenf ganglionu metastazı varlığında 150 mCi, organ metastazı varlığında 200 mCi dozları seçilmektedir. Daha kötü prognoza sahip histolojik altgrupların varlığında ya da tiroid dışına invazyon/vasküler invazyon varlığında da > 100 mCi dozlar seçilebilir. Rezidüel hastalık varlığında, tümör kitlesini, tümörün iyot "uptake"ini, akciğer ve kemik iliğinde tutulacak dozu hesaba katacak şekilde dozimetri ile de etkili fakat güvenli maksimum dozlar hesaplanabilir.

Radyoaktif iyot tedavisine bağılı erken dönemde gelişebilecek komplikasyonlar; radyasyon tiroiditine ek olarak tat duyusunda değişiklik ya da kayıp, sialadenit, radyasyon hastalığına bağılı bulantı, kusma olarak özetlenebilir. Hidrasyon, RAI verilmesinden 24 saat sonra tükürük sekresyonunu artıran limon suyu, limonlu şeker kullanımı, konstipasyonun laksatif kullanımı ile engellenmesi, antiemetikler, hem semptomların gerilemesine hem de mesane, gonadlar, tükürük glandları ve kolonun maruz kaldığı radyoaktivite miktarının azalmasına yardımcıdırlar (33).

Multifokal 1 cm'den küçük tümörlerin uzun dönemde, unifokal tümörler ile kıyaslandığında metastaz, nüks ve mortaliteye olumsuz etkisi bilinmektedir. Fakat RAI tedavisi ile bu risklerin azaldığına dair yeterli veri yoktur. Bu durumda yeni kanıtlar elde edilene dek multifokal tiroid kanseri vakalarında RAI tedavisi için risk değerlendirmesi ayrıntılı yapılıp hastaya göre karar verilmelidir. Uzun dönemde nüks ve mortaliteye RAI etkisi belirli olmadığından RAI tedavisi kararı hasta ve hekime bırakılmalıdır. Seçilmiş vakalara RAI tedavisi verilmesi önerilir (33).

2.3.6. TSH Süpresyon Tedavisi ve Uzun Dönemde Takip

Erken Dönem: Cerrahi ve radyoaktif iyot sonrasında L-tiroksin dozu supresyon yapacak şekilde ayarlanmalıdır. Başlangıç tedavisi sonrasında levotiroksin dozunu ayarlama ilk yıl için hedef, TSH düzeyini $<0,1$ mIU/L tutmaktır. Bununla birlikte düşük riskli hastalarda TSH normalin alt sınırında da olabilir. Levotiroksin tedavisine başladıktan sonra TSH 3. ayda ölçülmeli, hedefe ulaşılammışa genellikle 25 µg/gün doz artışı ile 2-3 ay sonrasına yeni TSH ölçümü planlanmalıdır. Uygun doza ulaşıldıktan sonra TSH ölçümleri 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Süpresyon tedavisinde hedef değerler, T3 normal sınırlarda, serbest T4 normalin üst sınırında ya da hafifçe yüksek iken, TSH konsantrasyonunun $<0,1$ mIU/L bulunmasıdır. Başlangıç tedavisinden sonra aşağıda belirtildiği şekilde yapılan değerlendirme sonucu, remisyonda olduğu tespit edilen hastalarda, daha yüksek TSH düzeyleri hedef olarak seçilebilir. Başlangıç için önerilen TSH süpresyonunun amacı tümörde TSH artışına bağılı büyüme potansiyelini baskılamaktır. Farklılaşmış tiroid kanserinde serum Tg konsantrasyonu, tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Dolaşımda anti-Tg antikörlerinin varlığında ölçüm yöntemiyle etkileşim nedeniyle yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Cerrahi ya da cerrahi+RAI sonrasında total tiroid ablasyonu gerçekleştiğinde serum Tg

konsantrasyonlarının ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenir. TSH uyarısı altında Tg düzeylerinin ölçümünün duyarlılığı daha yüksektir. Takip sırasında TSH uyarısı altında ya da TSH baskılı iken Tg düzeylerinin ölçülebilir hale gelmesi nüks göstergesidir. Başlangıç tedavisi sonrasında serum Tg düzeyleri bir süre ölçülebilir halde kalabilir. O nedenle başlangıç tedavisinden 3 ay sonra ölçülmesi önerilmektedir. Başlangıçta anti-Tg antikoru pozitif olan hastalarda, takip sırasında tiroid dokusu ablasyonu ile antikor düzeylerinin azalması ve kaybolması beklenir. Süregelen anti-Tg antikor pozitifliği, devam eden hastalık ya da nüks işareti olarak yorumlanmalıdır. Anti-Tg antikoru pozitif olan hastalar, periodik olarak I131 TVT ve boyun USG ile değerlendirilmelidirler. Metastaz kuşkusunda FDG-PET, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Takip sırasında hastanın risk derecesine göre Tg düzeyleri, anti-Tg ile birlikte 6-12 ay aralıklarla ölçülmelidir. Takip sırasında endojen hipotiroidi ya da rekombinant TSH stimülasyonu ile başlangıç radyoaktif iyot tedavisinden sonra en erken 9. ayda, sıklıkla 9-12. aylarda 2-5 mCi ile gerçekleştirilen I131 TVT yapılır. Bu işlem sırasında TSH > 30 mIU/L iken ölçülen Tg konsantrasyonları (uyarılmış tg) tiroid ablasyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. TSH 30 mIU/L iken Tg düzeyleri ölçülebilir (>2 ng/mL) bulunan fakat I131 TVT'de tutulum tespit edilmeyen hastalar, daha ileri görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidirler. Bu yöntemler arasında FDG-PET, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme sayılabilir. Bahsedilen görüntüleme yöntemleri ile patolojik bulgu tespit edilmesi, tümörün iyot alımından sorumlu sodyum-iyodür simporter sentezini yapamadığı ya da lezyonun boyutlarının küçük olması ve lokalizasyonu nedeniyle I131 taramasının duyarlı olmadığı şeklinde yorumlanabilir. İleri görüntüleme yöntemleri ile de odak bulunmaması durumunda ampirik olarak yüksek dozda (100 mCi) RAI verilip, tedavi dozu sonrası taramada patolojik RAI tutulumu olup olmadığı değerlendirilebilir. Bu daha sonraki tedavi seçeneklerini belirlemesi açısından önemlidir. Yüksek dozda RAI sonrasında da tutulum olmayan hastaların, bundan sonra RAI tedavisinden yararlanmayacağı düşünülmelidir. Uyarılmış Tg düzeyleri 1-2 ng/mL arasında bulunan, fakat TVT da tutulum tespit edilmeyen, boyun USG normal sınırlarda olan hastaların Tg düzeyleri ile takip edilebileceği bildirilmektedir. Bu hastalarda takip sırasında uyarılmış ya da TSH baskılı iken ölçülen Tg düzeylerinde artış, aktif hastalık varlığına işaret eder. Primer RAI tedavisi sonrasında total ablasyonu tanımlamada, TSH stimülasyonu ile tiroglobulin

düzeylerinin tespit edilemeyecek kadar düşüklük (< 1 ng/mL), boyun USG'nin normal bulunması ve TVT de tutulum olmaması gereklidir. Başlangıç tedavisinden sonra 3-6. ayda, ardından yıllık boyun USG özellikle yüksek riskli hastaların takibinde gereklidir (33).

Diferansiye tiroid kanserinin uzun dönem takibi yıllık fizik muayene, levotiroksin tedavisi altında TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri ve boyun USG ile yapılır. Bu parametrelerde, lokal nüks ya da uzak metastaza işaret edecek değişikliklerin varlığında, ileri görüntüleme yöntemlerinin (131 TVT tekrarı, BT/MR, PET) verilerine göre cerrahi, RAI, radyoterapi gibi tedavi seçenekleri hastaya göre değerlendirilir. Yüksek riskli grupta olan fakat ilk tedaviden sonra 9-12 ay arasında yapılan 131 TVT ve bu sırada değerlendirilen uyarılmış (endojen hipotiroidi ile TSH >30 mIU/L iken ya da rekombinant TSH uyarısı ile) Tg düzeyine göre remisyonda olduğu kabul edilen hastalarda, supresyon tedavisinin 3-5 yıl süre ile sürdürülmesi önerilmektedir ("European Thyroid Association"-ETA önerisi). Düşük riskli grupta ise başlangıç tedavisinden sonra yapılan değerlendirme ile remisyon doğrulanmış ise, nüks oranının $<1\%$ olduğu dikkate alınarak L-tiroksin dozunun TSH konsantrasyonunu alt sınırdaki (0.5-1.0 mIU/L) tutacak şekilde azaltılması önerilmektedir. "American Thyroid Association"-ATA 2009 kılavuzu ise düşük riskli grupta ilk yıl için remnant ablasyonu yapılmıyorsa da TSH düzeyinin 0.1-0.5 mIU/L arasında tutulmasını önermektedir. Yüksek ya da orta riskli grupta ilk yıl için önerilen TSH düzeyi <0.1 μ U/L 'dir. Devam eden hastalığı olanlarda TSH düzeyinin <0.1 mIU/L tutulması gerektiği açıktır. Tiroid kanseri tedavisinde subklinik tirotoksikoz oluşturacak dozlarda L-tiroksin kullanılması, kardiyak komplikasyonları (supraventriküler aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığının alevlenmesi), protrombotik süreci ve kemik kaybını tetikleyebilir. Hastalar bu komplikasyonlar açısından takip edilmeli, levotiroksin dozunun azaltılmadığı durumlarda soruna yönelik β -bloker, bifosfonat gibi tedaviler seçilmelidir. Hastaların uzun dönem takibinde boyun USG süregelen ya da nüks eden hastalığı değerlendirmede en duyarlı görüntüleme yöntemidir. Metastatik lenf ganglionlarının değerlendirilmesi, boyutları çok küçük olsa bile bu yöntemle mümkün olabilmektedir.

Ultrasonografi rehberliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ve aspirasyon sırasında Tg ölçümü patolojik görünümlü lenf ganglionunun veya boyun kitlesinin değerlendirmesinde yol göstericidir (33).

2.4. KOGNİTİF (BİLİŞSEL) FONKSİYONLAR

Kognitif fonksiyonlar; dikkat, beklenti, şaşırma, bellekteki bilgilerin depolanması ya da yeniden gözden geçirilmesi gibi çok sayıda psikolojik kavramı içine alır.

2.4.1. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Kognitif bozuklukların sınıflandırılması oldukça zordur, zira beyin bir bütün olarak fonksiyon görmektedir. Nörolojik hastalıkların çoğunda beyindeki lezyon birçok alanı etkilediğinden, klinik olarak kombine kognitif bozukluklar şeklinde karşımıza çıkar. Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Bu ölçekler genellikle birkaç bozukluğu birlikte değerlendirir. En sık kullanılan ölçeklerden biri Mini Mental Durum Muayenesidir (MMSE: Mini Mental State Examination) (49). Oryantasyon, dikkat, hesap yapma, hafıza ve dili değerlendiren kısa, kolay, uygulanabilir bir ölçek olup, farklı hasta gruplarında genel bir kognitif tarama testi olarak kullanılmaktadır (50). Tarama testi olarak kullanılacak diğer testler “Hodkinson Mental Test” ve “Short Orientation Memory-Concentration” testleridir (51). “Stroke Unit Mental Status Examination” (SUMSE) testi, diğer tarama testlerinden biraz daha kapsamlı olarak, 29 madde içeren global bir kognitif tarama testi şeklinde, inmeli hastalarda geliştirilmiş ve bu hasta grubunda geçerliliği gösterilmiştir (50). Detaylı, bir kognitif değerlendirme yapmak amacıyla “Wechsler Zeka Testi (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) tercih edilmekte ve genellikle nöropsikologlarca uygulanmaktadır (52). İzole ve kapsamlı olarak hafızayı değerlendirmek amacıyla “Wechsler Memory Scale” ve “Rivermead Behavioral Memory Test” kullanılmaktadır (51).

Dil ve konuşma bozukluklarının değerlendirilmesinde, Frenchay afazi testi (Frenchay Aphasia Screening Test) ve Sheffield tarama testi (Sheffield Screening Test) kolay uygulanabilir kısa tarama testleri olarak geliştirilmişlerdir ve uygulanmaları uzmanlık gerektirmemektedir (53).

Standardize elektroensefalografi ve uyarılmış potansiyel ölçümleri klinik olarak uzun süredir kullanılmasına rağmen, kognitif fonksiyonları değerlendiren olaya ilişkin beyin potansiyelleri henüz rutin uygulamada kullanılmamaktadır. Yaşla ilişkili kognitif fonksiyon bozukluklarını değerlendiren bilimsel çalışmalarda olaya ilişkin uyarılmış potansiyellerin bir komponenti olan P300 testi kullanılmıştır çünkü P300 testi dikkat ve hafıza prosedürlerinin iyi bir göstergesidir (54).

Olaya bağımlı uyarılmış potansiyeller (OIP) ve bunun P300 komponenti; bellek süreçleri, seçici dikkat ve uyarın geçerliliğinin beyin değerlendirmesi gibi kognitif işlevlerle ilişkilidir. P300 latans ve amplitüdü kognitif performans yeteneğini yansıtabilir (55).

2.4.2.Uyarılmış Potansiyeller

Eksternal bir uyarı vererek spesifik bir duyuşal yolun uyarılmasıyla elde edilen elektriksel potansiyel değişikliklere uyarılmış potansiyeller (UP) denir (56). UP, santral sinir sisteminde dış uyarana karşı oluşan elektriksel potansiyelleri kayıtlamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik uygulamalarda, en sık kullanılanlar kısa latanslı beyin sapı işitsel potansiyelleri (brainstem auditory evoked potentials-BAEP), duyuşal uyarılmış potansiyeller (somatosensoriel evoked potentials-SEP) ve görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potentials-VEP)'dir. Bu şekil ekzojen uyarınla ilgili potansiyellerin latans ve amplitüdü stimulusun fiziksel özelliklerine bağımlıdır, kişinin uyarınla ilgisi olmaksızın üretilirler. Örneğın BAEP, SEP ve flash VEP'ler hasta uyurken veya komada olduğu durumlarda bile kaydedilebilirler (57).

Uzun latanslı uyarılmış potansiyeller, beyin sapının üstünden üretilen bir dizi elektropozitif ve elektronegatif dalgadan oluşur. Elde edilen potansiyeller ortaya çıkış zamanlarına göre adlandırılırlar. Buna göre ortalama latansı 300 milisaniye civarında olan elektropozitif dalga P300 (P3) dalgasıdır. Olaya bağılı uyarılmış potansiyellerin birçok değişik komponenti tanımlanmıştır. Bu dalgaların en iyi bilineni P300 veya P3'tür. Kognitif işlevlerle ilgili uzun latanslı UP'lere kognitif UP'ler veya olaya ilişkin endojen potansiyeller denir. Endojen UP sensoriyel, kognitif ve motor olaylar sonucu yüzeyel elektrot kayıtlamaları ile elde edilen küçük fazlı potansiyellerdir (57).

2.4.3.Uyarılmış Potansiyeller İçin Uyarı Modalitesi ve Uyarı Tipleri

Başarılı bir elektrofizyolojik kayıt için uygun uyarı modalitesi ve uyarı parametrelerinin seçimi oldukça önemlidir. Modalite; farklı duysal reseptörler tarafından algılanan farklı uyarı tiplerinin (ses, ışık, elektrik vb) belirli dizilerini ve parametre; bu modalitedeki uyarının fiziksel karakteristiklerini ifade eder (57,58).

Tüm UP veya OIP kayıtlarında her uyarı için EEG sinyallerinin örneklendiği bir dönem vardır ve bu dönem, süpürüm veya “sweep” olarak bilinir. Analiz sırasında bu süpürümler, uyarı verilme anına göre ortalanır. UP ve OIP’ler için uyarı modelleri iki grupta toplanır. Bunlar; tek uyarı modelleri ve farklı uyarı tipleri ile oluşturulan modeller’dir. Tek uyarı modeli; uygun modalitedeki bir uyarının kısa zaman aralıkları ile tekrarlanması şeklindedir. Farklı uyarı tipleri oluşturulan modellerde ise, uyarı işlemi sırasında deneğe görev verilmesi şeklinde uygulanırlar. Yapılmak istenen, verilen görev ile deneğe “hedef” (target) haline getirilen uyarana karşı oluşturulan yanıtlar ile, görev verilmeyen dolayısıyla denek için “standart” olan uyarılara karşı oluşan yanıtları karşılaştırmaktadır. Böyle bir karşılaştırma standart uyarana verilen yanıtta oluşmayan, hedef uyarana verilen yanıtta oluşan ve “olay ilişkili potansiyel” ya da “endojen potansiyel” olarak tanımlanan bileşeni ortaya çıkarır. Bu amaçla kullanılan modellerin başlıcaları “ODDBALL” uyarı modeli ve atlanan uyarı “OMİTTED” Modelidir.

“ODDBALL” Uyarı Modeli’nde sık tekrarlanan bir uyarı dizisi içinde nadiren gelen bir başka uyarı sunulur ve denekten nadir uyarıyı duyduğunda bir iş yapması istenir. Böyle bir model, hedef uyarı duyulduktan yaklaşık 300 ms sonra, yavaş bir pozitif dalga oluşmasına yol açar ve bu dalga P300 veya P3 olarak adlandırılır. Hedef uyarı, standart uyarı dizisi içinde düzenli aralarla (örneğin her beşinci uyarı olacak şekilde) verilebileceği gibi rastlantısal olarak da sunulabilir.

Atlanan Uyarı (Omitted) Modeli ise temel olarak, oddball modeline çok benzer. Tek fark temel uyarının verilmesi gereken yerde verilmeyip, “atlanmasıdır”. Eğer deneğin görevi bu atlamaları saymak veya atlama olduğunda tuşa basmak olursa, P300 dalgası elde edilir. Bu modellerden başka Uyumsuzluk Negativitesi (Mismatch Negativity), Beklentisel Negatif Değişim (Contingent Negative Variation) Modeli, Sözel Olaya İlişkin Potansiyel Metodu gibi modellerden de bahsedilebilir (58).

2.4.4. Olaya İlişkin Uyarılmış Potansiyeller (P300)

1965 yılında Sutton ve arkadaşları tarafından tanımlanan P300 (P3), saçlı deri üzerinde yapılan kayıtlamalarda santral ve pariyetal alanlarda orta hat üzerinde en yüksek genliğe ulaşan, latansı normal bireylerde 250-600 milisaniye arasında değişebilen pozitif bir dalgadır (59,60). P300 elde edilmesinde en sık kullanılan uyaran şekli “odd ball paradigması” (şaşırtmalı uyaran dizisi)’dir. Deneğin sık yineleyen uyaranlar arasından daha az sıklıkla ve gelişigüzel düzende yineleyen seyrek uyaranları sayması veya bir düğmeye basması istenir (60).

P300 testi aynı denekte aylar sonra tekrar aynı uyaranla denendiğinde amplitüd ve latans açısından sabit bulunmuştur. P300 dalgasının kesin olarak hangi yapılardan kaynaklandığı bilinmemektedir. Ancak birden fazla yapıdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Dirençli epilepsi nedeniyle uygulanan temporal lobektomili hastalardan elde edilen P300 dalgasının önemli derecede etkilenmediği saptanmıştır (57,61). P300'ün anatomik ve fizyolojik temelini inceleyen ve tartışan birçok araştırma vardır (57). Bu çalışmalarda hipokampal ve neokortikal bölgeler, özellikle inferior pariyetal lob ve posterior süperior temporal bileşke olası jeneratör bölgeler olarak bildirilmiştir (62). Tek taraflı talamik hemorajili hastalarda yapılan bir çalışmada P300 latansında uzama saptanmış ve bunların talamus kaynaklı olabileceği ileri sürülmüştür. Konuya ilişkin başka çalışmalarda hipokampus, talamus ve mezensefalik, retiküler formasyonun P300'ün olası jeneratörü olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında kafa derisinden kayıtlanan P300'ün, kaynağının tek bir yapı değil de, kortikal ve subkortikal yerleşimli dağınık ve yaygın yapılar olduğunu ileri süren yayınlar da vardır (57).

Mc Carty ve arkadaşları frontal lobda muhtemel bir P300 jeneratörü olabileceğini belirtmişlerdir. Bütün bu çalışmalar şunu gösteriyor; kafa derisinden kaydedilen P300 birçok farklı odağın aktivitelerinin toplamını yansıtır ve hipokampus önemli bir odak olarak düşünülmelidir (63). En yüksek amplitüd seyrek uyaranın %10-20 ortalama ile oluşması sonucunda meydana gelir. Kişi seyrek uyaranın ne zaman geleceğini önceden tahmin edebilirse P300 amplitüdü azalacaktır. Bundan dolayı rastlantısal yöntem kullanılmalıdır. Beklenen ama karşılaşılmayan uyaranlarla P300 latansı daha uzundur (57).

Sonuçta, saçlı deriden kayıt alınarak elde edilen P300 dalgası, kognitif işlevleri destekleyen, yüksek derecede entegre olmuş kortikal ağın senkronize aktivitesinin göstergesidir (64).

2.4.5. P300'ü Etkileyen Durumlar

P300 latansının yaş ile pozitif ilişkisi vardır. Ortalama latans 20 yaşından sonra yılda 1-1.5 msn olacak şekilde artar (57). Çocuklarda yaşla birlikte P300 amplitüdünde artma, latansında azalma, erişkinlerde ise bu bulguların tam tersi saptanmıştır. Erkeklerin P300 latansı bayanlara göre daha uzun, amplitüdüleri ise daha düşüktür (54).

Dikkat ve uyanıklılık, uykulu olma ve dikkatsizlik bazı kortikal UP'lerin amplitüdülerinin azalması ile ilişkilidir. Uyanıklığın P300 amplitüdünü hafifçe artırdığı ileri sürülmektedir. Uyarın frekansı azalırken amplitüd artar (57). P300 latansını bazı ilaçlar etkilemektedir. Bunlar; antidepresanlar, antipsikotikler ve antihistaminiklerdir. P300 amplitüdünü etkileyenler ise; hidrokortizon, antipsikotikler, antidepresanlar ve antikonvülzanlardır (65,66).

P300'ü etkileyen diğer faktörler; menstrual siklus, beden ısısı, tokluk, kalp hızı, aktivite zamanı, yorgunluk, egzersiz, kafein, alkol ve nikotin alımı ve zeka düzeyidir. Ayrıca uyarının şiddeti, modalitesi, randomizasyonu, yinleme sıklığı ve frekans monitörizasyonu gibi teknik faktörlerden de etkilenmektedir (67).

2.4.6. P300'ün Klinik Kullanımı

P300 bilimsel çalışmalarda, kognitif disfonksiyonu belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. P300 uyarının fiziksel özelliği ile ilişkili değildir. Dikkat, karar verme-yapma, uyarın değerlendirme zamanı, bellek, SSS'e giren bilgi süreci gibi kişiye özel bilişsel süreçlerle ilişkilidir. Bu nedenle kognitif işlev bozukluklarını değerlendirmede, nörodavranışsal sendromların patofizyolojik araştırmasında kullanılmaktadır (54).

P300 dalgası deneğin zihinsel aktivitesini gösterir. P300'ün incelenmesi yüksek beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesine ileri, objektif ve kantitatif bir yaklaşım getirir (68). P300 bilişsel işlevlere bağlı nöral olayların bir belirteci olduğundan yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur. Çeşitli araştırmacılar, P300'ün karar

vermenin bir belirtisi (69), belirsizliğin çözümü (70), görevin yerine getirilmesi (71) gibi olaylar sonucu oluştuğunu bildirmişlerdir.

P300'ün beynin hangi alanlarından kaynaklandığı tam bilinmemektedir. Beynin pek çok bölgesinin P300 komponentinin kaynağı olabileceği öne sürülmüştür (72,73). Sağlıklılarda P300 dalgasını doğuran iki primer bölge olduğu söylenmektedir. Bu bölgelerden ilki posterior parietal, ikincisi de frontal kortikal bölgelerdir. Bunun nedeni, dikkatin dağılık olduğu sırada pasif tanıma verilen beklenmeyen bir uyarının frontal bölgede, aktif tanıma işleminin de posterior parietal bölgede P300 dalgası oluşturmasıdır (72,73).

Klinik olarak saptanan kognitif fonksiyon bozukluklarıyla, kognitif UP arasında bağlantı kurulmaya çalışılmaktadır. Polich, demanslı hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğunun şiddeti ile P300 latansı arasında ilişki bulmuş ve demansta progresyonu izlemek için kullanışlı bir yöntem olduğunu ileri sürmüştür (74). Hungtinton hastalığı, supranükleer paralizi ve subkortikal demans ile seyreden Parkinson hastalığı gibi durumlarda P300 latansında uzama ve amplitüdünde düşme saptanmıştır (55).

Epilepside hastalık süresi, nöbet tipi ve kullanılan antiepileptiğe göre P300 latans ve amplitüd değişiklikleri gözlenmiştir (75). Şizofrenide birçok çalışmada P300 amplitüdünde düşme ve latansta uzama bildirilmiştir (57).

Metabolik ensefalopatilerde P300 değişikliğine ilişkin yayınlar vardır. Akut alkol intoksikasyonu ve kronik alkol kullanımı durumlarında P300 amplitüdünde düşme saptanmıştır. Multiple Sklerozda hastalığın süresi ve derecesi ile P300 latansında uzama arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (76). P300; demans, Parkinson hastalığı, epilepsi, multiple skleroz, şizofreni, depresyon, fibromiyalji gibi hastalıklarda önemli bir nörofizyolojik incelemidir.

Daha önce hipotiroidili hastalarda kognitif fonksiyonlar ile ilgili yapılmış olan çalışmaların hepsinde hastaların ne kadar süredir hipotiroidide oldukları bilinmemektedir (77,78). Kronik (klinik veya subklinik) hipotiroidide kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu yukarıda belirtilen ve bunların dışındaki bazı çalışmalarda da gösterilmiştir. Ancak tiroid hormon kesilmesi gibi akut gelişen hipotiroidide kognitif fonksiyonlar ile ilgili son derece az bilgi vardır. Bu nedenle akut

hipotiroidinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini incelemek için tiroid kanserli vakaların tiroid hormon altında ve ilaç kesilince girdikleri hipotiroid dönemin iyi bir model olacağını düşünerek bu çalışmayı planladık.



3. MATERYAL METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (15.08.2014 tarih, toplantı sayılı, karar no: 2014/500) bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniğinde yapıldı.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya Kasım 2014- Ekim 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniğine başvuran 23 hasta alındı. Tiroid papiller kanseri tanısı ile takip edilen hastalar I¹³¹ taraması planlandığı tarama öncesi ötiroid dönem ve tarama sırasındaki hipotiroid dönemde incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların ötiroid ve hipotiroid dönemlerinde inceleme yapıldı. L-tiroksini düzenli kullanan ve tiroid hormon değerleri normal olan hastalardan ötiroid döneminin (bazı hastalarda tedavileri gereği subklinik hipertiroidi dönemin) kanları alındı. Hipotiroid dönemin kanları ise; L-tiroksinin kesildiği ve ortalama 29.1±4 gün boyunca alınmadığı dönemden sonra girilen akut hipotiroidizmde alındı.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri :

Hasta gönüllüler için; tiroid kanseri dışında başka bir sistemik hastalığı olmayan yetişkinler, herhangi başka bir ilaç (özellikle psikotrop) kullanmayan hastalar, tiroid kanserleri takibi sırasında iyot 131 tarama ve/veya stimule tiroglobulin ölçme ihtiyacı olan ve bu nedenle tiroid hormonu kesilecek hastalar, alkol kullanmayanlar, madde bağımlılığı olmayanlar.

Sağlıklı gönüllüler için; sistemik bir hastalığı olmayan yetişkinler, herhangi bir ilaç kullanmayanlar, alkol kullanmayanlar.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri: Hasta gönüllüler için; nöropsikiyatrik hastalığı olanlar, tiroid hormon tedavisinin dışında, herhangi bir nedenle sistemik ilaç kullananlar, alkol kullananlar, gebeler, işitme problemi olanlar, 60 yaşından büyük, 18 yaşından küçük olanlar.

Sağlıklı gönüllüler için; herhangi bir sistemik hastalığı olan yetişkinler, herhangi bir nedenle ilaç kullananlar, alkol kullananlar, işitme problemi olanlar.

Rutin laboratuvar sonuçları normal sınırlar içerisinde bulunan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç ve sigara kullanmayan sağlıklı kişiler arasından seçilen 15 gönüllü de (3 kadın, 12 erkek) kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirildi. Katılımcılardan kendi rızalarıyla çalışmaya katıldıklarını teyit eden imzalanmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formları alındı.

3.1.1. Çalışma Planı

Çalışma kapsamına alınan tüm hasta ve gönüllülerde; tam kan sayımı, rutin biyokimyasal analizler (hemogram, kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) yapıldı ve T3, T4, TSH düzeyleri tayin edildi.

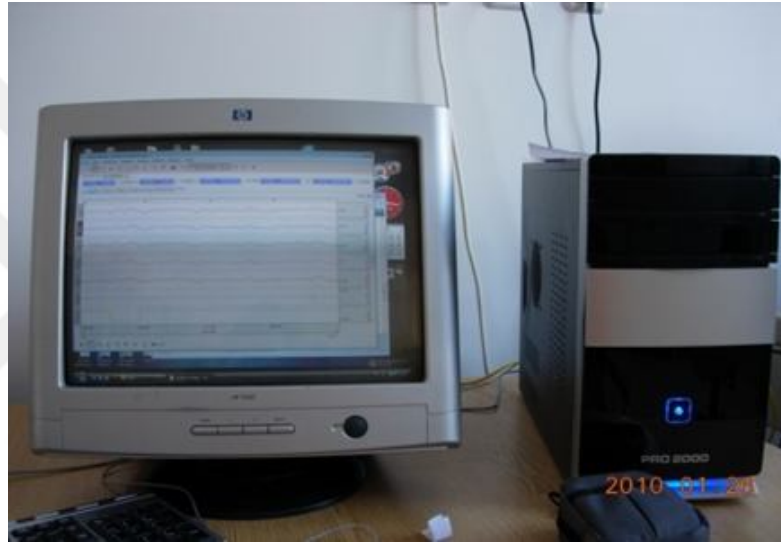
Çalışma sırasında tiroid kanseri nedeniyle opere edilen hastalardan iyot 131 taraması planlanan vakalarda ötiroid ve hipotiroid dönemlerde olmak üzere iki kez, gönüllülerde bir kez Fizyoloji Anabilim Dalı'nda kognitif fonksiyonları değerlendirmek amaçlı incelemeler yapıldı.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Uyarılma Potansiyel Kayıtları

Uyarılma Potansiyel Kayıtları, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD'da bulunan P300 Kayıtları, MP150 sistemi ve bu sisteme uyumlu EEG amplifikatörleri ile

saçlı derinin frontal(Fz), santral(Cz), parietal(Pz), oksipital(Oz), F1, F2, P3, P4 bölgelerine 10-20 sistemine göre yerleştirilen Ag/AgCl elektrodlar vasıtasıyla alındı. Kayıt sırasında kişilere çalışma belleğinin değerlendirileceği 3 farklı görev uygulandı ve P300 kayıtları gerçekleştirildi. Görev olarak, kısa, orta, uzun süreli ses uyarılarına karşılık sağ elde bulunan butona basılması anlatıldı. Her bölgedeki göreve göre P300 genlikleri ve latansları kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırıldı. Aşağıdaki resimde bu odada Uyarılma Potansiyelleri Kayıt Sistemi ile EEG amplifikatörleri resmi gösterilmiştir. (Resim 1 ve 2)



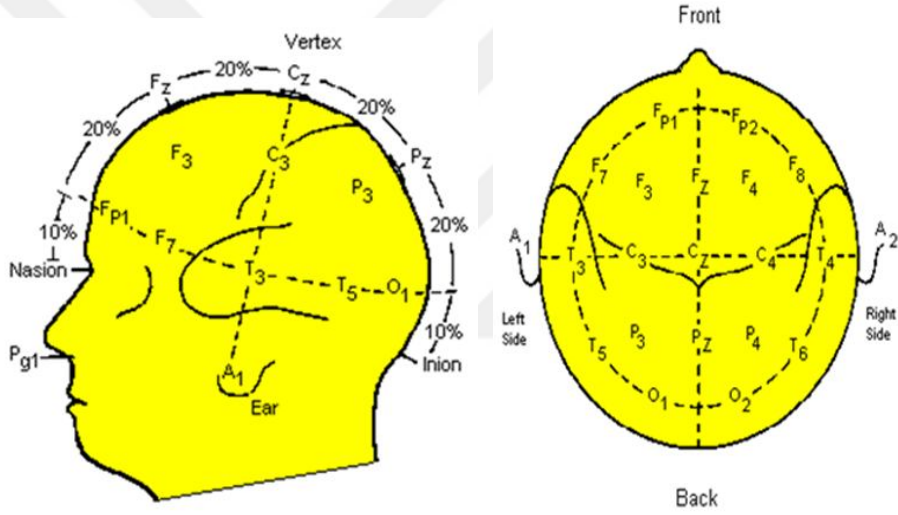
Resim 1. Uyarılma Potansiyelleri Kayıt Sistemi



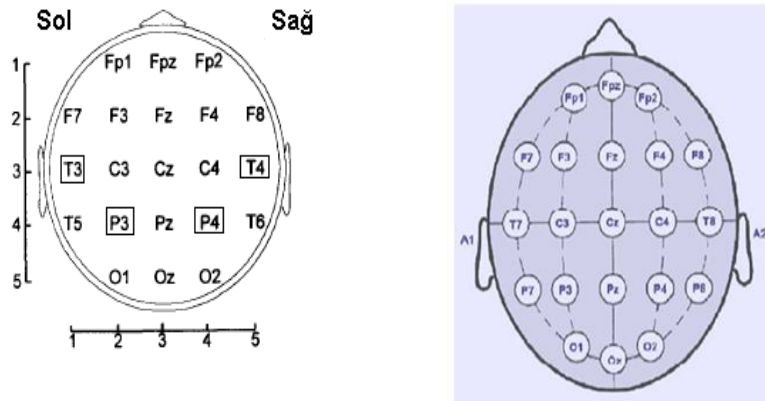
Resim 2. EEG amplifikatörleri

3.2.2. Deney Yöntemi

Çalışmaya katılan kişiler tek tek laboratuvara alındı. Çalışmaya katılan kişilere yapılacak uygulamalar hakkında bilgi verildi. Uyarılmış potansiyel kaydı için kişiler hazırlandı. Öncelikle kişilerin 10/20 sistemine göre elektrot yerleşim bölgeleri mezura ile ölçülerek belirlendikten sonra bu bölgeler alkol ile silindi. Elektrotlar jel sürülerek hazırlandıktan sonra kişilerin belirlenen P3, P4, T3, T4 bölgelerine yerleştirildi (şekil 1 ve 2). Uyarılma potansiyelleri kayıtları önce P300 işitsel hafıza ve sonrasında oddball kaydı (sık gelen uyarılar arasında gelişigüzel, seyrek uyarıların ayırte dilmesini içeren şaşırtmalı uyarı düzenneği) alındı. Kayıt sürecince kişilere hareket etmemeleri söylendi.



Şekil 1. 10/20 sistemine göre elektrot yerleşim bölgeleri (Elektrotlar Fz, Cz, Pz, Oz, F1, F2, P3, P4 bölgelerine yerleştirilecektir)



Şekil 2. Elektrot bölgelerinin yerleşimi

3.2.3. Elektrofizyolojik Kayıtlar

EEG kayıtlarında 8 Ag/AgCl aktif elektrot yukarıda belirtilen bölgelere 10-20 sistemine göre yerleştirildi. Toprak elektrodu sol kulağa, referans elektrot ise sağ kulağa bağlandı. Elektrotların yerleştirilmesinde direnci azaltmak için EEG pastası kullanıldı(10 k veya daha az impedans ile). Sinyaller (0.03-100 Hz) band-pass filtre ile filtrelendi. Dalgalar PC bilgisayarda toplandı. Otomatik artefakt eliminasyonu yapılarak, 50 μ V ve üzeri dalgalar değerlendirilmeye alınmadı.

3.2.4. Standart Oddball Uyarı Paradigması

EEG kaydının ardından işitsel ses uyarısı verildi. Standart oddball uyarı paradigması kullanıldı. Özel bir programla hazırlanan bu modelde 3 ses uyarısı aynı [Standard uyarılar (2000 Hz)], bir ses uyarısı farklı [hedef uyarılar (1500 Hz)] olacak şekilde 1000 ms'n'lik 160 ses uyarısı (32 hedef, 128 standard uyarı) kişiye bir kulaklık aracılığıyla iki kulaktan dinletildi.

Kayıtlar az aydınlanmış, sessiz, nemi sıcaklığı ayarlanmış bir odada alındı. Kişiler rahatlatılmış bir halde sandalyeye oturtularak, deneyle ilgili ön bilgiler verildi ve örnek ses uyarıları dinletilerek hedef uyarı geldiğinde sağ elindeki butona basmaları istendi. Deney sürecinde konuşmamaları söylendi, gözlerinin açık olup, mümkün olduğunca aşırı göz hareketlerinden kaçınmaları gerektiği anlatıldı. Deney 10 dakikada tamamlandı.

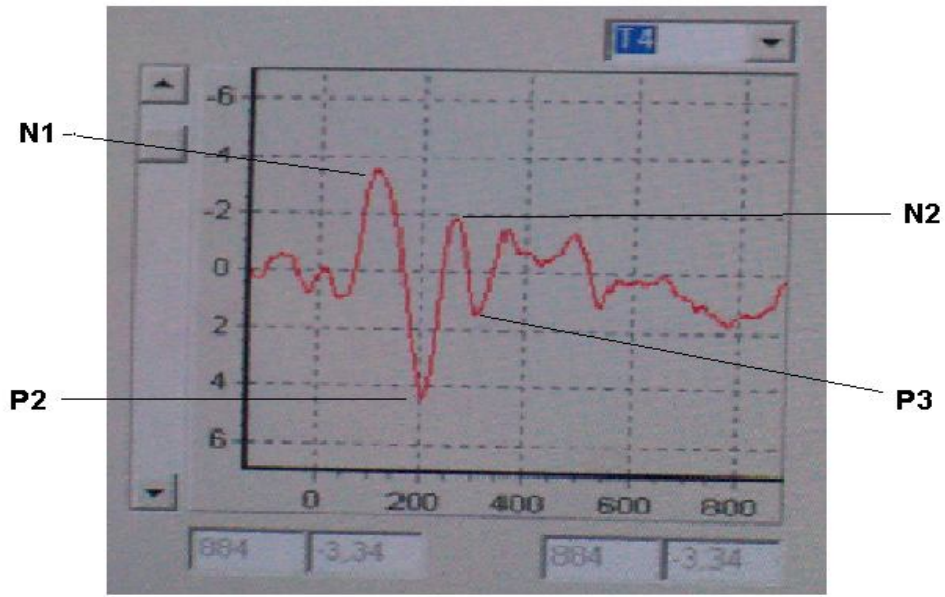
3.2.5. Analiz

Çalışmamızda diğer yapılan bir işlem ise uyarılmış işitme potansiyeli analizleridir. Her bir kişiye ait dalgalar tek tek değerlendirildi, 50 μ V ve üzeri olan dalgalar artefakt olarak kabul edildi. Standart, hedef ve hedef+standart dalgaların ortalama grafipleri çizdirildi, 250-500 msn arasındaki pozitif cevaplar P300 olarak kabul edilerek, yanlış ve doğru butona basmalarına karşılık oluşan P300 dalgaları ayrı ayrı değerlendirildi. P300 dalgalarının genlikleri dalganın başlangıç noktası ile pik yaptığı noktadaki değerlere göre hesaplandı.

Kontrol ve hasta gruplarının P300 dalgalarının genlik ve latansları iki yönlü ANOVA ile bölgelere göre karşılaştırıldı, Post-Hoc Scheffe testi ile istatistiksel değerlendirmeleri tamamlandı.

UP kayıtları PC bilgisayarda MP150 sisteminin özel bir yazılımı ile analiz edildi. Tüm kayıtlama işlemi bittikten sonra analiz işlemine geçilmiştir.

Şekil 3'te UP kaydı şekli yer almaktadır.



Şekil 3. Analiz sonucunda elde edilen dalgaların görünümü

Uyarandan sonraki, 94-110 ms arasındaki olan maximum negatiflik N1 dalgası, 150-191 ms arasındaki maximum pozitiflik P2 dalgası, 208-271 ms arasındaki maximum negatiflik N2 dalgası ve 279-338 milisaniye arasındaki belirgin pozitif dalga P300 dalgası olarak kabul edilmiştir.

3.2.6. Biyokimyasal Testler

Hasta ve gönüllülerden alındığı gün, tam kan örneklerinde; tam kan sayımı yapıldı. Serum örneklerinde: glukoz, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, TSH, serbest T₃, serbest T₄, tiroglobülin ve antitiroglobülin ölçümleri yapıldı. Serum TSH, serbest T₃ ve serbest T₄ düzeylerini değerlendirmede Siemens Advia Centaur XP (Siemens) kitleri kullanıldı.

Glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT düzeyleri Architect C16000 marka otoanalizörde, uygun ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

3.3. GEREÇ

Hastalara ait işitsel uyarılmış potansiyel (İUP) kayıtları, MP150 sistemi (Biopac, ABD) ve bu sisteme uyumlu 8 adet EEG amplifikatörleri ile alındı.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler IBM SPSS Statistics 21 istatistik paket programına göre değerlendirildi. Normal dağılan verilerin istatistikleri ortalama \pm standart hata, normal dağılmayan verilerin istatistikleri ortanca (%25-%75) persentil değerler olarak verildi.

Normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız ve bağımlı örnek t testleri, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ile Wilcoxon testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Sayısal değerler arasındaki ilişkiyi Spearman korelasyon analizi kullanarak değerlendirdik. İki ve daha fazla grup karşılaştırmasında normal dağılanlar için tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırma olarak da Student Newman-Keuls metodu kullanıldı. Yaşa göre düzeltilmiş veriler için Univariate Analysis of Variance metodu kullanıldı. Veriler uygun istatistik yöntemle EÜTF Biyoistatistik Anabilim Dalında uzman nezaretinde belirlendi ve uygulandı.

4. BULGULAR

23 tiroid papiller karsinomlu hasta ve 15 gönüllü (kontrol grubu) olmak üzere toplam 38 kişi çalışmaya alınmıştır.

Tiroid papiller karsinomlu hastalar çalışmaya alındıkları zamandaki durumlarına göre değerlendirildi ve TNM sınıflandırmasına göre evrelendirildi. 19 hasta Evre 1, 1 hasta Evre 2, 3 hasta Evre 3 idi. Patoloji sonuçları incelenen papiller karsinomlu hastalardan 2 tanesinde mikrokarsinom, 4 tanesinde foliküler varyant, 1 tanesinde hurtle hücreli varyant mevcuttu.

23 hastanın 3'ü erkek 20'si kadın, 15 kontrol grubunun 12'si erkek 3'ü kadındı. Papiller kanserin kadınlarda daha sık görüldüğü bilgisiyile uyumlu olarak hastalarımızda da kadın sayısı fazlaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması 39.9 ± 11.1 yıl (21-54 yaş arası), kontrol grubunun ise 34.1 ± 12.1 yıl (24-56 yaş arası) idi. Hasta ve kontrol grubunun yaşa göre düzeltilmiş değerleri istatistiksel olarak değerlendirildi ve yaş farkının istatistiksel verileri etkilemediği görüldü.

Hastaların tiroid cerrahisi sonrası tiroid hormonu kullandıkları dönem, yani ötiroid dönemin T_3 ve T_4 düzeyleri kontrol grubu ile farklı olmasına rağmen normal sınırlar içerisindeydi. TSH düzeyleri ise hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü. Hastaların ilacı bıraktıktan sonra tüm vücut tarama gününe kadar geçen süre ortalama 29.1 ± 4 gündür.

İlacı kullanırken (ötiroid) ve ilacı bıraktıktan sonraki (hipotiroid) dönemde tiroid hormon ve TSH değerleri arasında anlamlı fark gözlenmiştir. Hastaların ilacı bıraktıktan sonraki (hipotiroid) dönem ile kontrol grubunun tiroid hormon ve TSH değerleri

arasında anlamlı fark gözlenmiştir. Kontrol ve ötiroid (hasta) dönemler karşılaştırıldığında sT3 arasında anlamlı fark yok iken sT4 ve TSH arasında anlamlı fark mevcut idi ancak sT4 düzeyleri iki grupta da normal sınırlar içerisindeydi (Tablo 5,6,7).

Tablo 5. Kontrol ve ötiroid (hasta) gruplarında tiroid hormon değerleri ve karşılaştırılması.

	Kontrol (n=15)	Hasta (Ötiroid) (n=23)	P
TSH (µIU/ml)	1.9 (0.7-3.6)	0.4 (0.1-2.2)	<0.01
sT4 (ng/dL)	1.3±0.1	1.9±0.3	<0.01
sT3 (pg/mL)	3.6±0.4	3.3±0.5	AD

AD: Anlamlı değil

Referans aralığı: TSH: 0.57-5.6, sT3: 2.3-4.2, sT4:0.88-1.72

Tablo 6. Kontrol ve hipotiroid (hasta) gruplarında tiroid hormon değerleri ve karşılaştırılması.

	Kontrol (n=15)	Hasta (Hipotiroid) (n=23)	P
TSH (µIU/ml)	1.9 (0.7-3.6)	79.7 (29.5-137.5)	<0.01
sT4 (ng/dL)	1.3±0.1	0.28±0.1	<0.01
sT3 (pg/mL)	3.6±0.4	1.1±0.2	<0.01

Referans aralığı: TSH: 0.57-5.6, sT3: 2.3-4.2, sT4:0.88-1.72

Tablo 7. Ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında tiroid hormon değerleri ve karşılaştırılması.

	Hasta (Ötiroid) (n=23)	Hasta (Hipotiroid) (n=23)	P
TSH (µIU/ml)	0.4 (0.1-2.2)	79.7 (29.5-137.5)	<0.01
sT4 (ng/dL)	1.9±0.3	0.28±0.1	<0.01
sT3 (pg/mL)	3.3±0.5	1.1±0.2	<0.01

Referans aralığı: TSH: 0.57-5.6, sT3: 2.3-4.2, sT4:0.88-1.72

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile elektrolit değerleri incelendiğinde bu değerlerin normal olduğu görülmüş, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamış olup, rakamsal veriler sunulmamıştır.

4.1. UYARILMA POTANSİYEL KAYITLARI

Hastaların tiroid cerrahisi sonrası tiroid hormonu kullandıkları dönem, yani ötiroid dönem ve ilaç kullanımını bıraktıktan sonraki hipotiroid dönemde ve sağlıklı gönüllülerde OİP kayıtları için uluslararası 10-20 sistemine göre gönüllülerin kafasına yerleştirilen ve saçlı deri için tasarlanan özel Ag/AgCl elektrotlar kullanıldı. Uyarılmış potansiyeller Frontal (Fz), Santral (Cz), Parietal (Pz) ve oksipital (Oz) bölgelerden kaydedildi. Fz, Cz, Pz, Oz elektrotlardan kayıtlanan P300 dalgasının latansları ve genlikleri değerlendirildi.

İlacı kullanırken (ötiroid) ve ilacı bıraktıktan sonraki (hipotiroid) dönemde pariyetal bölgedeki hedef uyarılara karşı meydana gelen P300 dalgasının latans değerlerinde (ms) hipotiroid dönemde uzama saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark var bulunmuştur, diğer uyarılar ve bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında P300 dalgasının latans değerleri (ms) ve karşılaştırılması.

	Uyaran	Hasta (Ötiroid) (n=23)	Hasta (Hipotiroid) (n=23)	P
Fz	H	272.9±14.1	274.7±15.9	AD
	Std	268.9±11.9	269.4±13.9	AD
	Std+H	269.2±12.2	268.8±12.7	AD
Cz	Hedef	271.9±10.2	274.2±13.4	AD
	Std	271.3±10.8	269.3±9.4	AD
	Std+H	270.7±10.1	269.7±9.7	AD
Pz	H	270.5±8.5	276±14	0,04
	Std	267.8±9.3	267.8±12.4	AD
	Std+H	267.5±7.4	266.3±9	AD
Oz	H	278.4±12.6	279.9±16.1	AD
	Std	273±11.6	274.1 ±16.8	AD
	Std+H	270.7±12	271.6±15.8	AD

AD: Anlamlı değil H: hedef uyaran Std: standart uyaran Std+H: standart + hedef uyaran.

İlacı kullanırken (ötiroid) ve ilacı bıraktıktan sonraki (hipotiroid) dönemde tüm bölgelerde hedef, standart ve standart+hedef uyaranlara karşı meydana gelen P300 dalgasının genlik değerlerinde (μV) anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında P300 dalgasının genlik değerleri (μV) ve karşılaştırılması.

	Uyaran	Hasta(Ötiroid) (n=23)	Hasta (Hipotiroid) (n=23)	P
Fz	H	14±5	12.4±4.6	AD
	Std	12.6±4.4	12.8±4.2	AD
	Std+H	12.6±4.2	12.5±4.1	AD
Cz	H	16±5	14.4±3.8	AD
	Std	14.7±4.4	14.5±4.1	AD
	Std+H	14.8±4.3	14.3±4	AD
Pz	H	11.8±4.1	10.6±3.8	AD
	Std	10.6±3.5	10.6±3.6	AD
	Std+H	10.5±3.5	10.3±3.6	AD
Oz	H	5±2.4	5,3±2.4	AD
	Std	4±2.3	4.3±2.4	AD
	Std+H	3.9±2.2	4.5±2.6	AD

AD: Anlamlı değil. H: hedef uyaran Std: standart uyaran Std+H: standart + hedef uyaran

Hastaların ötiroid dönemi ile kontrol grubunun P300 dalgasının latansı (ms) karşılaştırıldığında frontal bölge haricinde diğer bölgelerde P300 dalgasının latans değerlerinde (ms) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ötiroid dönemdeki P300 dalgasının latans değerleri kontrol grubuna göre uzamış saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Ötiroid (hasta) ve kontrol gruplarında P300 dalgasının latans değerleri (ms) ve karşılaştırılması.

	Uyaran	Hasta (Ötiroid) (n=23)	Kontrol (n=15)	P
Fz	H	272.9±14.1	266.7±11.8	AD
	Std	268.9±11.9	266.7±9.3	AD
	Std+H	269.2±12.2	266.8±9.4	AD
Cz	H	271.9±10.2	263.1±9.7	0.01
	Std	271.3±10.8	263.4±5.8	0.006
	Std+H	270.7±10.1	263.8±5.7	0.01
Pz	H	270.5±8.5	259.7±6.3	0.001
	Std	267.8±9.3	259±7	0.007
	Std+H	267.5±7.4	259.2±7.1	0.002
Oz	H	278.4±12.6	261.3±11.3	0.001
	Std	273±11.6	259.7±12.1	0.002
	Std+H	270.7±12	262.6±9.3	0.03

AD: Anlamlı değil. H: hedef uyaran Std: standart uyaran Std+H: standart + hedef uyaran.

Hastaların ötiroid dönemi ile kontrol grubunun oksipital bölgede standart uyarılara karşı meydana gelen P300 dalgasının genlik değerlerinde (μV) istatistiksel olarak anlamlı fark varken diğer bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ötiroid dönemdeki oksipital bölgedeki genlik değerleri (μV) kısa bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Ötiroid (hasta) ve kontrol gruplarında P300 dalgasının genlik değerleri (μV) ve karşılaştırılması.

	Uyaran	Hasta(Ötiroid) (n=23)	Kontrol (n=15)	P
Fz	H	14 \pm 5	11.8 \pm 5	AD
	Std	12.6 \pm 4.4	10.4 \pm 3.8	AD
	Std+H	12.6 \pm 4.2	10.7 \pm 3.8	AD
Cz	H	16 \pm 5	14.1 \pm 4.4	AD
	Std	14.7 \pm 4.4	12.9 \pm 4	AD
	Std+H	14.8 \pm 4.3	13 \pm 3.7	AD
Pz	H	11.8 \pm 4.1	10.8 \pm 2.8	AD
	Std	10.6 \pm 3.5	9.1 \pm 2.7	AD
	Std+H	10.5 \pm 3.5	8.8 \pm 3.4	AD
Oz	H	5 \pm 2.4	5.9 \pm 2.4	AD
	Std	4 \pm 2.3	5.9 \pm 2.4	0,01
	Std+H	3.9 \pm 2.2	5 \pm 2	AD

AD: Anlamlı değil.

H: hedef uyaran Std: standart uyaran Std+H: standart + hedef uyaran.

Hastaların ilacı bıraktıktan sonraki (hipotiroid) dönem ile kontrol grubunun frontal bölgedeki uyarılara karşı meydana gelen P300 dalgasının latans değerleri (ms) haricinde diğer uyarılar ve bölgedeki P300 dalgasının latans değerlerinde (ms) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Hipotiroid dönemdeki P300 dalgasının latans değerleri (ms) kontrol grubuna göre uzun bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Kontrol ve hipotiroid (hasta) gruplarında P300 dalgasının latans değerleri (ms) ve karşılaştırılması.

	Uyaran	Hasta (Hipotiroid) (n=23)	Kontrol (n=15)	P
Fz	H	274.7±15.9	266.7±11.8	AD
	Std	269.4±13.9	266.7±9.3	AD
	Std+H	268.8±12.7	266.8±9.4	AD
Cz	H	274.2±13.4	263.1±9.7	0.009
	Std	269.3±9.4	263.4±5.8	0.02
	Std+H	269.7±9.7	263.8±5.7	0.02
Pz	H	276±14	259.7±6.3	0.001
	Std	267.8±12.4	259±7	0.01
	Std+H	266.3±9	259.2±7.1	0.02
Oz	H	279.9±16.1	261.3±11.3	0.001
	Std	274.1 ±16.8	259.7±12.1	0.007
	Std+H	271.6±15.8	262.6±9.3	0.05

AD: Anlamli değil.

H: hedef uyaran Std: standart uyaran Std+H: standart + hedef uyaran.

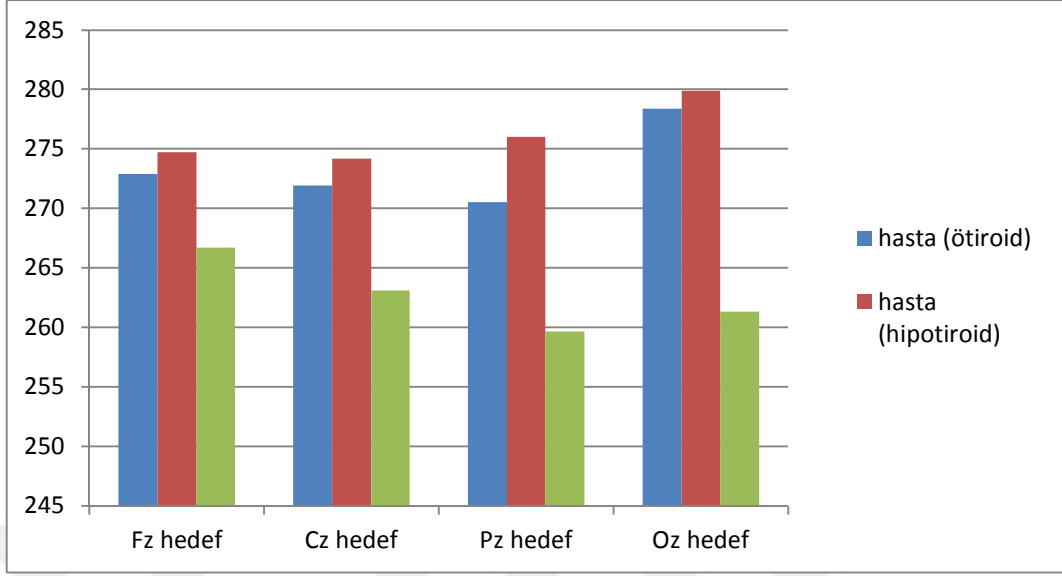
Hastaların hipotiroid dönemi ile kontrol grubunun tüm bölgelerde hedef, standart ve standart+hedef uyaranlara karşı meydana gelen P300 dalgasının genlik değerlerinde (μV) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Kontrol ve hipotiroid (hasta) gruplarında P300 dalgasının genlik değerleri (μV) ve karşılaştırılması.

	Uyaran	Hasta (Hipotiroid) (n=23)	Kontrol (n=15)	P
Fz	H	12.4±4.6	11.8 ±5	AD
	Std	12.8±4.2	10.4 ±3.8	AD
	Std+H	12.5±4.1	10.7 ±3.8	AD
Cz	H	14.4±3.8	14.1 ±4.4	AD
	Std	14.5±4.1	12.9 ±4	AD
	Std+H	14.3±4	13 ±3.7	AD
Pz	H	10.6±3.8	10.8 ±2.8	AD
	Std	10.6±3.6	9.1 ±2.7	AD
	Std+H	10.3±3.6	8.8 ±3.4	AD
Oz	H	5,3±2.4	5.9 ±2.4	AD
	Std	4.3±2.4	5.9 ±2.4	AD
	Std+H	4.5±2.6	5 ±2	AD

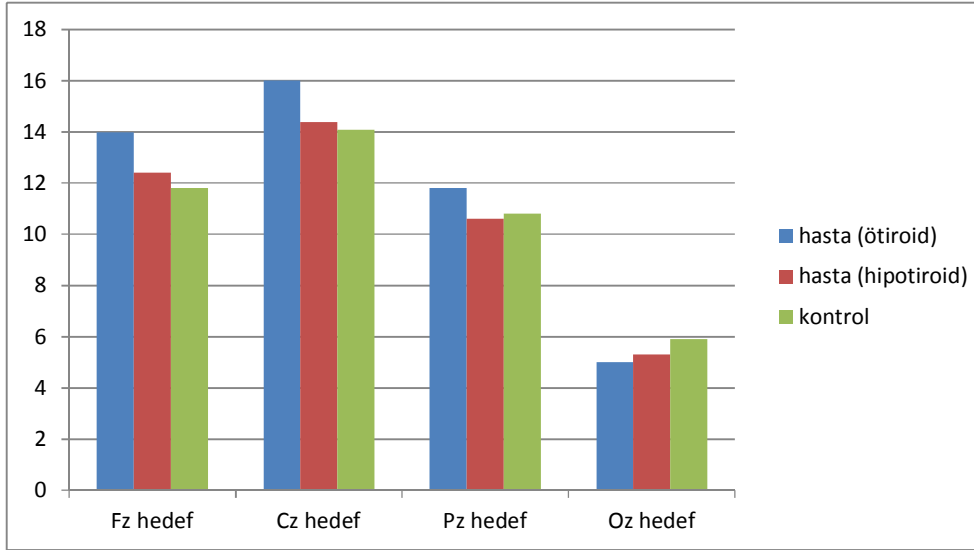
AD: Anlamli değil.

H: hedef uyaran Std: standart uyaran Std+H: standart + hedef uyaran.



Fz hedef: Frontalde hedef uyaran yanıtı, Cz hedef: Santralde hedef uyaran yanıtı, Pz hedef: Paryetalde hedef uyaran yanıtı, Oz hedef: Oksipitalde hedef uyaran yanıtı.

Şekil 4. Fz,Cz,Pz ve Oz bölgelerinde ötiroid hasta, hipotiroid hasta ve kontrol grubunun P300 dalgasının latans (ms) değerlerinin karşılaştırılması.



Fz hedef: Frontalde hedef uyaran yanıtı, Cz hedef: Santralde hedef uyaran yanıtı, Pz hedef: Paryetalde hedef uyaran yanıtı, Oz hedef: Oksipitalde hedef uyaran yanıtı.

Şekil 5. Fz,Cz,Pz ve Oz bölgelerinde ötiroid hasta, hipotiroid hasta ve kontrol grubunun P300 dalgasının genlik değerlerinin (μ V) karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Tiroid papiller karsinomu (PTK) en sık görülen endokrin kanserdir ve genellikle prognozu iyidir. PTK'da 10 yıllık sağ kalım %85-90'dır. Tiroksin ile supresyon tedavisi alan hastalarda 30 yıllık takipten sonra tümör rekürrens oranı %25 daha az tespit edilmiş ve kansere bağlı ölüm oranı daha düşük bulunmuştur (79).

Diferansiye tiroid karsinomalı (DTK) hastalarda tiroidektomi sonrası, tedavi (rezidülerin ablasyonu, nüksün tedavisi, metastazların tedavisi) veya takip amaçlı (tiroglobulin ölçümü veya radyoaktif iyot tüm vücut sintigrafisi için) yüksek TSH konsantrasyonuna ihtiyaç vardır. Genellikle DTK hastalarda TSH yükselmesi tiroid hormon replasman tedavisinin kesilmesi ile, diğer bir ifade ile 4-5 hafta süre ile tiroid hormon kesilmesiyle (endojen TSH stimülasyonu) elde edilir. Alternatif olarak rekombinant insan TSH (rhTSH) kullanılabilir (ekzojen TSH uyarımı). Rekombinant insan TSH uygulaması rezidü tümörlerin ablasyonu ve takip amaçlı birkaç yıldan beri kullanımı onaylanmıştır ancak nüks ve metastazı olan hastalarda RAİ tedavisi için kullanılmaz (80).

Klinik deneyim ve sistematik araştırmalar göstermiştir ki tiroid hormon replasmanı kesilmesinden sonraki süreçte sona doğru yaklaştıkça hastalarda tipik somatik belirtilerin yanında halsizlik, anksiyete-depresyon, dikkat ve konsantrasyon bozukluğu, hafıza kaybı, kognitif ve motor yavaşlama, yaşam kalitesinde azalma saptanmıştır (81). Hipotiroidizm önemli nörokognitif bozukluklar ile ilişkilidir çünkü hipotiroidi nörotransmisyon, bellek ve diğer yüksek beyin fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli olan yeterli enerjinin beyne sürdürülmesini engeller (77).

Hipotiroidizm genellikle bozulmuş bellek, psikomotor yavaşlama ve depresyonla ilişkilidir. Ancak tiroid değerleri ile kognitif veya psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki belirsizdir. Tiroid kanseri nedeniyle total tiroidektomi yapılan 10 hastanın ötiroid ve tiroid hormon kesilmesinden sonra hipotiroid dönemlerde psikometrik ölçümler kullanılarak depresyon, anksiyete ve psikomotor yavaşlama değerlendirilmiş (82). Hastaların ruhsal durumu ile bölgesel serebral kan akımı ve serebral glukoz metabolizmasını ilişkilendirmek için PET CT kullanılmış. Hipotiroidide genel olarak serebral kan akımı ve serebral glukoz metabolizmasında düşüş saptanmış ve spesifik lokal defekt saptanmamıştır. Hastalar ayrıca ötiroid döneme göre anlamlı olarak daha fazla depresif, anksiyöz ve psikomotor yavaşlamış olarak bulunmuş. Bu sonuçlar göstermektedir ki şiddetli hipotiroidizmde beyin aktivitesi global olarak azalmış ve primer depresyon görülmüştür (82).

Aşık hipotiroidi mental yavaşlama, yavaşlamış konuşma, bellek bozukluğu, oryantasyon bozukluğu, görev stratejisi ve olayların işlenmesindeki bozukluklar ile karakterizedir. İntranöronal T3 konsantrasyonu, gen ilişkili nörotrofinler, protein kinaz C, mitokondriyal protein, aktin, miyelin, adezyon moleküllerinin substratı olan RC3 (nörogranin) ve diğer hücre içi sinyalizasyon trafiği ile ilgili birçok proteinin transkripsiyon ve downregülasyon gibi hücre içi fonksiyonları için önemlidir (83,84,85). Tiroid hormon yetersizliğinde, tüm entellektüel fonksiyonlarda yavaşlama görülür. Hareketlere başlamada ve anlama kabiliyetinde güçlük, unutkanlık, uyuşukluk hali ile birlikte uyuklama bulunabilir (83).

1965 yılında Sutton ve arkadaşları tarafından tanımlanan P300, bilişsel işlevlere bağlı nöral olayların bir belirteci olduğundan yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur (59).

Tiroid kanserinin takibi sırasında gerek I^{131} taraması, gerekse I^{131} tedavisi öncesi tiroid hormonu ortalama 1 ay kesilmekte ve hasta akut hipotiroidiye girmektedir. Tiroid hormon kesilmesine bağlı akut hipotiroidinin hastalarda hayat kalitesi üzerine olumsuz etkisini gösteren çalışmalar olmakla birlikte kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran çalışma yoktur. Günümüzde tiroid hormon kesilmesinin olumsuzluklarının ciddi şekilde tartışıldığı ortamda kognitif fonksiyonlardaki muhtemel değişimin araştırılması da literatüre katkı sağlayacaktır. Biz bu çalışmamızda akut hipotiroidide

kognitif fonksiyonlardaki bozulmayı kantitatif olarak P300 uyarılmış potansiyel kullanarak araştırdık. P300'ün farklı hastalık durumlarında kantitatif tanıda bilişsel işlevlerin hassas, tekrarlanabilir ve güvenilir bir ölçüsü olduğu kanıtlanmıştır (86).

P300'ün, uyarının önemli olup olmadığı kararının verildiği bilişsel bir süreç sonrası ortaya çıktığına inanılmaktadır. P300 latansı, uyarının önemli olup olmadığına karar vermek için geçen süre ile ilişkili iken, P300 genliği beklenti, dikkat ve uyarının anlamı gibi psikolojik süreçlerle ilişkilidir (87).

Bizim çalışmamızda tiroid replasman tedavisi kesilmeden (ötiroid dönem) ve kesildikten sonra (hipotiroid dönem) olmak üzere hasta grubundan 2 kez kayıt alındı. Yapılan analizler sonucunda hastaların hipotiroid dönemde ötiroid dönemine göre paryetal bölgede, kontrol grubuna göre ise frontal bölge hariç diğer bölgelerde P300 dalgasının latans değerleri uzamış olarak saptandı. Ötiroid dönemde ise kontrol grubuna göre frontal bölge haricinde diğer bölgelerde P300 dalgasının latans değerleri uzamış olarak saptandı. P300 dalgasının latansındaki bu uzama bellek, yürütücü işlevler ve dikkat olmak üzere bilişsel işlevlerde ki bozulma ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Nazlıel ve arkadaşlarının 42 kronik otoimmün tiroiditli yeni tanıli hastalarda tiroid replasman tedavisine başlamadan önce ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında P300 dalgasının latansında anlamlı olarak uzama tespit etmiş ve bu çalışma bizim sonuçlarımızı desteklemektedir (78). Ayrıca Dejanovic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 subklinik hipotiroidili hastada ERP de spesifik ve ince kognitif fonksiyonların tespitindeki duyarlılığından dolayı subklinik hipotiroidide ERP P300'ün önemini vurgulamaktadır (8). Subklinik hipotiroidili hastalar ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında P300 dalgasının latansında anlamlı bir şekilde uzama ve P300 dalgasının amplitidünde azalma olması bozulmuş bilişsel işlevler için delil oluşturur. P300 dalgasının potansiyelindeki gecikme subklinik hipotiroidide bilişsel gerileme olduğunun çok iyi bir göstergesi olarak göze çarpmaktadır (8). Ayrıca entelektüel performansın P300 latansı ile korele olduğ ve entelektüel kayıpla latans uzaması arasında da bir ilişki olduğ gösterilmiştir (88).

Tiroid kanseri vakalarında özellikle tiroid kanser evresi arttıkça TSH'nın baskılanması önerilen bir tedavi şeklidir. Her ne kadar hastalarımızın önemli bir kısmı yüksek riskli olmasa da TSH hafif baskılı düzeyde bulunmuştur ve bizim çalışmamızda ötiroid

hastaların kontrol grubuna göre P300 latansında uzama saptadık. Hipertiroidi hastalarında bilişsel işlevlerdeki bozulma çeşitli psikometrik deneylere dayanılarak gösterilmiştir. Özata ve arkadaşları 20 hipertiroidizmlili hastanın tedavi başlamadan önce ve sonrasında P300 dalgasının latansını değerlendirmiş ve tedavi öncesi P300 dalgasının latansında uzama saptanmış, hastaların P300 dalgasının latansında tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (89). Tiroid kanseri tedavisinde subklinik tirotoksikoz oluşturacak dozlarda L-tiroksin kullanılmasının, kardiyak komplikasyonları (supraventrikuler aritmiler, sol ventrikul hipertrofisi, iskemik kalp hastalığının alevlenmesi), protrombotik süreci ve kemik kaybını tetikleyebilir. Hastaların bu komplikasyonlar açısından da takip edilmesi önerilmektedir (33). Akut hipotiroidi tablosuna benzer şekilde hastaların tiroid hormon replasmanı yaptığı dönemde de P300 latansında uzama olması dikkat çekicidir. Serum T3-T4 düzeyleri normal olmakla birlikte, bazı hastalarda TSH'nın baskılı olması subklinik hipertiroidi olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile hormonların kan düzeyleri doku düzeylerini doğrudan yansıtmamakta, uygun olduğunu düşündüğümüz dozlarda dahi kognitif fonksiyonlar etkilenmektedir. Bir diğer izahıda çalışma sırasında kesitsel bir zamanda inceleme yapmaktayız, ancak bizim bu kesitsel zamanda ölçtüğümüz hormon değerleri tüm zaman değerlerini ve doku düzeylerini, doku etkinliğini izah etmemektedir. Muhtemeldir ki replasman yaptığımız dozlar kişiler için fizyolojik dozları birebir taklit etmemektedir.

Çalışmamızda hastaların hipotiroid döneminde ötiroid dönemine ve kontrol grubuna göre P300 dalgasının genlik değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Ötiroid dönemde ise kontrol grubuna göre oksipital bölgede P300 dalgasının genlik değerleri kısa olarak saptandı. Hipotiroid dönemde genlik değerlerinde anlamlı farklılık olmamasını Sharma ve arkadaşlarının yaptığı çalışma desteklemektedir. Sharma ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yeni tanı konmuş subklinik ve aşikar hipotiroid hastaların bilişsel işlevlerini değerlendirmek için çalışma yapılmış (77). Endokrinoloji kliniğine başvuran 75 yeni tanı konulmuş subklinik ve aşikar hipotiroidili hastalar ve 75 sağlıklı kişiler çalışmaya kabul edilmiş. Yeni tanı konmuş aşikar hipotiroidili hastaların kontrol grubu ve subklinik hipotiroidili vakalar ile karşılaştırıldığında P300 dalgasının latansında anlamlı bir artış görülmüş iken subklinik hipotiroidili vakalar ile kontrol grubu

karşılaştırıldığında P300 latansında anlamlı bir fark saptanmamış. Ayrıca üç grup arasında P300 dalgasının genlik değerlerinde anlamlı fark saptanmamış (77).

P300 dalgasının fizyolojik yönü ve kortikal ağları ile ilişkisine yönelik çeşitli çalışmalar P300 dalgasının birkaç kortikal jeneratörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir, bunlar; medial temporal lob, temporo-paryetal bileşke, medial ve lateral frontal lobdur (90). Bizim çalışmamızın sonuçlarında da paryetal, santral ve oksipital bölgede anlamlı veriler elde edilmiştir.

Munte ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar görsel arama görevlerini yaparken görsel uyarılmış potansiyeller kaydedilmiş. Tiroid hormon replasman tedavisi alırken ve takipte tiroid hormon tedavisi kesildikten sonraki ERP karşılaştırmasında hipotiroid dönemde standart hedef amplitüde azalma ve başlangıcında gecikme farkı saptanmış. Bu sonuç net bir şekilde dikkatte azalmanın göstergesidir, dikkat araba sürmek gibi günlük görevlerde gereklidir (91).

Özata ve arkadaşları tarafından 14 hipotiroidi hastasını tedavi almadan önce ve tedaviden sonraki ERP kayıtlarını 30 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış. Tedavi öncesinde hipotiroidili hastalarda P300 dalgasının latansında uzama saptanmış. Hastaların tedaviden 1 ay sonraki P300 dalgasının latansında anlamlı değişiklik saptanmamış. P300 dalgasının latansı ötiroid dönemden 6 ay sonra normal değerlere dönmüş olarak saptanmış (92).

Özetle, bizim araştırmamızda hastaların tiroid papiller karsinom dışında bilinen ek hastalıkları yoktu ve hipotiroidiye girme süreleri belli olup bu süre akut diyebileceğimiz kısa bir döneme karşılık gelmektedir. Bizim araştırmamızda tiroid hormon tedavisinin kesilmesi üzerine akut hipotiroidiye giren DTK'li hastalarda P300 dalgasının latansı uzamıştır bu sonuç hastalarda kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğunun bir göstergesidir. Bu durum, hastalarda tiroid hormon tedavisinin kesilmesi yolu ile elde edilecek TSH yüksekliği yerine, rekombinant TSH enjeksiyonundan yararlanmanın daha uygun olabileceğine farklı bir açıdan kanıttır. Günümüzde tiroid hormon kesilmesi sonucu oluşan hipotiroidinin hayat kalitesini bozması ve iş kayıplarına yol açması gibi nedenlerle rekombinant TSH daha fazla önerilmektedir.

6. SONUÇLAR

Akut hipotiroidide kognitif fonksiyonları araştırdığımız bu çalışmada, elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1) Ötiroid ve hipotiroid dönem karşılaştırıldığında; hipotiroid dönemde paryetal bölgede hedef uyaran P300 latans değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubuyla hipotiroid hasta verileri karşılaştırıldığında frontal bölge haricinde diğer bölgelerde P300 latans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Hipotiroid hastalarda P300 latans değerleri uzun olarak bulunmuştur. Bu alışma akut gelişen hipotiroidide kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu gösterilmiştir.

2) Kontrol grubuyla ötiroid hasta grubu karşılaştırıldığında; P300 latansında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ötiroid dönemdeki P300 latansının kontrol grubuna göre uzun olması tiroid kanseri tedavisinde subklinik tirotoksikoz oluşturacak dozlarda L-tiroksin kullanılmasının kognitif fonksiyonlarda bozulma oluşturabileceğini göstermiştir.

3) En sık görölen endokrin kanser olan PTK'nın takibinde TVT gerekli olup, öncesinde TSH'nın yükselmesi gerekmektedir. Hastaların yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilediği bilinen bu döneme kognitif fonksiyonlarda bozulmanında eklenmesi tiroid hormonu kesilmeden rekombinant TSH enjeksiyonun daha faydalı olacağını düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Gardner David G, Shoback D, Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji (çeviri editörü: Tütüncü Neslihan B.) 2013, pp. 240-241
2. Lavin N, Lipincott Endokrinoloji ve Metabolizma (çeviri editörü: Tütüncü Neslihan B.) 2012, pp. 414.
3. Begin ME, Langlois MF, Lorrain D, et al. Thyroid function and cognition during aging. *Current Gerontology and Geriatrics Research* 2008 ; doi:10.1155/2008/474868.
4. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, et al. Health status, mood, and cognition in experimentally induced subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92: 2545-2551.
5. Osterweil D, Syndulko K, Cohen S. et al. Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *Journal of The American Geriatrics Society* 1992; 40:325-335.
6. Keith HC, Oken SB (editor). Endogenous event related potentials. Evoked Potentials In Clinical Medicine, 3.Ed. Lipincott- Rover Publisher 2000; 529-563
7. Chiappa KH (Ed.). Evoked potentials in clinical medicine. Lippincott Williams & Wilkins 1997; 529-563.
8. Dejanovic M, Ivetic V, Nestorovic V, et al. The value of P300 Event Related Potentials in the assessment of cognitive function in subclinical hypothyroidism. *Minerva Endocrinologica* 2015; doi:10.5937/pramed1502097D
9. Dillmann W, Tiroid. Cecil textbook of medicine (22nd ed). A. Goldman (eds). Güneş kitabevi 2006, pp. 1391 - 1406.
10. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2.Baskı. Ankara: Güneş kitabevi 2003, Cilt:2 Bölüm:12.

11. Guyton & Hall. Tiroidin Metabolik Hormonları. Tıbbi Fizyoloji 2001, pp. 858 - 868.
12. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Archives of Internal Medicine 2000; 160: 526-534.
13. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French J, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. Clinical Endocrinology 1995; 43:55-68.
14. Weetman AP, Mc Gregor AM. Autoimmune Thyroid Disease: Further Developments in Our Understanding. Endocrine Reviews 1994;15:788-830.
15. Mehta V, Savino JA. Surgical management of the patient with a thyroid disorder. Clinics in Geriatric Medicine 1995; 11:291-309.
16. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. Archives of Internal Medicine 1998; 158: 1413-1418.
17. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, et al. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1990;70:534-539.
18. Parving HH, Helin G, Garbursch C. Acid glycosaminoglycans in myxedema. Clinical Endocrinology 1982; 16: 207 - 210.
19. Özata M, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavisi, tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi 2003, pp. 1-15.
20. Fauci AS, Jameson JL, Tiroid bezi hastalıkları, Harrison's Principles of Internal Medicine. 17 ed. New York 2008, pp. 2224-2247.
21. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone: the National Institutes of Health Prospective Study. Annals of Internal Medicine 1995;123:572-583.

22. Retetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocrine Reviews* 1993;14:348-399.
23. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 1994; 4:225-232.
24. Wells SA, Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer of the endocrine system. *Cancer Principles of Oncology (8th Ed)* Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2008, ch 44, pp. 1655-1682
25. Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features part 1. *Cancer Control* 2000; 7: 276-287.
26. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 1994;73:424-431.
27. Zidan J, Karen D, Stein M, et al. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;97:1181-1185.
28. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, et al. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology* 1988;12:22-27.
29. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008;18:1179-1181.
30. Herrera MF, Hay ID, Wu PS, et al. Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World Journal of Surgery* 1992;16:669-674.
31. Cheung CC, Boerner SL, MacMillan CM, et al. Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid: a variant of papillary carcinoma proved by molecular genetics. *The American Journal of Surgical Pathology* 2000; 24:1622-1626.
32. Lee JY, Shin JH, Han BK, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: imaging and cytologic findings. *Thyroid* 2007;17:567-573.

33. Tiroid hastalıkları kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği 2016; 65-74.
34. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, Lee TM, Irvin GL 3rd. Surge on performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *The American Journal of Surgery* 2004;70: 576.
35. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Archives of Surgery* 2006;141:489-496.
36. Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92:3590-3594.
37. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1992; 70:1585-1590.
38. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low and high-risk patients. *Thyroid* 2001;11:877-881.
39. Kim ES, Kim TY, Koh JM, et al. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clinical Endocrinology* 2004;61:145-148.
40. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, et al. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2005; 352:2406-2412.
41. Li X, Zhao C, Hu D, et al. Hemithyroidectomy increases the risk of disease recurrence in patients with ipsilateral multifocal papillary thyroid carcinoma. *Oncology Letters* 2013;5:1412-1416.

42. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World Journal of Surgery* 1994;18:123-130.
43. Soh EY, Clark OH. Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 1996;25:115-139.
44. Ark N, Zemo S, Nolen D, et al. Management of locally invasive well-differentiated thyroid cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2008;17:145-155.
45. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Annals Surgery* 2007;246:375-384.
46. Fogelfeld L, Wiviott MB, Shore-Freedman E, et al. Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions. *The New England Journal of Medicine* 1989;320:835-840.
47. Spitzweg C, Harrington KJ, Pinke LA, et al. The sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86:3327-3335.
48. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
49. Folstein MF, Folstein SE, Moltugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading cognitive state of the patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12:189-198.
50. Hajek VE, Gagnon S, Ruderman JE. Cognitive and functional assessments of stroke patients: an analysis of their relation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1997;78:1331-1337.

51. Wade DT. Measurement in neurological rehabilitation. *Current Opinion in Neurology* 1992;5: 682-686.
52. Greenberg JP, Good DC. Functional assessment in neurologic disability. *Principles of Neurologic Rehabilitation*. New York: McGraw Hill 1998; 7-27.
53. Al-Khawaja I, Wade DT, Collin CF. Bedside screening of aphasia: a comparison of two methods. *Journal of Neurology* 1996;243:201-204.
54. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *International Journal of Psychophysiology* 2000; 38: 3-19.
55. Goodin DS. Event-related (endogenous) potentials. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 1992; 627-642.
56. Topaktaş S. Demansta elektrofizyolojik incelemeler. *Demans Dergisi* 2002; 2:17-20
57. Keith HC, Oken SB (editor). *Evoked potentials in clinical medicine*, 3.Ed. Lipincott-Rover Publisher 2000, pp. 529-563
58. Süer C, Gölgeci A, Yılmaz A. Görsel ve İşitsel Uyarım Teknikleri. *Beyin dinamiği Multidisipliner Lisansüstü Yaz Okulu Ders Notları*. 1999, pp. 1-9.
59. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji*, Ege Üniversitesi Basımevi 1994, pp. 22-35.
60. Polich J. P300 clinical utility and control of variability. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1998; 15:14-33.
61. Stapleton JM, Halgren E, Morena KA. Endogenous potentials after anterior temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 1987; 25:549-557.
62. Smith ME, Halgren E, Sokolic M. et al. The intracranial topography of the p3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1990; 76: 235-248.

63. Enoki H, Ohtsuka Y, Yamada Y, et al. P300 in epileptic children: Cognitive effects of antiepileptic drugs .Psychiatry and Clinical Neurosciences 1991; 45:430-432.
64. Smith ME, Halgren E, Sokolic M. The intracranial topography of the P3 eventrelated potential elicited during auditory oddball. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1990; 76:235-248.
65. Golgeli A, Tanriverdi F, Suer C, et al. Utility of P300 auditory event related potential latency in detecting cognitive dysfunction in growth hormone (GH) deficient patients with Sheehan's syndrome and effects of GH replacement therapy. European Journal of Endocrinology 2004;150:153-159.
66. Ashton CH, Lu B, Marsh VB. Subchronic hydrocortisone treatment alters auditory evoked potentials in normal subjects. Psychopharmacology 2000; 152:87-92.
67. Shelton PP, Hardmann AM, Allen J. Seasonal photoperiod, gender and P300. Biological Psychology 2002; 60:151-171.
68. Tandon OP, Verma A, Ram BK. Cognitive dysfunction in NIDDM: P3 event related evoked potential study. Indian Journal of Physiology and Pharmacology 1999;43:383-388.
69. Smith DBD, Donchin E, Cohen L, et al. Auditory averaged potentials in man during selektive binaural listening. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1970;28:146-152.
70. Sutton S, Braren M, Zubin J, et al. Evoked potentials correlates of stimulus uncertainty. Science 1965; 150: 1187-1188.
71. Sutton S, Tueting P, Zubin J, et al. Information delivery and sensory evoked potential. Science 1967; 155: 1436-1439.

72. Smith ME, Halgren E, Sokolik M, et al. The intracranial topography of the P300 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1990; 76: 235-248.
73. Ceylan ME, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni 2. baskı, İstanbul 2002, pp. 347-350.
74. Polich J, Ehlers CL, Otis S, et al. P300 latency reflects the degree of the cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1986;63:138-144.
75. Caravaglios G, Natale E, Ferraro G, et al. Auditory event-related potentials (P300) in epileptic patients. *Clinical Neurophysiology* 2001;31:121-129.
76. Soysal A, Aysal F, Atay T, et al. Cognitive impairment in Multiple Sclerosis: an auditory event-related potential (P300) study. *Journal of the Neurological Sciences* 2003; 25:549-557.
77. Sharma K, Behera JK, Sood S, et al. Study of cognitive functions in newly diagnosed cases of subclinical and clinical hypothyroidism. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine* 2014;5:63.
78. Nazliel B, Yilmaz M, Kocer B, et al. Event related potentials in hypothyroidism *Electromyography and Clinical Neurophysiology* 2007; 48: 203-208.
79. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American Journal of Medicine* 1994; 97:418- 428.
80. Lodemann E, Bockisch A, Gorges R. Short-term hypothyroidism in thyroid cancer patients and cognitive-motor performance relevant for driving. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1726-1735.
81. Botella-Carretero JI, Gal JM, Caballero C, et al. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 2003;10:601-610.

82. Constant EL, De Volder AG, Ivanoiu A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86, 3864-3870.
83. Bernal J. Action of thyroid hormone in brain. *Journal of Endocrinological Investigation* 2002;25:268–288.
84. Sampson D, Pickard M, Evans I, et al. Thyroid hormone regulates the expression of α -internexin in neurons in culture. *NeuroReport* 2002;13:273–276.
85. Lorenzo PI, Menard FD, Miller FD, et al. Thyroid hormone-dependent regulation of T α 1 α -tubulin during brain development. *Molecular and Cellular Neuroscience* 2002;19:333-343.
86. Smith ME, Halgren E, Sokolik M, et al. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1990;76:235-248.
87. Vandoolaeghe E, Van Hunsel F, Nuyten D, et al. Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *Journal of Affective Disorders* 1998;48: 105-113.
88. Amaducci L, Amato MP, Maria Pia. Cognitive impairment in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1997; 103:53.
89. Ozata M, Ozkardes A, Odabasi Z, et al. Auditory even-related brain potentials in hyperthyroidism. *Acta Neurologica Belgica* 1997; 97:228-232.
90. Hansenne M. The P300 cognitive event-related potential. I. Theoretical and psychobiologic perspectives. *Clinical Neurophysiology*, 2000;30: 191-210.
91. Münte TF, Lill C, Otting G, et al. Cognitive changes in short-term hypothyroidism assessed with event-related brain potentials. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1109-1118.

92. Ozata M, Ozkardes A, Corakci A, et al. Event-related brain potentials in patients with hypothyroidism. *Endocrine Practice* 1997;3: 349-352.



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Burcu Eren Cengiz 'e ait "Akut Hipotiroidide Kognitif Fonksiyonlar" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:26 / 05 / 2016

İmza

Başkan : Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI

Üye :Prof. Dr. Şebnem GÜRSOY

Üye :Doç. Dr. Züleyha C. Ö. KARACA