

**T.C.**  
**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TİROİD DİSFONKSİYONU OLAN KADIN HASTALARDA**  
**MENSTRUASYON BOZUKLUKLARI VE SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gökçen GÜNGÖR**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY**

**Manisa, 2014**

## ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinin en önemli kademesi olan ve meslek hayatımın bundan sonraki kısmını yönlendirecek uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleki eğitimimin burada sonlanmayıp, aslında yeni başladığının farkında olarak;

Çalışmalarım sırasında öneri ve yardımlarıyla tezimin şekillenmesini ve oluşmasını sağlayan, engin bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım tez danışmanım değerli hocam Prof.Dr. Zeliha Hekimsoy'a

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde çok büyük emekleri olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, kendilerini daima örnek alacağım tüm değerli hocalarıma,

Asistanlığım süresince eğitimime destek veren, her zaman sabır ve hoşgörülerini hissettiğim tüm yan dal asistanı abilerim ve ablalarıma,

Bu süreçteki iyi kötü her anımı paylaştığım, keyifle çalışmama vesile olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Klinik hemşire ve personellerimize,

Hayatı büyük bir keyifle, omuz omuza birlikte göğüslediğim tüm dostlarıma,

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve varlıkları ile bana güç veren canım aileme

Yürekten teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Gökçen GÜNGÖR

# İÇİNDEKİLER

<b>I. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>II. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Tiroid bezi gelişimi, anatomisi ve histolojisi.....	3
2.3. Tiroid hormonu fizyolojisi .....	4
2.4. Tiroid hormonu periferik etkileri.....	7
2.5. Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi.....	12
2.5.1. Normal Serum TSH seviyeleri .....	13
2.5.2. Serum T3 ve T4 seviyeleri.....	14
2.5.3. Serum serbest T3 ve serbest T4 seviyeleri .....	14
2.5.4. Tiroid fonksiyon testlerinin klinikte kullanımı.....	15
2.5.5. Antitiroid antikolar.....	16
2.6. Tiroid fonksiyonlarını etkileyen faktörler.....	17
2.7. Tiroid hastalıkları .....	18
2.7.1. Hipotiroidi .....	18
2.7.1.1. Hipotiroidi nedenleri .....	19
2.7.1.2. Hipotiroidi semptomları .....	25
2.7.1.3. Subklinik Hipotiroidi.....	29
2.7.2. Hipertiroidi .....	31
2.7.2.1 Hipertiroidi nedenleri .....	32
2.7.2.2. Hipertiroidi semptomları .....	36
2.7.2.3. Subklinik hipertiroidi .....	39
2.7.3. Guatr .....	41
2.8. Hipotalamo pitüiter tiroid aksı ve kadın üreme sistemi.....	43
2.9. Menstruasyon bozuklukları .....	45
2.9.1. Normal Menstruel Siklus.....	45
2.9.2. Anormal Uterin Kanama Nedenleri.....	45
2.10. Hipotiroidide kadın üreme sistemi (aşikar ve subklinik hipotiroidide).....	49
2.11. Tirotoksikozda kadın üreme sistemi (aşikar ve subklinik hipertiroidide) .....	52

<b>III. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>55</b>
<b>IV. BULGULAR .....</b>	<b>59</b>
<b>V. TARTIŞMA.....</b>	<b>63</b>
<b>VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>72</b>
<b>VII. ÖZET .....</b>	<b>75</b>
<b>VIII. İNGİLİZCE ÖZET .....</b>	<b>77</b>
<b>IX. KAYNAKLAR.....</b>	<b>79</b>

## I. GİRİŞ

Tiroid hormonları fetal hayatta ve doğum sonrası ilk yıllarda sinir sisteminin büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynadığı gibi, pübertal büyüme ve gelişmenin optimal olması için de gereklidir. Erişkin dönemde ise reproduktif fonksiyonların sağlanması ve sürdürülmesinde önemli bir yere sahiptir. Tiroid hormonları, overler üzerine olan direkt veya seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), prolaktin (PRL), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımı üzerine olan indirekt etkileri aracılığı ile menstruel fizyolojiyi etkiler (1).

Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ve hipotalamo hipofizer ovaryan aksın fizyolojik olarak ilişkide olduğu ve birçok patolojik durumda içiçe geçmiş mekanizmalarla birlikte hareket ettikleri deneysel ve klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (2).

Tiroid disfonksiyonlarından hem hipertiroidi hem de hipotroidi, menstruel bozukluklara yol açabilir. Karşımıza çıkabilecek menstruel bozukluklar: oligomenore, polimenore, hipermenore, hipomenore, menoraji, metroraji, menometroraji gibi adet düzensizlikleri hatta sekonder amenoredir.

Hipertiroidide en sık görülen menstruasyon bozukluğu oligomenoredir. Anovuluar sikluslar oldukça sık görülür. Artmış kanama miktarı da seyrek olmakla birlikte görülebilir (2). Hipotiroidide ise genellikle anormal menstruasyon düzeni ve polimenore görülür (1).

Fertilite hem hipertiroid hem de hipotiroid kadınlarda azalmıştır ve gebeliğin sağlanması ve sürdürülmesi ötiroid durumdaki kadınlardan daha zordur (3). Hipotiroidide tiroid hormon replasman tedavisi ile menstruel bozukluk ortadan kalkar ve normal menstruasyon düzeni sağlanabilir. Tiroid otoimmünitesinin, düşük oranını arttırdığı gösterilmiş olup, levotiroksin (LT4) tedavisinin koruyuculuğu gösterilememiştir. Hipertiroidinin tedavisi ile de menstruel bozuklukların düzeldiği gösterilmiştir (4).

Bu çalışmada tiroid disfonksiyonu olan kadınlarda menstruasyon bozukluklarının sıklığının değerlendirilmesi ve tiroid disfonksiyonu olmayan sağlıklı kadınlarla karşılaştırılması amaçlandı.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Tiroid bezi ilk olarak 16. yüzyılda Andreas Vesalius tarafından tanımlanmakla beraber, Leonardo da Vinci tarafından muhtemelen daha erken bir tarihte tanımlandı. 1656 yılında Thomas Wharton, tarafından Latince 'glandula thyreoidea' olarak isimlendirildi. Latince adı, yunanca 'thyr' (kalkan) ve 'eidos' (görünüş ) kelimelerinden oluşan, larinksteki kalkan şekilli kıkırdak anlamına gelmektedir.

Tiroid bezinden üretilen tiroksin hormonu, tirozil rezidülerinden (tirozin aminoasiti içeren) oluşmaktadır. Tirozin yunanca peynir anlamına gelen 'tyros' kelimesinden köken almış olan aromatik bir aminoasittir. Tiroksin tiroidden değil, tirozinden köken almıştır (5).

### 2.2. Tiroid bezi gelişimi, anatomisi ve histolojisi

Tiroid bezi iki ayrı fizyolojik endokrin sistemden oluşur. Bunlardan ilki, tiroid bezinin büyük bir kısmını oluşturan, triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarının üretiminden sorumlu olan kısımdır. İkinci kısım ise bir peptid hormon olan 'kalsitonin' üretiminden sorumludur. Tiroid bezinin anatomik ve işlevsel durumunun başlıca düzenleyicisi, ön hipofizden salgılanan tiroid stimülan hormondur (tirotropin). Tirotropin salgılayan ön hipofizer hücrelerin %1-5'ini oluşturan tirotrop hücreler, gestasyonun 12. haftasında fetal hipofizin, anteromedial bölgesinde immünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilebilir (6). Gestasyonun 14. haftasında biyolojik olarak aktif TSH, hipofiz bezinde saptanacak düzeye gelir. Tirotrop hücrelerin anensefalik fetuslarda da geliştiği gösterilmiştir. Doku kültürü çalışmaları, diferansiyasyon ve maturasyonlarının hipotalamik hormonlardan bağımsız olduğunu göstermiştir (7,8). Pitüiter transkripsiyon faktörü-1 (Pit-1), GATA-2 ve PROP1 gibi çeşitli transkripsiyon faktörlerinin tirotrop hücrelerin maturasyonu ve diferansiyasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (9).

Tiroid bezi, erişkinde ortalama 12–20 gr ağırlığındadır. Yaklaşık hacmi 12-20 ml'dir. Kadınlarda daha geniştir. Üst normal sınırları, eski literatürlerde daha fazla iken, bugün iyodun ulaşılabilirliği nedeni ile toplumda tiroid bezi ortalama ağırlığı azalma göstermiştir. Kelebek şeklinde olan tiroid bezi, iki lateral lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşur (5).

Boyun bölgesinde larenksin önünde yerleşmiş olan tiroid bezi, bir köprünün birleştirdiği iki lobtan oluşmaktadır. Tiroid bezinin her bir lobu, tiroidin temel yapısı olan folliküllerden oluşur. Tiroid dokusu 20-30 milyon tiroid follikülü içerir. Tiroid follikülü veya asinus bezin yapısal ve fonksiyonel birimidir. Follikül hücresine tirosit adı da verilir. Follikül tiroglobulin bakımından zengin bir madde olan kolloid ve onu çevreleyen tek sıralı kübik epitel hücrelerinden oluşmuştur. Kolloidin başlıca maddesi, molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan, büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir (10).

Parafoliküler hücre veya 'C hücreleri' ise folikül epitelinin bir parçası olarak veya tiroid foliküllerinin arasında ayrılmış hücre kümeleri şeklinde bulunur. Nöral kristadan orijin alan 'C hücreleri' depolanmış hormon olan kalsitonini temsil eden küçük sitoplazmik granüller içerir (10).

### **2.3. Tiroid hormonlarının fizyolojisi**

Her gün yaklaşık 90 µg (90 mcg) T4 sadece tiroid dokusundan üretilir. Günlük T3 üretimi ise yaklaşık 30 µg civarındadır. T3'ün çok az bir kısmı direkt olarak tiroid dokusundan gelir. Büyük bir kısmı T4'ün T3'e ekstratiroidal dokularda 5-deiyodinasyonu ile oluşur. Serum T4 konsantrasyonu, T3 konsantrasyonundan yaklaşık 50 kat daha fazladır (T4 referans aralığı: 70-150 nmol/L iken; T3 için 1.5-3.0 nmol/L dir; değerler kullanılan analitik metod ve popülasyona göre değişir) (11).

T4'ün sadece %0.1'i ve T3'ün sadece % 0.3'ü serbest formda bulunur. Geri kalan kısmı tiroid bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (prealbumin) ve albümine bağlı olarak dolaşımda bulunur. Özellikle TBG'de olmak üzere transport proteinlerinin düzeylerindeki değişimler total T4, T3

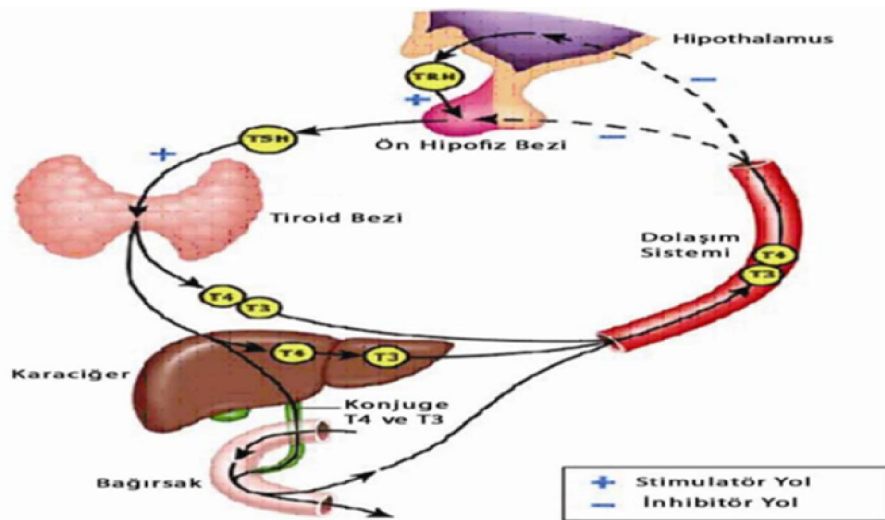


konsantrasyonlarını etkilerken, serbest hormon konsantrasyonlarını etkilemezler. Bu nedenle yüksek TBG konsantrasyonları, total T4 ve T3 seviyesinde yükselmeye sonuçlanırken, serbest T4 ve serbest T3 üstünde önemsiz bir etkiye sahiptir (11).

İyot normal tiroid fonksiyonları için gereklidir ve besinler yoluyla alınması gereklidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre erişkinlerde günlük iyot alımı en az 150 mcg, gebe ve emziren kadınlarda 250 mcg olmalıdır (12,13).

Tiroid aktivitesi, hipofizer tiroid stimulan hormonun (TSH) merkezi bir rol oynadığı bir seri faktör tarafından düzenlenir. Hipofizden TSH salınımı hipotalamustan salınan 'tiroliberin' (TRH) aracılığı ile sağlanır, dopamin tarafından ise inhibe edilir. Bu maddeler, hipotalamustan hipofize portal venöz sistem aracılığı ile taşınır (14).

T3 ve T4, çeşitli mekanizmalar üzerinden, negatif feedback ile TSH salınımını düzenler. TRH regülasyonunu direkt etkileyerek, TSH sentez ve salınımını etkilerler. TRH üzerindeki etkilerini, hipotalamustan salınımı etkileyerek ya da pitüiter tirotropik hücrelerde TRH reseptörlerinin sentezini inhibe ederek sağlarlar (14). Şekil 1'de hipotalamo hipofizer tiroid aksı ve tiroid hormon üretimi özetlenmiştir.



**Şekil 1:** Tiroid hormon üretiminin regülasyonu (15)

Hipofizer TSH üreten hücreler, T4 tarafından inhibe olur. Normal koşullarda inhibitör etki dolaşımdaki T4 tarafından sağlanır. Primer hipotiroidide erken dönemde TSH konsantrasyonunun artması, T4 konsantrasyonundaki düşme ile ters ilişkilidir. Primer hipotiroidide erken evrede T3 konsantrasyonu daha az etkilenir. T4'ün T3'e artmış dönüşümü ile normal serum T3 seviyeleri sağlanır. Düşük T3 konsantrasyonları belirgin hipotiroidide karşımıza çıkar (14).

Tiroid hormonlarının negatif 'feedback' etkisi ve TRH'ın pozitif stimülatuar etkisine ek olarak, TSH salınımını etkileyen birçok faktör mevcuttur. Tablo 1 de bu faktörler özetlenmiştir (16).

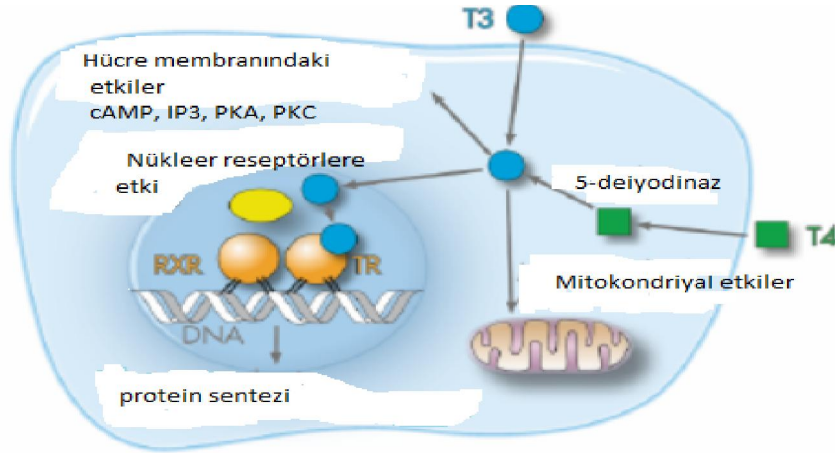
**Tablo 1.** TSH salınımını etkileyen faktörler (16)

<b>TSH salınımını arttıranlar</b>	<b>TSH salınımını azaltanlar</b>
TRH	T3,T4
Leptin	Somatostatin
Soğuk maruziyeti	Dopamin
Arginin vazopressin	Kortizol
Glukagon like peptid 1 (GLP-1)	Açlık
Galanin	Retinoid X agonistleri
	Proinflamatuvar sitokinler
	Gastrin salgılatıcı peptid
	Kolesistokinin
	Nöropeptid Y
	Cerrahi stres

Tiroksin hormonunun vücuttaki tüm hücrelerde büyüme, gelişme ve hücre fonksiyonları üzerine etkisi mevcuttur. T4, esas biyolojik etkiden sorumlu olan T3 için bir ön hormondur. T4 ve T3 hücreye, hücre membranındaki transport proteinleri aracılığı ile girer. Hücreye girdikten

sonra T4, T3' e dönüşür. T3 nükleusa girer ve nükleus içindeki spesifik reseptörlerine bağlanır (17).

T3'ün hedef hücrede genomik (protein sentezi) ve non-genomik (hücre membranı ve mitokondriyal etkiler) olmak üzere iki önemli etkisi mevcuttur. Non- genomik etkileri birkaç dakika içinde başlar ve etkisi birkaç saat sürer. (Hücre içi sinyal yollarında görevli transmembran reseptör proteinlerinin upregülasyonu, mitokondriyal aktivitenin artırılmasına neden olur). Genomik etkiler daha önemlidir ve etkinin başlaması saatler sürer. Sonuç olarak günler ve haftalar süren protein ekspresyonu değişiklikleri, reseptör ve hormon üretiminde değişimler olur (17).



**Şekil 2:** Tiroid hormonunun hüresel etkileri (17)

#### 2.4. Tiroid hormonlarının periferik etkileri

Tiroksin seviyesinin artması tiroksikozun tipik semptomlarıyla karşımıza gelir. Kalp hızındaki artışla belirlenebilmesiyle beraber tiroksinin hücre fonksiyonları üzerindeki etkisi ve metabolik süreçlere etkisini objektif olarak değerlendirmek güçtür (18).

Tiroksin konsantrasyonundaki değişimler birçok organı etkiler:

## **Lipid metabolizması**

Tiroid hormonları, plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu yükseltir. Hücrelerde serbest yağ asidi oksidasyonunu artırır. Kan kolesterol, fosfolipid ve trigliserid düzeyini düşürür. Karaciğerde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörlerinin artmasına ve kolesterolün kandan uzaklaşmasına neden olur. Hipotiroidide serum kolesterol düzeyi başta LDL fraksiyonu olmak üzere yükselir. Trigliserid seviyelerinde ise ılımlı bir yükselme görülür. Lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktivitesinde azalma vardır. Hipertiroidide ise kolesterol düzeyi, LDL kolesterol belirgin olmak üzere düşer. Lipid metabolizmasındaki etkiler en çok T3 ile ilişkilidir (18).

## **Protein metabolizmasına etkileri**

Karaciğerde sentezlenen plazma proteinleri tiroid hormonlarından etkilenir. Tiroid hormonu eksikliğinde karaciğerde lipoprotein lipaz, SHBG yapımı azalmıştır. Hipertiroidide ise TBG seviyelerinin azaldığı, SHBG seviyesinin arttığı görülür (18).

## **Karbonhidrat metabolizmasına etkileri**

Tiroid hormonları, glukozun hücreler tarafından tutulmasını, glikolizi, glukoneogenezi ve sindirim sisteminde emilim hızını ve insülin salgılanmasını artırır. Karbonhidrat alımı sonrası, tiroid hormonu etkisi ile kan glukoz düzeyi hızla artar ve ardından hızla azalır (20,21). Tirotoksikozda intestinal glukoz emilimi ve insülin yıkımının artması ile diyabetlinin insülin ihtiyacı artabilir. Tiroid hormonu eksikliğinde oral glukoz tolerans testinde (OGTT) insülin cevabı gecikmiştir. Dokuların glukoz alımı da yavaşlamıştır. Ekzojen insüline duyarlılık artmış veya normaldir. Diabetes mellitus'lu hastada hipotiroidi gelişirse, insülin ihtiyacı azalır (19).

## **Hipofiz bezi**

Tiroid hormonlarının periferik etkileri ile TSH' in feedback regülasyonu sağlanır. TSH seviyesinin ölçümü ile indirekt olarak tiroid hormon konsantrasyonları hakkında fikir sahibi olunur (18).

## **Konnektif dokular**

Tiroid hormonları doku döngüsünü hızlandırır. Kollajen sentezini artırır. Sentez sırasında prokollajenden, propeptidler ayrılır. Bu esnada hidrokspirolin, deoksipiridinolinler, piridinium çapraz bağları gibi yıkım ürünlerinin idrarda artmış atılımı görülür (18). Tiroid hormonu eksikliğinde, hidrofilik glikozaminoglikanların (HGG) yıkılımı azalır ve kapiller permeabilitede artış meydana gelir. Yıkılamayan HGG'lerin ara dokularda birikmeye başlamasıyla interstisyel ödem oluşur. Deri ve diğer dokularda, kalp ve çizgili kas dahil, HGG'lar birikir. Deri şiş, kaba, soluk bir görünüm alır (miksödem). Miksödem, göz çevresi, supraklaviküler bölgede, el ve ayak sırtlarında belirgindir. İnterstisyel birikim, dilde büyümeye, larenks mukozası ve larenksde kalınlaşmayla çatlak karakterde ve boğuk bir ses tonuna neden olur. Yara iyileşmesi gecikebilir. Saçlarda, kıllarda kuruma, çabuk kırılma ve büyümelerinde gecikme görülür. Tırnaklarda da benzer etkilenmeler olabilir (19).

## **İskelet sistemi**

Tiroid hormonları kemik döngüsünü hızlandırır. Kemik yıkımını artırır. Yapımı ise daha az derecede artırır. Sonuç olarak kemik kitlesi azalır, kemiğin kalitesi ve mikromimarisi değişir. Kemik gücü ve dayanıklılığı azalır. Aşkar ve subklinik hipertroidide kemik mineral dansitesinin azaldığı gösterilmiştir. Kemikteki remodellingin artması ile serum kalsiyum seviyelerinin arttığı gözlenir. Hipotroidide ise kemik döngüsünün yavaşladığı, kemik mineral dansitesinin ise normal ya da hafif artmış olduğu gösterilmiştir (18).

## **Oksijen tüketimi üzerine etkileri**

Tiroid hormonları, beyin, dalak ve testisler hariç, bütün dokularda Na-K ATPaz uyarısı ile oksijen (O<sub>2</sub>) kullanımını artırır. Kalorijenik etki, T<sub>4</sub> ile 1–2 gün içinde başlar. Bu etkiyi bazal metabolizmadaki yükselme ile izlemek mümkündür. Dokuların O<sub>2</sub> tüketiminin artması ile eritropoetin yapımı artar (19).

## **Sempatik sinir sistemi ile ilişkileri ve kalp üzerine etkileri**

Tiroid hormonları kalpte ve başka dokularda  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin sayısını ve affinitesini artırır. Katekolaminlerin plazma düzeyi normaldir, fakat tiroid hormonlarının etkisiyle etkinlikleri artar. Titreme, terleme, kalp hızı ve debisinde artış olur. Tiroid hormonları katekolaminlerin pozitif inotropik ve kronotropik etkisini potansiyalize eder (20, 21).

## **Tiroid hormonlarının endokrin etkileri**

Tiroid hormonlarının birçok endokrin bez fonksiyonu üzerine etkileri vardır. Tiroid hormonları adrenal glukokortikoidlerin karaciğerdeki metabolizmasını hızlandırır. Bu durum, adrenokortikotropik (ACTH) hormonun ön hipofizden yapımını artırarak, adrenal bezlerden glukokortikoidlerin salgılanmasını da artırır (20, 21). Ağır ve uzun süren hipotiroidilerde hipofiz ve adrenal bez fonksiyonlarında da azalma olabilir. Stres veya hızlı tiroid hormonu replasmanı, adrenal yetmezliğin ortaya çıkmasına neden olabilir (19). Tiroid hormonu eksikliği, erkekte libido kaybı ve impotansa, kadında, libido azalması, menoraji ve polimenoreye neden olur (20, 21). Tiroid hormonu eksikliği puberteyi geciktirir. Pubertede anovulatuvar sikluslerin oluşumuna neden olur. Hipotiroidili erişkin kadında, SHBG ve total östrojen azalır. Östrojen ve progesteron klirensi de azaldığından serbest östrojen normaldir. Progesteron sekresyonu yetersiz olup endometrium proliferasyonunun devam etmesine, irregüler menstrüel ve aşırı kanamalara neden olur. Preovulatuvar folikül stimüle edici hormon, luteinizan hormon (FSH-LH) zirvesi olmaz ve anovulatuvar sikluslar olabilir ve infertilite sıklıdır (19).

## **Tiroid hormonlarının solunum sistemine etkileri**

Tiroid hormonları, metabolik hızın artması, oksijen kullanımının ve karbondioksit oluşumunun artmasına neden olurlar. Böylece solunum hızı ve derinliği de artar (20, 21). Hekimsoy ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidide tiroid hormon replasman tedavisinin solunum fonksiyonları üzerine olan etkisini araştırdığı çalışmada; subklinik hipotiroidisi olan hastalar, tiroid hormon tedavisi öncesi ve sonrasında (hastalar ötiroid olduklarında) arteryel kan gazı parametreleri ve solunum fonksiyonlar açısından değerlendirilmiştir. Tiroid hormon tedavisi sonrası oksijen saturasyonları istatistiksel olarak daha yüksek saptanmakla beraber, klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Solunum fonksiyon testlerinde ise tiroid hormon tedavisi öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tiroid hormon tedavisinin, subklinik hipotiroidi değil de, overt hipotiroidide solunum fonksiyonları üzerine etkisi olduğu görülmektedir (22). Tiroid hormonu eksikliğinde, maksimal solunum kapasitesi ve difüzyon kapasitesi azalmıştır. Egzersiz gücü azalır, eforla nefes darlığı gelişebilir. Şiddetli hipotiroidide miyopati, solunum kaslarının miksödemli infiltrasyonu ve solunum merkezinin depresyonu, alveolar hipoventilasyona ve CO<sub>2</sub> retansiyonuna yol açar. Miksödem komasının gelişmesine katkıda bulunur. Makroglossinin de etkisiyle obstrüktif uyku apnesi oldukça sıktır ve tedaviyle kaybolur (19).

## **Tiroid hormonlarının gastrointestinal sisteme olan etkileri**

Tiroid hormonları, iştah, besin alımı, sindirim sistemi peristaltizmi ve sindirim sıvılarının salgılanmasında artışa neden olur. Barsak peristaltizminin azalması hipotiroidili hastada kabızlığa yol açarken, hipertroidide persitaltizmin artması ise ishale neden olur (20, 21). Tiroid hormonu eksikliğinde özefagus motilite bozuklukları ve disfaji sıklıkla görülür ve tiroksin tedavisiyle düzelir. Kronik otoimmün hipotiroidi vakalarının 1/3'ünde gastrik paryetal hücre antikoru pozitifliği, %10 vakada ise klinik belirgin pernisyöz anemi görülmektedir. Safra kesesinin boşalması gecikir. Yenidoğanda sebat eden hiperbilirubineminin nedeni hipotiroidi olabilir (19).

## **Tiroid hormonlarının sinir sistemine etkileri**

Santral sinir sisteminin gelişimi için, enerji metabolizmasını etkileyen tiroid hormonlarına gereksinimi vardır (20, 21). Tiroid hormonu eksikliğinde, kortikal nöronlarda hipoplazi, miyelinizasyonda gecikme ve damarlanmada azalma ile karakterize değişiklikler gelişir. Postnatal dönemde tiroid hormon eksikliği erken dönemde düzeltilmezse, geri dönüşümsüz beyin hasarı ve mental retardasyon gelişir. Çocukluk dönemindeki tiroid hormonu eksikliği mental gelişme geriliklerine neden olur. Erişkin yaşta ise entellektüel fonksiyonlarda genel yavaşlama vardır. Düşünmede yavaşlama, yavaş konuşma, gece körlüğü, işitme kaybı, uykulu bir ifade mevcuttur. Hipotiroidi, özellikle hafızada olmak üzere birçok nörolojik rahatsızlıkla ilişkilendirilmektedir (19).

## **Tiroid hormonlarının hematopoiyetik sisteme etkileri**

Hipotiroidide oksijen ihtiyacının azalmasıyla total eritrosit seviyesinde ve eritropoietin yapımında azalma görülür. Normokrom normositer anemi gelişebilir. Pernisyöz anemi varlığı %10 oranında bildirilmiştir. Menoraji ve demir emilim bozukluğuna bağlı mikrositer hipokrom anemi de gelişebilmektedir. Faktör 8 azalmasına bağlı pıhtılaşma bozukluğu görülebilir ve kanama süresi hipotiroidinin şiddeti ve süresine bağlı olarak uzar (19).

## **2.5. Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi**

Tiroid hormon salınımı hipofizer tirotropin (TSH) tarafından regüle edilir. TSH salınımı da tiroid hormonları tarafından negatif feedback yolu ile kontrol edilir. Serum serbest T4 (sT4) ve TSH konsantrasyonları arasında negatif logaritmik doğrusal bir ilişki mevcuttur. Serum sT4 seviyesindeki çok küçük değişimler bile TSH konsantrasyonunda oldukça geniş bir aralıkta resiprok değişikliklere yol açar. Sonuç olarak normal şartlar altında, herhangi bir hipofizer ya da hipotalamik hastalık bulgusunun olmadığı durumlarda tiroid fonksiyonları en iyi TSH ölçümü ile değerlendirilir (23).



### 2.5.1. Normal serum TSH seviyeleri

Normal bireylerde serum TSH aralığı, bir çok çalışmada tanımlanmıştır. Normal popülasyonun alındığı en büyük kesitsel çalışma National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) çalışmasında, tiroid hastalığı bulgusu olmayan ve tiroidi etkileyebilecek ilaç kullanımı öyküsü olmayan bireylerde serum TSH referans aralıkları %95'inde 0.45-4.1 mU/L olarak bulunmuştur (24). NHANESIII çalışmasının yeniden değerlendirilmesinde TSH üst sınırı, 20-29 yaş aralığındaki bireylerde 3.6 mU/L, 50-59 yaş aralığındakilerde 4.0 mU/L, 70-79 yaş aralığındakilerde 6.0 mU/L ve 80 yaş üzeri bireylerde ise 7.5 mU/L olarak saptandı (25).

Halen serum TSH düzeyi'nin üst sınırı için uzlaşa sağlanamamıştır. Bir çok laboratuarda 4.5-5.0 mU/L üst sınır olarak kullanılmaktadır. Amerika Klinik Biyokimya Ulusal Akademisinin yayınladığı bildiride üst normal referans aralığının, ötiroid bireylerde 2.5 mU/L'ye düşürülmesi savunulmuştur. Çünkü, titizlikle taranan ötiroid gönüllülerin % 95'inde TSH değerlerinin 0.4-2.5 mU/L aralığında olduğu saptanmıştır (26). Serum TSH'ı için üst normal sınır olarak 2.5 mU/L'nin kullanılması Amerika Birleşik Devletlerinde subklinik hipotiroidi tanısı alan hasta sayısını arttıracığından bu konudaki tartışmalar serum TSH'ı 5-10 mU/L arasında olanlarda tedavi kararı üzerinde devam etmektedir.

Üçüncü jenerasyon TSH elektrokemiluminometrik ölçümler şu an yaygın olarak kullanılmakta olup, 0.01 mU/L'ye kadar tesbit limitleri vardır. Hafif hipertiroidide, bu yöntemler ölçülebilen TSH düzeylerini rahatlıkla saptar (27). Olabildiğince düşük tesbit limiti ile de overt hipertiroidi ve ötiroid hastaları birbirinden rahatlıkla ayırır. Hipertiroid aralıkta, güvenilir bir TSH saptamak için, 3. jenerasyon assayin en az  $\leq 0.05$  mU/L fonksiyonel duyarlılığa sahip olması gerekir (28).

### **2.5.2. Serum T3 ve T4 seviyeleri**

Serum total T4 genellikle radioimmunoassay (RIA), elektrokemiluminometrik assay ve ya benzer immunometrik teknikler ile ölçülür. Aslında %99.97'si TBG, transtiretin ya da albümine bağlıdır. Serum total T4 ölçümleri ile hem bağlı hem de bağlı olmayan (serbest) hormon düzeyleri ölçülür. Normal aralık laboratuvarlar arasında değişse de tipik olarak 4.6 - 11.2 mcg/dL arasındadır (60 - 145 nmol/L).

Serum T3 de radioimmunoassay (RIA), elektrokemiluminometrik assay ve ya benzer immunometrik teknikler ile ölçülür. T3 albumine diğer proteinlere kıyasla daha sıkı bağlanır. Normal aralık laboratuvarlar arasında çok farklı olsa da 75 - 195 ng/dL'dir (1.1 - 3 nmol/L) (15).

### **2.5.3. Serum serbest T3 ve serbest T4 seviyeleri**

Serbest hormonlar, bağlı olmayan ve ya serumda serbest dolaşan hormonlar olduğundan hücrelere alınabilir ve nükleer reseptörlerle etkileşebilirler. Diğer taraftan bağlı hormonlar ise dolaşımdaki hormon deposu olarak işlev görür ve hemen hücreler tarafından alınamazlar .

Çeşitli ilaçlar ve hastalıklar, bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonlarını ya da T4 ve T3'ün bağlayıcı proteinlerle etkileşimini değiştirebilir (Tablo 2). Serbest ve total hormon konsantrasyonları birbiriyle uyumlu olmayabilir. Östrojene bağlı TBG fazlalığında total T4 konsantrasyonları yükselir, fakat fizyolojik olarak önemli olan serbest hormon düzeyleri normal saptanır. Bu nedenle serbest hormon düzeylerinin ölçümü önemlidir (15).

**Tablo 2.** Tiroid disfonksiyonu yapmadan tiroid testlerinde bozukluğa yol açan ilaçlar (15)

Düşük serum TBG seviyeleri	Androjenler, danazol, nikotinik asit glukokortikoidler, L-asparaginaz
Yüksek serum TBG seviyeleri	Östrojenler, tamoxifen, raloxifene, methadone, 5-fluouracil, klofibrat , eroin, mitotane
T4'ün TBG'e bağlanmasında azalma	Salisilatlar, salsalat, furosemid, heparin, bazı non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
T4 klirensinde artma	Fenitoin, karbamezapin, rifampin, fenobarbital
TSH sekresyonunun baskılanması	Glukokortikoidler, oktreotide, dobutamin
T4'ün T3'e azalmış dönüşümü	Amiodaron, glukokortikoidler, iyotlu kontrast ajanlar (oral kolesistografide kullanılan iopanoic asit), propiltiourasil, propranolol, nadolol

#### 2.5.4. Tiroid fonksiyon testlerinin klinikte kullanımı

Tiroid fonksiyon testleri, tiroid fonksiyonlarını tarama amacıyla, levotiroksin tedavisinin yeterliliğini değerlendirmek amacıyla ve hipertiroidi tedavisi takibi amacı ile kullanılır.

Tiroid disfonksiyonu açısından tarama bilinen tiroid hastalığı olmayan, tiroid hastalığı riski taşıyan hastalarda tiroid fonksiyonlarının ölçümü anlamına gelir.

İkinci ve üçüncü jenerasyon serum TSH testleri ayaktan hastalarda, tek bir tarama testi kullanılacaksa, serum serbest T4 ölçümünden daha sensitif ve spesifiktir (15). Ancak bazı uzmanlar tüm hastalarda tarama

amacıyla, serum TSH ve serbest T4'ün birlikte ölçümünü savunmaktadırlar. Sekonder ya da santral hipotiroidide ve ya TSH aracılı hipertroidide sadece TSH ölçümü ile hata yapılabilmektedir. Fakat bu yaklaşım tarama testlerine önemli bir maliyet etkiler. Sonuç olarak bir çok klinikte gereksiz tetkiki önlemek amacıyla serum TSH'ı normale daha ileri tetkik yapılmaz. TSH yüksekse, hipotiroidinin derecesini belirlemek amacıyla serbest T4 de ölçülür. TSH düşükse, hipertroidi şiddetini belirlemek amacıyla serbest T3 ve serbest T4 değerleri de ölçülür.

Hastanede yatan hastalarda tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek daha güçtür. Ciddi tiroid hastalığı şüphesi yoksa, tiroid fonksiyonlarına bakılması önerilmemektedir. Şiddetli non-tiroidal hastalıklarda bağlayıcı protein seviyelerinde düşme, serbest yağ asiti seviyesinde artma (bağlayıcı proteinlere bağlanmak için tiroid hormonlarıyla yarışır), edinilmiş santral hipotiroidi, tiroid fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullanımı gibi durumlar olabilir (15).

#### **2.5.5. Antitiroid antikoları**

Kronik otoimmün tiroiditlerde tiroid antijenlerine karşı çeşitli antikolar tanımlanmıştır. Bu antijenler: tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO, mikrozomal antijen), TSH reseptörüdür.

Tiroglobulin foliküler hücreler tarafından sentezlenir ve tiroid folikül lümenine sekrete edilir. Tiroid peroksidaz (TPO) tiroglobulindeki tirozin rezidülerinin, monoiodotirozin (MIT) ve diiodotirozinlere (DIT) iodinizasyonunu katalizler.

Hashimoto tiroiditi olan hemen hemen tüm hastalarda Tg ve TPO'a karşı antikolar saptanmıştır.

TSH reseptör antikoları (TRAb) stimulan, blokan ve nötral olmak üzere üçe ayrılır. Stimulan antikoların Graves' hastalığına yol açtığı bilinir. Ancak Graves hastalarında hem blokan hem de stimulan antikolarla rastlanır. Blokan tipte tiroid reseptör antikoları atrofik Hashimoto tiroiditinde de görülür.

Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde antitiroid antikorların rutin ölçümü önerilmez. Ancak sublinik hipotiroidide Anti TPO bakılması kalıcı aşikar hipotiroidiye ilerleme olasılığını öngörmek açısından işe yarayabilir.

TSH reseptör antikor (TRAb) ölçümü, hipertiroidi nedenini belirleme amacıyla radyonüklid görüntüleme yapılabiliyorsa gereksizdir. Ancak radyonüklid görüntüleme yapılamadığı ve ya kontrendike olduğu durumlarda (emziren anne) TRAb ölçümü işimize yarar. Ayrıca TRAb ölçümleri Graves' hastasında antitiroid ilaç kullanımı sonrası remisyonu öngörmeye ve değerlendirmede kullanılmaktadır (29).

## **2.6. Tiroid fonksiyonlarını etkileyen faktörler**

Tiroid fonksiyon bozuklukları kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (30). Tiroid hormon bozukluklarının tespit edilmesinde plazma tiroid stimule edici hormon (TSH) düzeyi basit ve en önemli tetkiktir (31).

Tiroid hormon düzeyleri yaş, sirkadiyen ritm ve mevsimsel varyasyonlar, çevresel etkenler, stres, tiroid dışı sistemik hastalıklar ve ilaç kullanımı gibi birçok faktörden etkilenir(32).

Hipofizden TSH salınımı pulsatil şekilde, 1-2 saatlik aralıklarla gerçekleşir. Öğleden sonra en düşük seviyelerdedir. TSH salınımı akşam artmaya başlar ve gece 22.00-02.00 arası en yüksek seviyelerdedir. TSH dalgalanmasına bağlı sT3 seviyesinde geçici bir yükselme olur (32).

TSH salınımında mevsimsel varyasyonlar da görülür. Kuzey yarıkürede kasım – ocak arası dönemde, ortalama TSH değerlerinin %10-15 artış gösterdiği, mart-haziran arası dönemde ise buna eşit bir düşme gösterdiği görülür (32).

Anti TPO prevalansı, yaşla beraber artış gösterir. Hipotalamo –pitüiter –tiroid aksının aktivitesi yaşla beraber azalır. Fakat TSH sirkadiyen ritmi ve pulsatilitesi korunur. Yaş ilerledikçe TSH değişkenliğinin şiddeti azalır, gece TSH salınımı daha azdır. Serum TSH, total ve serbest T3 değerleri ve bazal

metabolizma hızı ilerleyen yaşla beraber düşme eğilimindedir, reverse T3 (rT3) konsantrasyonu ise artar (32).

Kronik uykusuzlukta ve uzun süreli açlıkta TSH düzeyleri düşer. Dış sıcaklığın  $-20$  ila  $-24^{\circ}\text{C}$  olduğu yerlerde total T3, total T4 ve sT3 seviyelerinde hafif azalma görülür.

Hipotalamo hipofizer tiroid aksı, tiroid dışı birçok kronik hastalıktan, travma, majör cerrahi gibi birçok akut durumdan etkilenir. Bu durumlar tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken karışıklığa yol açabilir. Tiroid dışı hastalıklara bağlı tiroid fonksiyonlarındaki değişimler ötiroid hasta sendromu (nontiroidal hastalık sendromu) olarak tanımlanmıştır (32).

Sağlıklı insanlarda bir prohormon olan T4, dış halkanın 5'-deiyodinizasyonla aktif hormon olan triiyodotironine T3'e dönüşür. Hasta ötiroid sendromunda ise bu dönüşüm azalmıştır ve iç halkadan 5'-deiyodinizasyon gerçekleşir. Bu dönüşümle ise T4 inaktif metabolit olan rT3'e dönüşür. Böylece dolaşımdaki T3 belirgin olarak düşer. Daha ciddi akut ve kronik hastalıklarda, çeşitli sitokinlerin etkileriyle TSH sekresyonu hipotalamik seviyeden inhibe olur (32).

Bazı ilaçlar da hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını etkileyebilir. Özellikle dopamin ve dopamin agonistleri ve glukokortikoidler TSH salınımını hipotalamik seviyede inhibe edebilirler. Ayrıca propranolol, glukokortikoidler, amiodaron ve propiltiyourasil, T4'ün T3'e periferik dönüşümünü etkiler (32).

## **2.7. Tiroid hastalıkları**

### **2.7.1. Hipotiroidi**

Hipotiroidi hipotalamo hipofizer tiroid akstaki herhangi bir yerdeki defektten dolayı karşımıza çıkabilir. Olguların çoğunluğunda tiroidin kendisinden kaynaklanan (primer hipotiroidi) sebeplere bağlı gelişir. Daha az sıklıkla hipofizden azalmış TSH salınımına ya da hipotalamustan azalmış TRH salınımına bağlıdır.

Hipotiroidi tanısı, klinik bulguların özgül olmaması nedeni ile laboratuvar olarak konulur. Primer hipotiroidide, tiroid bezinin kendisinden kaynaklanan nedenlerden dolayı hipotiroidi gelişen hastalarda T4 ve T3'ün azalmış salınımına bağlı, serum hormon konsantrasyonlarında azalma ve TSH salınımında kompensatuar bir artış meydana gelir. Düşük serum T4'ü ve serum TSH konsantrasyonunda artış hipotiroidi tanısını doğrular ve primer tiroidden kaynaklanan sebeplerden dolayı olduğunu düşündürür. Primer hipotiroidi, hipotiroidi nedenlerinden %95'inden fazlasını oluşturur. Santral hipotiroidide ise serum T4'ü düşüktür ve serum TSH'ı artmamıştır. Pitüiter sebepler (sekonder hipotiroidi) ve hipotalamik sebepler (tersiyer hipotiroidi) arasında ayırım yapılmalıdır (33).

Primer hipotiroidi overt ve ya subklinik olarak karşımıza çıkabilir. Subklinik hipotiroidi, serum sT3 ve sT4 düzeyleri normal iken serum TSH değerinin normalin üstünde olması ile karakterizedir. Tiroid hormon salgısındaki hafif azalmaya karşı TSH'daki artmış duyarlılığı yansıtır. Hastaların ya hiç semptomu yoktur ya da hafif semptomları mevcuttur. Overt hipotiroidide ise sT4 seviyesi düşük, serum TSH konsantrasyonu ise artmıştır. Hastaların çoğunda hipotiroidi semptomları mevcuttur (33).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan NHANES III çalışmasında bilinen tiroid hastalığı ve tiroid hastalığı açısından aile öyküsü olmayan 13.344 kişinin serum TSH, T4, Anti Tg, Anti TPO değerleri ölçülmüş. Hipotiroidi prevalansı %4.6 oranında (overt hipotiroidi %0.3, subklinik hipotiroidi %4.3) saptanmış. Serum anti tiroglobulin konsantrasyonları %10 oranında yüksek, serum tiroid peroksidaz antikorları %11 oranında yüksek bulunmuştur (22).

#### **2.7.1.1. Hipotiroidi nedenleri**

Küresel olarak baktığımızda yetişkinlerde iyot eksikliği ve eşlik eden selenyum eksikliği hipotiroidinin en sık sebepleridir. Özellikle gebelik sırasında yeterli iyot alımı hem anne hem de bebek için önemlidir.

Hipotiroidi gelişme riski kadınlarda erkeklerden 4-8 kat daha fazladır. Postpartum period ve menapoz sırasında risk daha fazladır. Yaşla beraber riskin arttığı bilinir. Kadın popülasyonunda tanı konulmuş hipotiroidi prevalansı % 2-3, tanı konulmamış hipotiroidi prevalansı ise %0.5 oranındadır. Literatüre baktığımızda hipotiroidinin yıllık insidansı kadınlarda 350/100.000, erkeklerde ise 80/100.000 olarak bildirilmektedir (34).

Öncesinde sağlıklı bir erişkinde, primer hipotiroidi saptanırsa, nedeni çoğunlukla otoimmündür. Yeterli iyot alımının olduğu bölge ve ülkelerde otoimmün tiroid hastalıkları daha sık görülür.

**Tablo 3.** Hipotiroidi Nedenleri (33)

Primer hipotiroidi	Santral hipotiroidi	Jeneralize tiroid hormon rezistansı
1. Kronik otoimmün tiroidit	TSH eksikliği	
2. İyatrojenik	TRH eksikliği	
RAI tedavisi		
External radyasyon		
Tiroidektomi		
3. İyot eksikliği ya da fazlalığı		
4. İlaçlar (lityum, amiodoron, IFN-alfa, IL-2.....)		
5. İnfiltratif hastalıklar (fibröz tiroidit, sarkoidoz, hemokromatoz)		
6. Geçici hipotiroidi		
Ağrısız tiroidit		
Subakut granülomatöz tiroidit		
Postpartum tiroidit		
Subtotal tiroidektomi		
Graves'hastalığında RAI tedavisini takiben		
Ötiroid hastalarda tiroid hormon supresyonu sonrası		
7. Konjenital tiroid agenezisi, disgenezisi		



## **Primer hipotiroidi nedenleri**

### **Kronik otoimmün (Hashimoto) tiroiditi**

Dünyada iyodun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni olarak karşımıza çıkar (35). Tiroid dokusunun hücre ve antikor aracılı destruksiyonu ile gelişir. Guatröz ya da atrofik formda karşımıza çıkabilir. Hastalık lenfositik infiltrasyon, fibrozis, ya da tiroid foliküler hücre hiperplazisi gelişimine göre farklı formlarda ortaya çıkar. Tiroid bezi hasarında hem hücresel hem de humoral immünite rol oynar. Sitotoksik T hücreler direkt olarak T hücrelerini hasarlayabilir. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların % 90'ından fazlasında serumlarında, tiroglobulin, tiroid peroksidaz, yada Na/I transportir'a karşı antikor bulunur. Kronik otoimmün tiroidit kadınlarda daha sık rastlanır. Özellikle yaşlı kadınlarda daha sık rastlanmasının nedeni östrojen eksikliği ya da yaşa bağlı olabilir. Kronik otoimmün tiroidit çocuklarda da hipotiroidinin en sık nedenidir. Bir, 2 yaş civarında bile rapor edilmiştir (33).

Otoimmün tiroiditin ortaya çıkışında çeşitli gen polimorfizmleri ve genetik yatkınlık üzerinde durulmuştur. Yine de farklı etnik ve ırksal gruplar arasında farklılık gösterir. Ailesinde ya da hastada diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığının fazla olması da genetik yatkınlığın etkisini düşündürmektedir.

Kronik otoimmün tiroiditin ortaya çıkışında iyi tanımlanmış çevresel bir etken yoktur. Yüksek iyot alımı ile hastalığın ortaya çıkması arasında bir ilişki söz edilebilir. Özellikle endemik guatr bölgelerinde dietsel iyot alımının arttırılması ile serum anti-tiroid antikor konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (33).

Toplum araştırmalarında serum anti-tiroid antikor pozitifliği, yetişkinlerin %5'inde, ileri yaş kadınlarda % 15'inde saptanmıştır (Tablo 4). Populasyon tabanlı bir başka çalışmada ise otoimmün tiroidit insidansı 20 yıllık bir dönemde 1000 kişide 46.4 olarak saptanmıştır (36). Overt hipotiroidi

prevalansı ise % 0.1-2 arasında değişmektedir. Hipotiroidi kadınlarda erkeklere oranlara yaklaşık 10 kat daha fazla görülmektedir (37)

**Tablo 4.** Tiroid Antikor Pozitifliği (33)

	TRAB	Anti Tg	Anti TPO
Genel popülasyon	0	%5-20	%8-27
Graves' hastalığı	%80-95	%50-70	%50-80
Otoimmün tiroidit	%10-20	%80-90	%90-100
Otoimmün tiroiditli hastaların akrabaları	0	%30-50	%30-50
Tip 1 DM	0	%30-40	%30-40
Gebe kadınlar	0	%14	%14

### **İyatrojenik nedenler**

Tiroksinin yarılanma ömrü 7 gündür. Total tiroidektomi sonrası 2-4 hafta içerisinde hipotiroidi gelişir. Graves hastalarında subtotal tiroidektomi sonrası hipotiroidi gelişme zamanı daha değişkendir. Hastaların çoğunluğunda operasyondan sonra 1. yılda hipotiroidi gelişir. Birinci yılda ötiroid olan hastalarda ise takip eden yıllarda %0.5-1 oranında hipotiroidi gelişebilir (33).

Graves hastalığında kullanılan radyoaktif iyot (I-131) tedavisi aylar ya da yıllar sonra hipotiroidiye yol açabilir. Bir çok merkezde yeniden tedavi gereksinimini azaltmak için yüksek doz tercih edilir. Bu yüzden hastaların büyük çoğunluğu birinci yılın sonunda hipotiroid hale gelir. Geri kalan hastalar da yılda ortalama %0.5- 2 oranında hipotiroid hale gelir (33).

Baş boyun kanserlerinde ya da Hodgkin lenfoma hastalarında uygulanan eksternal boyun radyoterapisi sonrası (25 Gy/2500 rad ya da daha

fazla) hipotiroidi geliŒebilir. Ayrıca tüm vücut ışınlamalarında da tiroid bezinde destrukte edici etki görülür. Etki doz bağımlıdır, kademeli bir başlangıç vardır. Bir çok hastada overt hipotiroidi geliŒmeden yıllar öncesinde subklinik bir dönem olur (33).

### **İyot eksikliği ve fazlalığı**

Hem iyot eksikliği hem de fazlalığı hipotiroidiye yol açabilir. Dünya genelinde hipotiroidi ve guatrın en yaygın sebebi iyot eksikliğidir (38). İyot fazlalığı ise iyodun organifikasyonunu ve T4,T3 sentezini inhibe eder (Wolff-Chaikoff etkisi). Normal bireylerde bu etkiden kaçış görülür fakat, kronik otoimmün tiroidit, ağrısız tiroidit, postpartum tiroidit öyküsü olan, parsiyel tiroidektomi yapılmıŒ olan ya da radyoaktif iyot (I-131) tedavisi almıŒ olan bireylerde iyoda bağılı hipotiroidi gelişme riski daha fazladır (33).

### **İlaçlar**

Çoklu ilaca dirençli tüberkülozda 2. basamak tedavi olarak kullanılan 'etionamid' yapısal olarak metimazole benzer ve hipotiroidinin nadir nedenlerinden biridir (39).

Tiroid dışı hastalıklarda kullanılan lityum, amiodaron, IFN-alfa, IL-2'ye bağılı hipotiroidi geliŒebilir. Bu ilaçları kullanan hastalarda serum TSH seviyeleri her 6-12 ayda bir ölçülmelidir.

Sunitinib, sorafenib, imatinib, motesanib gibi oral tirozin kinaz inhibitörlerinin de hipotiroidiye yol açtığı bilinir (40). Tirozin kinaz inhibitörlerinden sunitinib'in daha sık tiroid disfonksiyonuna yol açtığı bilinir (41).

### **İnfiltratif hastalıklar**

Fibröz tiroidit, hemokromatoz, lösemi, sistinozis ve skleroderma gibi infiltratif hastalıklar hipotiroidinin nadir de olsa nedenleri arasındadır. Amiloid guatrda çok nadir görülmesiyle beraber, hipotiroidi geliŒebilir. Sarkoidozda da guatr ve hipotiroidi geliŒebilir. Sarkoidozlu hastaların serumlarında yüksek bulunan antitiroid antikör seviyeleri, otoimmün etyolojiye işaret eder.

Tiroid bezinin Mycobacterium tuberculosis ve Pneumocystis carinii gibi mikroorganizmalarla enfeksiyonu da tiroid bezi hasarı yaparak hipotiroidye yol açabilir (33).

### **Konjenital nedenler**

Konjenital hipotiroidinin en yaygın sebepleri tiroid agenezisi ve disgenezisidir. Nadiren tiroid hormon biyosentezindeki defektlerde ve ya gebelikte antitiroid ilaç kullanmış olan annelerin çocuklarında görülebilir (33).

### **Geçici hipotiroidi**

Sessiz tiroidit, postpartum tiroidit ve subakut granümatöz tiroiditli hastalarda tiroid dokusunun inflamasyonuna bağlı geçici bir hipertiroidi dönemi ve onu takiben geçici hipotiroidi ve sonrasında normal tiroid fonksiyonlarına dönüş olur. Geçici hipotiroidi dönemi birkaç haftadan 6 aya kadar uzayabilir. Minimal semptomları olan hastalarda tedaviye gerek duyulmaz. Semptomatik hipotiroidisi olanlarda ise geçici olarak T4 tedavisi verilir. Postpartum tiroidit geçiren kadınların % 20-30'unda hipertiroidi ve takiben geçici hipotiroidi dönemi gelişir, %40-50'sinde ise sadece geçici hipotiroidi gelişir.

Subtotal tiroidektomiden 4-8 hafta sonrasında geçici hipotirodi gelişir. Birkaç ay sonra tiroid fonksiyonları normale döner. Radyoaktif iyotla tedavi edilen Graves hastalarında ise geride kalan tiroid dokusu varlığında geçici bir hipotiroidi dönemi gelişebilir. Öncesinde baskılı olan TSH seviyelerinin artış göstermesi için belli bir süre geçmesi gerekir.

Hipotiroidik olmayan hastalarda ekzojen tiroid hormonu tedavisinin bırakılması ile suprese durumda olan pitüiter-tiroid aksından dolayı geçici bir hipotiroidi oluşabilir (33).

### **Sekonder ve tersiyer hipotiroidi nedenleri**

Sekonder hipotiroidi TSH eksikliğine, tersiyer hipotiroidi de TRH eksikliğine bağlı gelişir. Hastaların % 1'inden daha azında santral hipotiroidi

görülmektedir. Santral hipotiroidili hastalarda düşük serum T3-T4 düzeyi, düşük/normal TSH değerleri saptanır. Sekonder hipotiroidi, hipopitüitarizme yol açan herhangi bir nedene bağlı gelişebilir. En sık hipofizer tümörlere bağlı gelişir (42). Postpartum pitüiter nekroz (Sheehan sendromu), travma, hipofizit, kraniyofarenjioma, infiltratif hastalıklar, TSH/TSH reseptöründeki mutasyonlar diğer sekonder hipotiroidi nedenleri arasında sayılabilir.

Tersiyer hipotiroidi, hipotalamusu etkileyen herhangi bir patolojide ya da hipotalamo-pitüiter kan akımını engelleyen herhangi bir bozuklukta TRH'ın hipofize taşınması sağlanamadığı için gelişir (42).

### **Tiroid hormonlarına jeneralize rezistans**

Tiroid hormonlarına jeneralize rezistans, otozomal dominant kalıtılan nadir bir bozukluktur. T3 nükleer reseptörü beta formu gen mutasyonlarının yol açtığı bilinir. Anormal reseptörlerin fizyolojik aktif hormon olan T3'e afinitesi azalmıştır, mutasyon taşımayan normal reseptörlerin de T3'e afinitesi az bulunmuştur (43). Sendromu taşıyan bazı hastalarda bebeklik döneminden itibaren hipotiroidi semptomlarına ait bir takım bulgular (kısa boy, sağırılık, mental retardasyon) bulunur. Fakat hastaların çoğu ötiroid durumdadır. Bazı hastalarda hipertiroidiye işaret eden taşikardi bulunabilir. Bu bozukluk ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu arasında ilişki olduğu düşünülmekte, öğrenme ve işitme problemleri görülebilmektedir (43-44).

Bu hastalarda serum T4 ve T3 konsantrasyonlarının yüksek iken, TSH değerlerinin normal ya da yüksek olması karakteristiktir. Hipofizer tirotrop hücreler ve diğer dokular nispeten T4 ve T3'e dirençlidir, fakat yine de yüksek serum T4 ve T3 konsantrasyonları ile direnç kırılabilir (33).

#### **2.7.1.2. Hipotiroidi semptomları**

Hipotiroidi semptomları primer tiroid hastalığı ya da hipotalamo hipofizer nedene bağlı oluşuna göre farklılık gösterir. Semptomlar tiroid hormon eksikliğinin şiddetine, hipotiroidinin gelişme süresine ve altta yatan hastalıklara bağlı değişkenlik gösterir.

Hipotiroidide tüm metabolik süreçlerde genel bir yavaşlama hali görülür. Halsizlik, hareketlerde yavaşlama, yavaş konuşma, soğuk intoleransı, konstipasyon, kilo alımı gibi belirtilere yol açar.

### **Deri**

Cilt azalmış kan akımına bağlı soğuk ve soluktur. Terleme azalmıştır. Ciltte karoten birikimine bağlı cilt sarımtırak, soluk bir renk alır. Saçlar kabalaşır, dökülme mevcuttur. Tırnaklar kırılabilir bir hal alır .

Şiddetli hipotiroidide, gode bırakmayan ödem (miksödem) görülür. Ödem tüm vücutta yaygın olabilir. Glikozaminoglikanların deride birikimi ve su retansiyonu sonucu gerçekleşir (45).

### **Göz**

Yaygın gode bırakmayan ödemin bir bulgusu olarak periorbital ödem görülür.

### **Hematolojik**

Hipotiroidide, azalmış koagülabiliteye bağlı uzamış kanama riski mevcuttur (Akkiz von Willebrand hastalığı tip 1'e bağlı) (45).

Hastalarda eritroid seri kütlelerinde azalma mevcuttur. Normokrom normositer bir anemi saptanır. Kronik otoimmün tiroidite bağlı hipotiroidide hastaların % 10 unda pernisiyöz anemi bulunur. Bu hastalarda makrositer anemi ve kemik iliğinde megaloblast hakimiyeti mevcuttur.

### **Kardiyovasküler sistem**

Kardiyovasküler sistemde atım hacmi ve kalp hızının azaldığı görülür. Kalp debisi düşer, bradikardi meydana gelir. Egzersiz kapasitesinde azalma ve egzersiz sırasında nefes darlığı gelişir. Önceden kardiyak hastalığı olmayan hastalarda kalp yetmezliği semptomu olmayabilir, fakat kardiyak hastalık varlığında anjina, kalp yetmezliği kötüleşebilir (45).

Tiroid hormon tedavisine başlandıktan sonra miyokardın oksijen tüketiminin artmasıyla angina pectoris atağı görülebilir. Bu yüzden T4 replasman tedavisi en düşük dozdan başlanmalı ve doz artışları çok küçük dozlarda yapılmalıdır.

Sistemik vasküler rezistansın artışına bağlı hipertansiyon sıklıkla gelişebilir. Diyastolik basınç sistolik basınca nazaran daha fazla yükselir, nabız basıncı daralır. Perikardiyal efüzyon görülebilir. Kolesterol metabolizmasının azalmasına bağlı hiperkolesterolemi görülebilir.

Hiperhomosisteinemi görülür (45).

### **Solunum sistemi**

Eforla nefes darlığı, yorgunluk, egzersiz kapasitesinde azalma görülür. Kas güçsüzlüğüne bağlı hipoventilasyon gelişir (20). Hipoksi ve hiperkapniye pulmoner yanıtlarda gecikme görülür. Bazı hastalarda makroglossiye bağlı uyku apneleri gelişebilir. Hipotiroidi tedavisi ile apneler ortadan kalkabilir fakat bazı hastalar sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisine ihtiyaç duyabilir (45).

### **Gasrointestinal sistem**

Barsak motilitesinde azalma sonucunda konstipasyon gelişir. Konstipasyon, hipotiroidik hastalarda en yaygın görülen şikayetlerden biridir.

Hipotiroidik hastalarda tat duyusunda azalma görülür. Antiparyetel hücre antikörlerine bağlı gastrik atrofi görülür. Kronik otoimmün tiroidite bağlı, hastaların % 10'unda pernisiyöz anemi gözlenir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında çölyak hastalığı 4 kat daha fazla görülür (46).

Hastalarda metabolizma hızındaki azalmaya ve glikozaminoglikandan zengin sıvı birikimine bağlı olarak hafif bir kilo alımı görülebilir.

Asit nadir bir bulgu olarak karşımıza çıkabilir.

## **Reproduktif sistem**

Reproduktif sistemle ilgili, hipotiroidik kadınlarda hem oligomenore-amenore hem de hipermenore-menoraji görülebilmektedir. Bu menstrual bozukluklar azalmış fertilité ile ilişkilendirilmiştir. Gebelikte ise erken doğum riskinde artış saptanmaktadır (45). Hiperprolaktinemiye bağı galaktore, amenore görülür. Erkeklerde ise libidoda azalma, erektil disfonksiyon, ejakulasyonda gecikme görülebilir (47). Yapılan bir çalışmada hipotiroid erkeklerin % 64'ünde sperm morfolojisinin anormal olduğı gösterilmiştir (48)

## **Metabolik**

Hipotiroidi hastalarında çeşitli metabolik bozukluklar görülebilir. Serbest su klirensindeki azalmaya bağı hiponatremi gelişebilir. Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu tanısı konmadan önce hipotiroidi tanısı mutlaka dışlanmalıdır.

Lipid klirensi de azaldığı için serum serbest yağ asidi düzeyi, LDL kolesterol ve total kolesterol seviyeleri de yükselir. Hipotiroidi genel popülasyonda hiperlipideminin nadir bir sebebi değildir. 1509 hastanın alındığı bir çalışmada % 4.2 oranında hipotiroidi saptanmış olup, genel popülasyondakinin yaklaşık olarak iki katı sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (45).

## **Nörolojik**

Hipotiroidi hem santral hem de periferik sinir sistemini etkileyebilir. Bulgular genel olabildiğı gibi, değışken de olabilir. Bu bulgular kısmen ya da tamamen tiroid hormon replasman tedavisine duyarlıdır. 'Hashimoto ensefalopatisi' terimi, ensefalopati ve otoimmun tiroidit birlikteliğini tanımlamak için kullanılır. Hashimoto ensefalopatisinin tiroid fonksiyon bozukluğunun santral sinir sistemindeki etkisinden çok, immun aracılı bir bozukluk olduğuna inanılır.



## İlaç klirensi

Antiepileptikler, antikoagülanlar, hipnotikler ve opioid ilaçları içeren birçok ilacın klirensi hipotiroidide azalır. İlaç dozu azaltılmazsa toksisite gelişebilir. T4 replasman tedavisi sırasında ise, etkin dozda kullanılan ilaçların etkinliği azalabilir (45).

### 2.7.1.3. Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi, normal serum sT4 değerleri varlığında, serum TSH konsantrasyonunun yüksek olması ile tanınır. Hastaların çoğu asemptomatiktir ve tesadüfen laboratuvar testlerinde saptanır. Bazı hastalarda hipotiroidi düşündürecek müphem bulgular olabilir (49).

Yapılan toplum çalışmaları subklinik hipotiroidi prevalansı %4-15 arasında değişmektedir. NHANESIII çalışmasında, bilinen tiroid hastalığı olanlar çalışmaya alınmamış olup, katılan 16.533 kişi arasında subklinik hipotiroidi prevalansı %4.3 olarak saptanmıştır. Prevalansın yaşla beraber arttığı, kadınlarda erkeklere göre daha fazla oranda görüldüğü, siyah ırkta beyazlara göre daha az görüldüğü saptanmıştır (49).

Subklinik hipotiroidi nedenleri aşikar hipotiroidi nedenleri ile benzerdir. Bir çok hastada Hashimoto tiroiditi vardır. Diğer başlıca sebepler, Graves hastalığı nedeni ile radyoaktif iyot ablasyonu veya cerrahi tedavi uygulanması, antitiroid ilaç tedavisi almak, Hodgkin hastalığı, lösemi, beyin tümörü nedeni ile eksternal radyasyon tedavisi görmek, aşikar hipotiroidisi olup yetersiz T4 replasmanı ve tiroid fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullanımınıdır (50).

Subklinik hipotiroidi tanısı biyokimyasal testlere dayanılarak konulur. Normal serum sT4, yüksek serum TSH değerleri ile tanı konulur. Yüksek serum TSH'ı, referans aralığının üst sınırından yüksek olan değerleri ifade eder. Üst sınırlar, birçok laboratuvar da 4-5 mU/L olarak kabul edilir (49).

Subklinik hipotiroidi tanımını karşılamayan fakat TSH seviyesini yükselten bir çok neden vardır:

- Tiroid dışı hastalıkların iyileşme döneminde geçici olarak TSH in yükseldiği bir dönem olur.
- Tiroiditlerin hipertiroid dönemini takiben, geçici olarak hafif bir hipotiroidi dönemi görülebilir.
- Testler arası farklılıklar.
- Heterofilik antikor varlığı immunometrik yöntemlerde TSH ile etkileşime girerek yanlış yüksek çıkmasına sebep olabilir.
- Romatoid faktör de immunometrik yöntemlerde benzer şekilde TSH ile etkileşime girebilir (51).
- TSH antikorlarının varlığı TSH biyolojik aktivitesini engellemekle beraber, immunreaktif olabilir ve yüksek TSH değerlerini taklit edebilir (> 100 mU/L).
- Tedavi edilmemiş adrenal yetmezlik
- TSH sekrete eden hipofizer adenomlar ve tiroid hormonlarına dirençte de TSH seviyesi yükselir. Fakat bunlarda serum sT4/sT3 seviyeleri de yükselir, subklinik hipotiroidide normaldir (49).

Subklinik hipotiroidili hastaların önemli bir kısmında eninde sonunda aşikar hipotiroidi gelişir. Prospektif çalışmalarda 10-20 yıllık takiplerde aşikar hipotiroidi insidansının %33-55 arasında değiştiği saptanmıştır. Aşikar hipotiroidiye progresyon riski TSH seviyesi ve anti TPO antikor seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Altta yatan hastalık da aşikar hipotiroidi gelişimi konusunda belirleyicidir. Kronik otoimmün tiroiditte, radyoaktif iyot tedavisi ya da eksternal radyoterapi almış olan hastalarda aşikar hipotiroidi gelişimi daha sıktır (49).

Subklinik hipotiroidili hastalarda yapılan çalışmalarda koroner hastalık riskinde artış saptanmıştır. Yedi prospektif kohort çalışmanın alındığı bir metaanalizde, yüksek serum TSH konsantrasyonu değerlerinde koroner arter hastalığına bağlı olay (miyokardiyal iskemi, ölüm, anjina ya da koroner revaskülarizasyon amacı ile hastanede yatış) riskinde artış görülmüştür (52). Bazı çalışmalarda yüksek TSH değerlerinin kalp yetmezliği riskinde artışa

sebepe olduğu gösterilmiştir. Ayrıca TSH yüksekliği serum total ve LDL kolesterol seviyesi yüksekliği ile de ilişkilendirilmiştir (49).

Subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler ve/veya tüm sebeplere bağlı mortalite riskinde artış saptanmıştır.

Subklinik hipotiroidili hastaların alındığı bir kesitsel çalışmada TSH seviyeleri ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) arasında ilişki saptanmıştır.

Nöropsikiyatrik birtakım rahatsızlıklarda da artış görülür.

Artan serum TSH düzeyi vücut ağırlığında artış ile ilişkilidir.

Nöromuskuler semptomların (kas güçsüzlüğü, parestezi, kramp) sıklığında artış gözlenir.

Sözcük hafızasında ve yürütücü işlevlerde azalma görülür.

Alzheimer hastalığı riskinde artış görülür. Bu risk artışı özellikle kadınlarda belirgindir.

Oddi sfinkter disfonksiyonuna bağlı safra kanalı taşı oluşma riski artmıştır.

Gebelikte, farkedilmemiş subklinik hipotiroidi artmış abortus riski, düşük doğum ağırlığı ve gelişme geriliği riski ile ilişkili bulunmuştur (49).

### **2.7.2. Hipertiroidi**

Hipertiroidi, tiroid hormonlarının artışı ile meydana gelen bir hastalıktır. Bir çok farklı hastalık hipertiroidiye neden olabilir. Nedeni ortaya çıkarmak önemlidir, çünkü uygun tedavi, altta yatan hastalığa bağlıdır.

Hipertiroidi kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür (5/1). Hipertiroidinin genel prevalansı % 1.3 iken, yaşlı kadınlarda %4-5'lere çıktığı görülmektedir (22). Sigara içenlerde hipertiroidiye daha sık rastlanır (53).

Hastalarda anksiyete, emosyonel labilite, halsizlik, tremor, ısı intoleransı, terlemede artış, iştahın normal ya da artmış olmasına karşın kilo kaybı görülür. Fizik muayenede hiperaktivite ve hızlı konuşma dikkati çekebilir. Guatr varlığı hipertiroidi nedenine göre değişir.

Primer hipertiroidili tüm hastalarda TSH değerleri baskılıdır. Aşık hipertiroidili hastalarda sT3 ve sT4 seviyeleri yüksek iken, subklinik hipertiroidili hastalarda TSH normal değer in altında iken sT4 ve sT3 seviyeleri normal değerlerdedir. Hem aşık hem de subklinik hipertiroidi tanısı biyokimyasal tanımlamalara göre yapılır, semptomlar nonspesiftir, subklinik hipertiroidili hastalarda var olabildiği gibi, aşık hipertiroidili olanlarda hiçbir semptom olmayabilir (54).

### **2.7.2.1 Hipertiroidi nedenleri**

Hipertiroidi birçok farklı nedenden kaynaklanabilir. Patogenezlerine göre sınıflandırırken 24 saatlik radyoaktif iyot (RAI) uptake'i kullanılabilir. Yüksek RAI uptake'i tiroid hormonlarının de novo sentezine işaret eder. RAI uptake'nin neredeyse hiç olmaması ise inflamasyon ya da tiroid dokusunun destruksiyonunu ya da tiroid dokusu dışı hormon salınımını gösterir.

Normal ya da yüksek RAI uptakei ile karşımıza çıkan hastalıklar arasında en sık görüleni Graves hastalığıdır. Diğer sebepler arasında hashitoksikoz, toksik adenom, toksik multinodüler guatr yer alır.

RAI uptake'nin çok düşük veya hiç olmadığı durumlar tiroid inflamasyonu (tiroiditler), ekzojen tiroid hormon alımı, veya ektopik tiroid hormonu salınımı gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Hipertiroidi nedenleri Tablo 5'te özetlenmiştir (55).

**Tablo 5.** Hipertiroidi nedenleri (55)

<b>RAI uptake yüksek/normal</b>	<b>RAI uptake düşük /yok</b>
<b>Otoimmün tiroid hastalığı</b>	<b>Tiroiditler</b>
Graves' hastalığı	Subakut granüloamatöz tiroidit
Hashitoksikoz	Ağrısız tiroidit
<b>Otonom tiroid dokusu</b>	Amiodarone (iyodun indüklediği hipertiroidiye de sebep olabilir)
Toksik adenom	Radyasyon tiroiditi
Toksik multinodüler guatr	Palpasyon tiroiditi
<b>TSH ilişkili hipertiroidi</b>	<b>Ekzojen tiroid hormonu alımı</b>
TSH salgılayan hipofizer adenom	Yüksek replasman tedavisi
Non neoplastik nedenler	Supresyon tedavisi
<b>İnsan koryonik gonadotropini (hCG) aracılı hipertiroidi</b>	
Hiperemezis gravidarum	<b>Ektopik hipertiroidi</b>
Trofoblastik hastalıklar	Struma ovarii
	Metastatik foliküler tiroid ca

Graves hastalığı hipertiroidinin en sık nedeni olarak karşımıza çıkar (56). Genç kadınlarda daha sık görülür. Toksik nodüler guatr ise yaşlı kadınlarda daha sıktır. Yapılan prospektif bir kohort çalışmasında 10 yıllık izlemde Graves insidansı 1000 de 4.6 olarak bulunmuştur (57). TSH reseptör antikoları (tiroid stimulan immunglobulin) aracılığı ile oluşturulan otoimmün bir bozukluktur. Stresli yaşam koşulları ve yüksek iyot alımı risk faktörleri arasında gösterilmektedir. Oftalmopati ve pretibial miksödem hastalığının diğer otoimmün manifestasyonları arasında yer alır (55).

Hashitoksikoz terimi Hashimoto ve tirotoksikoz kelimelerinin birleşiminden ortaya çıkmıştır. Hastalığın başında, hastaların az bir kısmında, hipertiroidi bulguları ve yüksek radyoaktif iyot tutulumunun olduğu bir dönem olur. Graves hastalığındakine benzer şekilde TSH reseptör antikoları saptanır. Bu dönemi tiroidin lenfositlerce infiltrasyonuna bağlı gelişen hipotiroidi dönemi

takip eder ve sonuç olarak tiroid dokusunun otoimmün aracılı destruksiyonu gerçekleşmiş olur (55).

Toksik adenom ve toksik multinodüler guatr tiroid foliküler hücrelerinin diffüz veya fokal hiperplazisinin sonucudur. Hem toksik adenomlar da hem de toksik multinodüler guatrda TSH reseptörü geninde birtakım aktive edici somatik mutasyonlar saptanmıştır. Toksik MNG iyot alınımının düşük olduğu bölgelerde yaygınken, tiroid adenomlarının sıklığı iyot alımı ile ilgili değildir (55).

Nadir olmakla beraber, iyodun indüklediği hipertiroidi iyot maruziyetinin ardından gelişebilir. Anjiyografi ya da bilgisayarlı tomografide kullanılan kontrast ajanların uygulanması ile ya da iyottan zengin ilaç (amiodaron) kullanımı ile iyot maruziyeti gelişir. İyodun indüklediği hipertiroidide, maruz kalınan iyodun büyük çoğunluğu ekskrete edildikten sonra, RAI uptake'i yüksek olur. Eğer iyot maruziyeti devam ederse, ya da iyot içeren ajanın yarı ömrü uzun ise tiroid aktivitesindeki artışa rağmen RAI uptake'i düşük olur (55).

Koryokarsinom ya da mol hidatiformu olan kadınlarda veya testiküler germ hücreli tümörlerde TSH reseptörünün direkt olarak uyarılması ile hipertiroidi gelişebilir. Bu durumun yüksek hCG'e mi bağlı olduğu ya da diğer plasental proteinlere mi bağlı olduğu net değildir (58).

Artmış TSH üretimine bağlı gelişen hipertiroidi çok nadirdir. Neoplastik ya da non-neoplastik olabilir. TSH üreten hipofizer adenomlar genellikle makroadenomlardır. Tanı anında çoğunlukla lokal invazyon göstermişlerdir. Hastaların tümünde serum tiroid hormon seviyeleri yüksektir. Non- neoplastik TSH ilişkili hipertiroidi ise tiroid hormonlarının hipofizdeki feedback etkisine dirence, nadir olarak da TSH reseptöründeki aktive edici mutasyonlara bağlıdır (55).

RAI uptakeinin düşük olduğu hipertiroidi nedenlerinden ilki tiroiditlerdir. Tiroidit terimi, tiroid dokusunda inflamasyonla sonuçlanan bir grup heterojen bozukluğu tanımlamak için kullanılır. İlk olarak hasarlanan tiroid dokusundan

hormon salınımına bağlı hipertiroidi dönemi, ardından hipotiroidi dönemi ve son olarak tiroid fonksiyonlarının normale döndüğü iyileşme fazı görülür. Subakut tiroidit terimi subakut granülomatöz tiroidit ya da de Quervain tiroiditi ile eş anlamda kullanılır. Genellikle viral bir enfeksiyondan sonra gelişir. Ateş, halsizlik ve ağrılı tiroid bezi ile karakterizedir. Ağrısız tiroiditler (sessiz tiroidit, subakut lenfositik tiroidit) otoimmün tiroid hastalıkları spektrumunda yer alır. Özellikle postpartum dönemde çıkma eğilimi gösterirler.

Diğer tiroidit nedenleri:

- Doğrudan kimyasal etkiyle inflamasyon yaratıp hipertiroidiye yol açma (Amiodaronun hipertiroidi yapma mekanizmalarından biri) (59).
- İleri gastrointestinal stromal tümörlerde kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinibin de yapılan çalışmalarda destruktif tiroiditle ilişkili olabileceği bildirilmektedir (60).
- Eksternal radyoterapi (RT) sonrası radyasyon tiroiditi, ya da RAI tedavisi sonrası tiroidit.
- Interferon-alfa gibi immün sisteme etkileri olan ilaçlar.
- Lityum
- Palpasyon tiroiditi (paratiroid cerrahisi sırasında).

Ekzojen ya da ektopik hipertiroidide tiroid bezi dışındaki herhangi bir nedenden kaynaklanan tiroid hormonu fazlalığı söz konusudur. Tiroid hormon fazlalığı eksternal ya da internal birtakım sebeplerden kaynaklanabilir, farklı klinik şekillerde ortaya çıkabilir.

- Levotiroksinin aşırı dozda alımına bağlı hipertiroidi
- Struma ovarii (Ovarian neoplazi içinde varolan fonksiyone tiroid dokusu mevcuttur)
- Fonksiyonel tiroid karsinomu metastazları (metastatik foliküler tiroid karsinomu metastazları semptomatik hipertiroidiye sebep olabilir) (55).

### **2.7.2.2. Hipertiroidi semptomları**

Hipertiroidinin klinik bulguları hipertiroidinin nedeninden bağımsız olarak gelişir. Hipertiroidiye yol açan bozuklukların da birtakım farklı etkileri olabilir. Örneğin Graves hastalığında oftalmopati ve infiltratif dermopatinin ortaya çıkışı yüksek serum tiroid hormon seviyeleri ile ilgili değildir.

#### **Deri**

Hipertiroid hastalarda artmış kan akımına bağlı deri sıcak ve nemlidir. Nadiren eritematöz de olabilir. Kalorigenezdeki artışa bağlı terleme artışı ve ısı intoleransı görülür. Tırnaklarda yumuşama ve onikoliz görülür. Şiddetli olgularda kortizol metabolizmasında hızlanma ve adrenokortikotrop hormon (ACTH) sekresyonunda artışa bağlı hiperpigmentasyon görülebilir. Vitiligo ve alopesi areata otoimmün bozukluklara eşlik edebilir. Saçlarda incelmeye görülür. İnfiltratif dermopati sadece Graves hastalarında görülür ve en sık pretibial bölgede, deriden kalkık, hiperpigmente, portakal kabuğu görünümüne papüller şeklinde yer alır (61).

#### **Göz**

Sempatik hiperaktiviteye bağlı hipertiroidik tüm hastalarda gözlerde dik bakış ve göz kapağında gecikme (lid lag) görülür. Oftalmopati sadece Graves' hastalarında görülür. Ekstraokuler kas, orbital yağ ve bağ dokunun inflamasyonu ile karakterizedir. Ekzoftalmi, göz kaslarının fonksiyonlarında bozulma, periorbital ve konjonktival ödemle karakterizedir. Oftalmopati hastalarda gözlerde ağrı, ekstraokuler kaslarda tutulumla bağlı diplopi görülebilir. Propitoz ve kapak retraksiyonuna bağlı korneal ülserasyonlar meydana gelebilir. Şiddetli propitoz optik nöropati ve görme kaybına yol açabilir (61).

#### **Kardiyovasküler sistem**

Hipertiroidide, periferik oksijen ihtiyacının artması ve kardiyak kontraktilitede artışa bağlı kardiyak outputta artış görülür. Kalp hızı artmış,



nabız basıncı genişlemiş ve periferik vasküler rezistans azalmıştır. Sistolik hipertansiyon görülür (62). Konjestif kalp yetmezliği gelişebilir veya var olan kalp yetmezliği kötüleşebilir. Hipertiroidik hastalarda %10-20 arasında atrial fibrilasyon görülür. Yaşlı hastalarda daha sık olarak karşımıza çıkar. Yapılan bir çalışmada, hipertiroidi tanısı aldıktan sonraki 30 gün içinde tüm hastaların % 8'inde, yaşları 70-79 arasında olan hasta grubunda ise %15 oranında atriyal fibrilasyon geliştiği görülmüştür (63). Subklinik hipertiroidi de atriyal ektopik atım ve atriyal fibrilasyon riskinde artış ile karşımıza gelir (64). Atriyal fibrilasyonu olan hipertiroidik hastaların % 60'ı, hipertiroidi tedavi edilince spontan olarak sinüs ritmine döner. Çeşitli çalışmalarda atriyal fibrilasyonu olan hipertiroidi hastalarında %10-40 oranında arteriyal emboli olduğu gösterilmiştir. Sol atriyal genişleme trombus oluşumu için bir risk faktörüdür ve atriyal fibrilasyonu olan hipertiroidi hastalarında %90 oranında saptanmıştır. Bu yüzden bu hastalara antikoagülan tedavi önerilir (65). Hipertiroidide mitral kapak prolapsusu, mitral regürjitasyon, sol ventrikül kitlesinde artış da görülür.

### **Metabolik / endokrin**

Hastalarda serum total kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri düşüktür.

Tiroksin kontrregulatuvar bir hormon olmamasına rağmen hipertiroidi glukoz metabolizmasını bozabilir. Bu etki pankreas beta hücrelerinin glukoz artmış duyarlılığı (insülin sekresyonunun artmasına sebep olur) veya insülinin periferik etkisine antagonizma sonucu gelişir. İkinci etki daha belirgindir ve tedavi edilmemiş hastalarda bozulmuş glukoz toleransı gelişir (61).

ACTH stimülasyon testine kortizol yanıtını yorumlamak, hipertiroidi hastalarında yanıltıcı olabilir. Nedeni kortizol bağlayıcı globülin (CBG) düzeylerindeki azalmadan dolayı serum total kortizol seviyelerinin düşük bulunmasıdır (66).

## **Solunum sistemi**

Hipertiroidide egzersiz sırasında bir çok farklı nedenden dolayı dispne gelişebilir. Oksijen tüketimi ve CO<sub>2</sub> üretimi artar. Hipoksi ve hiperkapni gelişerek ventilasyonu stimüle eder. Solunum kaslarının zayıflığı dispnenin önemli bir nedenidir. Azalmış ekzersiz kapasitesi respiratuar kas zayıflığı ve azalmış akciğer volümüne bağlıdır. Büyük guatr trakeal obstrüksiyona yol açabilir. Ayrıca hipertiroidi altta yatan astımı alevlendirebilir.

## **Gastrointestinal sistem**

Metabolizmadaki hızlanmaya bağlı kilo kaybı gerçekleşebilir. Fakat hastalarda hiperfaji olduğundan çok ciddi kilo kaybı olmaz. Yaşlı hastalarda anoreksi daha sık görülür. Barsak motilitesindeki artış da hiperdefekasyona ve malabsorbsiyona yol açabilir. Nadiren hastalarda steatore görülebilir. Çölyak hastalığı Graves hastalarında daha yaygındır. Hipertiroidi hastalarında nadiren karın ağrısı ve kusma olabilir, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler ve nadiren kolestazis görülebilir (61).

## **Hematolojik**

Hipertiroidide eritrosit kitlesi artar, ancak plazma volümü daha fazla artış gösterdiğinden normokrom normositer bir anemi gelişir. Ayrıca tiroid hormon fazlalığında tromboza yatkınlığın arttığı saptanmıştır (67, 68). Elli bir çalışmanın alındığı bir meta analizde endojen ya da ekzojen tiroid hormonu fazlalığında protrombotik faktörlerde artış tespit edilmiştir (faktör VIII, IX, fibrinojen, von Willebrand faktör, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ) (68).

## **Genitoüriner**

Hipertiroidide pollaküri ve noktüri yaygındır. Primer polidipsi ya da hiperkalsemiye bağlı olabileceği düşünülmektedir. Kadınlarda SHBG düzeyi artması ile serum estradiol (E<sub>2</sub>) konsantrasyonu artar, ancak serbest E<sub>2</sub> konsantrasyonu düşük ya da normaldir. Serum lüteinizan hormon (LH) seviyeleri yüksektir, siklus ortası LH piki azalmıştır, oligomenore, anovulatuvar

infertilite görülebilir. Şiddetli hipertiroidide amenore görülebilir. Erkeklerde SHBG'in artması ile serum total testesteron düzeyi yükselir, serbest testesteron düzeyi ise düşük ya da normaldir. Testesteronun, estradiole ekstragonadal dönüşümü artar ve serum E2 seviyesi yükselir. Buna bağlı olarak jinekomasti, libidoda azalma, erektil disfonksiyon görülebilir. Spermatogenez azalmıştır ya da defektiftir (61).

## **Kemik**

Tiroid hormonları kemik yıkımına sebep olur. Kortikal kemik kırılabilirliğinde artış ve trabeküler kemik hacminde azalma vardır. Kortikal kemik yoğunluğundaki kayıp, trabeküler kemiktekinden daha fazladır. Artmış kemik döngüsünün göstergesi olarak serum alkalin fosfat (ALP) ve osteokalsin düzeyi artar. Serum kalsiyum seviyesinin artmasına bağlı, paratiroid hormon (PTH) sekresyonu ve aktif D vitamini oluşumu inhibe olur. Sonuçta kalsiyum absorpsiyonu bozulur, üriner kalsiyum atılımı artar, hastalarda osteoporoz ve kırık riskinde artış vardır.

## **Nöropsikiyatrik**

Hipertiroidi hastalarında, hipertiroidin seviyesi ile ilişkili olarak, davranış veya kişilik değişiklikleri görülebilir. Hastalarda depresyon, anksiyete, iritabilite, emosyonel labilite görülebilir. Uykusuzluk yaygındır. Alta yatan psikiyatrik hastalığı olanlarda semptomlar kötüleşebilir. Bu davranışsal değişikliklere kognitif bozukluklar, konsantrasyonda azalma, oryantasyon kaybı, amnezi eşlik eder (61).

### **2.7.2.3. Subklinik Hipertiroidi**

Subklinik hipertiroidi serum TSH düzeyinin  $<0.5$  mU/mL'nin altında, fakat sT4 ve sT3 seviyelerinin normal değerlerde olması ile biyokimyasal olarak tanımlanır. Subklinik hipertiroidili hastalar tipik olarak asemptomatiktir (69).

Subklinik hipertiroidi prevalansı toplumda % 0.7-12.4 arasında değişir. Bu değişkenlik, çalışılan hasta popülasyonları ve düşük TSH değeri

tanımındaki farklılıklara bağlı olduğu düşünülür. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan NHANES III çalışmasında, bilinen tiroid hastalığı olmayan 16533 kişide, subklinik hipertiroidi prevalansı %0.7 olarak bulunmuştur (22). Subklinik hipertiroidi, dünyada hafif-orta şiddette iyot eksikliği bölgelerinde daha sık görülür. Kadınlarda, sigara içenlerde ve yaşlılarda daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda subklinik hipertiroidinin overt hipertiroidiye progresyonu, altta yatan hastalığa ve TSH'ın suprese olma derecesi ile ilişkili bulunmuştur. TSH ne kadar suprese ise, overt hipertiroidiye progresyon riski o kadar fazladır (69).

Subklinik hipertiroidi sebepleri ile overt hipertiroidi sebepleri benzerdir. Overt hipertiroidi yapan nedenler subklinik hipertiroidiye de sebep olabilir. Persistan ya da geçici olabilir. Endojen ya da ekzojen sebepler olabilir. Ekzojen T4 tedavisi, otonom fonksiyone tiroid adenomları ve toksik multinodüler guatr en sık görülen subklinik hipertiroidi nedenleridir.

İskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem, subklinik hipertiroidide en olumsuz etkilenen dokulardır. Yapılan bazı çalışmalarda subklinik hipertiroidinin, postmenapozal kadınlarda düşük kemik yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. T4'ün kemik üzerine etkilerinin doz ve süre bağımlı olduğu düşünülmektedir (69). Endojen subklinik hipertiroidili (otonom fonksiyone tiroid nodülü) hastalarda kemik mineral dansitesinin değerlendirildiği bir çalışmada 28 hasta ve 28 kişilik kontrol grubu alınmıştır. Olgular premenopozal grup, postmenopozal grup ve erkek grubu olarak üçe ayrılmıştır. Endojen subklinik hipertiroidili hasta grupları benzer özellikteki kontrol grupları ile karşılaştırılmış olup, subklinik hipertiroidinin özellikle post menapozal kadınlarda, osteoporoz için ek risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (70).

Subklinik hipertiroidinin de, overt hipertiroidide olduğu gibi, kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi olabilir. Bu etkiler daha hafif ve geçicidir. Atriyal fibrilasyon, sinüs taşikardisi, atriyal prematur atımlar, sol ventrikül kitlesinde artış, kardiyak kontraktilitede artış, egzersiz toleransında azalma, kalp hızı değişkenliğinde azalma, koagülasyon parametrelerinde artış ve endotelial fonksiyonlarda bozulma görülebilir. Kardiyovasküler bulguların varlığı

değişkendir. TSH supresyonunun derecesine, altta yatan hastalığa ve hastanın tiroid hormon fazlalığına duyarlılığına bağlıdır.

Subklinik hipertiroidide mortalitede artış olup olmadığı bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda, yaşın ilerlemesi ve TSH supresyonunun artması ile beraber mortalitede artış olduğu bildirilmiştir.

Subklinik hipertiroidi artmış demans riski ile de ilişkilendirilmiştir.

Serbest T3, serbest T4 seviyelerinin normal, TSH'ın düşük olduğu hastalarda subklinik hipertiroidi tanısı koymadan önce, TSH düşüklüğüne yol açabilecek diğer durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Santral hipotiroidi, tiroid dışı hastalıklar (özellikle yüksek doz glukokortikoid ve dopamin kullanımı) ve hipertiroidi tedavisi altındaki hastalar (TSH uzun bir süre düşük seviyelerde kalabilir) bu durumlara örnek olarak verilebilir (69).

### **2.7.3. Guatr**

Guatr kelimesi tiroid bezindeki anormal büyümeyi tanımlamak için kullanılır. Guatr gelişimi diffüz ya da nodüler olabilir. Guatrlı hastada tiroid fonksiyonları normal olabildiği gibi, tiroid disfonksiyonu da görülebilir (71).

Hem diffüz, hem de nodüler guatr yaygın görülen benign durumlardır. Endemik guatr terimi tanımlanmış bir coğrafik alanda, popülasyonun %10'undan fazlasında guatr bulunması ile tanımlanır (72).

Tiroid dokusunun nodüleritesi yaygın görülür. Populasyon tabanlı, geniş bir çalışma olan 'Framingham Çalışması'nda klinik olarak, kadınların %6.4'ünde, erkeklerin %1.5'inde tiroid nodülü saptanmıştır. Aslında tiroid nodülünün toplumdaki gerçek sıklığı bu rakamların daha üstündedir. Ultrasonografi ile yapılan taramalarda kadınların %20-76'sında en az bir nodül saptanmıştır (73).

Tiroiditlere bağlı, folikül epitelinin hiperplazisi veya iyot eksikliğine bağlı diffüz guatr gelişimi görülürken, kolloidal guatr multinodüler/uninodüler guatr sebebi olabilir. Soliter adenom ya da neoplaziler de karşımıza

uninodüler guatr nedeni ile gelebilir (72). Erişkinlerde guatr nedenleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6.** Guatr Nedenleri (71)

Multinodüler guatr (toksik-non toksik)
İyot eksikliğine bağlı guatr
Tiroiditler (Hashimoto tiroiditi, ağrısız tiroidit, subakut tiroidit, postpartum tiroidit, enfeksiyöz tiroidit)
Guatrojen alımı (İyot, lityum karbonat, besinsel kaynaklar)
Tiroidin infiltratif hastalıkları (Riedel tiroiditi, amiloid guatr, sistinozis, histiositoz, sarkoidoz)
Toksik guatr nedenleri (Graves, otonom fonksiyone tiroid adenomları)
Tiroid kisti (Tiroglossal duktus kisti)
Tiroid adenomları
Tiroid karsinomları

Tiroid nodüllerinin çoğu benign olup, % 5-15'inde malignite olabilir. İnsidans, hastanın yaşı, cinsiyeti, aile hikayesi, radyasyon maruziyetine göre değişebilir.

Benign tiroid nodüllerinin en sık karşılaştığımız nedenleri ise, multinodüler guatr, Hashimoto tiroiditi ve foliküler adenomlardır. Tablo 7'de benign ve malign tiroid nodüllerinin nedenleri gösterilmiştir (73).

**Tablo 7.** Tiroid Nodülü Nedenleri (73)

<b>Benign</b>	<b>Malign</b>
Multinodüler guatr (kolloid adenom)	Papiller karsinom
Hashimoto tiroiditi	Foliküler karsinom
Kist	Medüller karsinom
Foliküler adenom	Anaplastik karsinom
Hurtle hücreli (oksil hücreli ) adenom	Primer tiroid lenfoması
	Metastatik karsinom

Guatrda klinik bulgular, tiroid disfonksiyonu bulunup bulunmamasına ve tiroid bezi ve ya nodülün büyüme hızına göre değişir. Bazı hastalarda hipo ya da hipertiroidi semptomları bulunabilir. Guatrlı hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Çok büyük guatrı olan hastalarda obstrüksiyona bağlı semptomlar gelişebilir. Trakeanın progresif kompresyonuna ya da nodül içine kanamaya bağlı olabilir.

Guatr tanısı genellikle fizik muayene ile konulur. Bir veya birden fazla farklı nodül palpe edilebilir. Radyolojik görüntülemeler esnasında tesadüfen de bulunabilir. Guatr tesbit edildiğinde, tiroid bezinin boyutları, nodül varlığı ve obstruktif semptomlara yol açıp açmadığı belirtilmelidir. İlk değerlendirmede TSH ölçümü yapılmalıdır (71).

## **2.8. Hipotalamo Hipofizer Tiroid Aksı ve Kadın Üreme Sistemi**

Hipotalamo hipofizer tiroid aks (HHT) ve hipotalamo hipofizer ovaryan (HHO) aksın fizyolojik olarak ilişkide olduğu ve birçok patolojik durumda içiçe geçmiş mekanizmalarla birlikte hareket ettikleri deneysel ve klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Overlerde spesifik tiroid hormon reseptörleri ile reproduktif fonksiyonların düzenlendiği ve aynı şekilde östrojenin de HHT aksta rol aldığı düşünülmektedir (2).

Gonadotropinler (LH, FSH) foliküler proliferasyon ve diferansiyasyonun ana düzenleyicisidir. Son yayınlarda, overlerden salınan birtakım maddelerin bu düzenlemede rolü olduğu gösterilmiştir. 17  $\beta$ -estradiol (E2), progesteron (P4), inhibin, aktivin, follistatin, gibi polipeptitler ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), epidermal büyüme faktörü, antimüllerien hormon, fibroblast büyüme faktörü, anjiyogenik faktörler bu maddelere örnek olarak verilebilir. Reproduktif sistemin düzenlenmesinde her düzeyde tiroid hormonlarının yeri vardır. T3 ve T4 foliküler sıvı içinde bulunur. Antral preovulatar foliküllerin granülosa hücrelerinde ve ovaryan stromal hücrelerde tiroid hormon reseptörleri eksprese edilir. Tiroid hormonlarının ovaryan fizyolojide temel bir rol oynadığı söylenilebilir (74).

Tiroid hormon salınımı ve ekstratiroidal hormon metabolizması, erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda aynıdır. Serum T4, T3 ve TSH seviyeleri farklılık göstermez. Bununla birlikte östrojenin etkisine bağlı olarak superior tiroid arter kan akımında cinsiyete bağlı farklılıklar görülebilir. Menstruel siklus boyunca tiroid volümü, ortalama TSH ve tiroglobulin değerleri artış gösterir. Ultrasonografi ile ölçülen tiroid volümünün siklus ortasında en büyük boyutlara ulaştığı görülür.

Menstruel siklus boyunca dolaşan tiroid hormon seviyeleri, dolaşan östrojen seviyelerine bağlı olarak dalgalanma gösterir. TBG üretimi östrojen tarafından stimüle edilip, androjenler tarafından inhibe olmasına rağmen, serum TBG konsantrasyonları erkek ve kadınlarda benzerdir. Endojen ya da ekzojen nedenlerle oluşan hiperöstrojenizmde T4 bağlayıcı globülin artar (TBG), T4 bağlayıcı prealbumin (TBPA) düşer. Bu etki üretimin artmasından çok, TBG klirensinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Serbest T4 ve T3 seviyelerinde belirgin bir değişiklik gözlenmez.

Yapılan çalışmalarda, tiroid hormonlarının hayvanların mevsimsel üreme döngülerinde fizyolojik önemi olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada küçük dozlarda verilen tiroid hormonlarının dişi farelerde seksüel olgunlaşmanın ve östrojen döngüsünün daha erken başlamasına yol açtığı gösterilmiştir (2).

T3'ün, gonadotropin hormonları ile etkileşiminin (muhtemelen aromatisasyon işlemine etkisi ile) foliküler steroidogeneze katkıda bulunduğu bildirilir (2).

Tiroid hormonları overler üzerine olan direkt ya da SHBG, PRL, GnRH ve koagülasyon faktörleri üzerine olan indirekt etkileri ile menstruel fizyolojiyi etkiler. Tiroid disfonksiyonunun tedavi edilmesinin menstrual düzeni etkilediği, fertilitiyi iyileştirdiği gösterilmiştir (1).



## **2.9. Menstruasyon bozuklukları**

### **2.9.1. Normal menstruel siklus**

Normal menstruel siklus, hipotalamus, hipofiz, overler ve uterusun görev aldığı, kompleks bir feedback sistemi ile gerçekleşir. Normal bir ovulatuvar siklusta östrojen stimülasyonu ile endometrium proliferer olur, siklusun 2. yarısında progesteronun etkisiyle endometriumda sekretuar değişiklikler gözlenir ve sonuçta ovaryan steroid desteğinin çekilmesi ile endometriumda dökülme gerçekleşir. Kanamanın kesilmesi, normal pıhtı oluşumu ve vazokonstriksiyon, uterin kontraksiyon gibi lokal prostaglandinlerce düzenlenen uterin faktörlere bağlıdır (75). Normal menstrüel siklus için intakt hipotalamo hipofizer ovaryan (HHO) aksa, normal foliküler komponentlere sahip overlere ve bunlara uygun şekilde yanıt verebilme kapasitesine sahip olan normal bir endometriyuma ihtiyaç vardır. Tiroid ve adrenal bez aktiviteleri de korunmuş olmalıdır (76).

Normal bir menstruel siklus uzunluğu 24-35 gün arasında değişir. Süresi 2-7 gün olup, ortalama 30-40 ml kan kaybı olur. Bu parametreler dışındaki kanama paternleri anormal olarak kabul edilir (75).

### **2.9.2. Anormal uterin kanama nedenleri**

Anormal uterin kanama, jinekoloji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık üçte birini oluşturur. Bu hastaların çoğunluğunu menarş sonrası dönem ya da perimenapozal periottaki hastalar oluşturur. Lokal ya da sistemik bir çok farklı hastalık, kullanılan ilaçlar anormal uterin kanama nedeni olabilir (Tablo 8) (77).

**Tablo 8. Anormal Uterin Kanama Nedenleri (77)**

<b>Genital traktüse ait nedenler</b>	<b>Travma</b>
<b>Uterusta</b> polip, adenomiyosis, endometrial hiperplazi, leomiyom	Cinsel ilişki, cinsel istismar, yabancı cisim, pelvik yaralanmalar...
Uterin kanserler	<b>İlaçlar</b>
Uterin enfeksiyon (endometrit)	OKS, bakır içerikli RİA, depo progesteron
<b>Servikal</b> polip, ektopion, endometriosis	Hormon replasman tedavisi
Servikal kanserler	Antikoagülanlar, Kortikosteroidler, Antipsikotik ilaçlar
Servisit	Tamoksifen, Kemoterapi ilaçları
<b>Vulvada</b> skin tag, sebace kistler, kondiloma lata, anjiokeratom	<b>Sistemik hastalıklar</b>
Vulvar kanserler	Vulvayı tutan hastalıklar: Chron, Behçet, pemfigoid, pemfigus, eroziv liken planus, lenfoma
Vulvar enfeksiyon (seksüel geçişli hastalıklar)	Koagülasyon bozuklukları: v WF hastalığı, trombositopeni, akut lösemi, faktör eksikliği, karaciğer hastalığı
<b>Vajende</b> Gardner kanal kistleri, polip, adenosis	Tiroid hastalıkları
Vajinal kanser	Cushing sendromu
Vajinit	Polikistik over sendromu
Over/fallop tüpü kanserleri	Renal hastalık
Pelvik inflamatuvar hastalık	Hormon sekrete eden adrenal veya ovaryan tümörler
Gebelikle ilişkili komplikasyonlar	
<b>Yaşam stili</b>	<b>Genital traktı etkilemeyen hastalıklar</b>
Emosyonel/ fiziksel stres	Üretrit
Aşırı egzersiz	Mesane ca
Nutrisyon (obezite, anoreksi/ bulimia)	İnflamatuvar barsak hastalığı
Madde bağımlılığı (nikotin, marihuana)	Hemoroid

Disfonksiyonel uterin kanama, uterusun anatomik lezyonları ve sistemik hastalıklar dışındaki nedenlere bağlı gelişen, endometriyumdan kaynaklanan, düzenli paterni olmayan, aşırı miktarda veya uzamış vajinal kanama olarak tanımlanabilir. Bu yüzden dışlama tanısıdır. Anovulatuvar özelliğindedir.

Menstruel kanama bozuklukları:

- **Menoraji**, aşırı ve uzun süren kanamayı tanımlar. Bir siklusta 80 ml' den fazla kan kaybı ve menstruasyonun 7 günden uzun sürmesi olarak tanımlanır.
- **Oligomenore**, 35 günden daha uzun aralarla oluşan düzenli kanamaları tanımlar.
- **Polimenore**, 24 günden kısa aralıklarla oluşan düzenli kanamalara denilir (77).
- **Hipermenore**, düzenli aralarla ve normal süreli olan, ancak kanama miktarı artmış kanamalarıdır (>80 ml ).
- **Hipomenore**, düzenli aralarla ve normal süreli, ancak 30 ml'den az menstrüasyon kanaması olmasıdır (78).
- **Metroraji**, düzensiz aralarla oluşan, sık kanamalara denilir.
- **Menometroraji** düzensiz aralarla oluşan uzamış, aşırı uterus kanamalarını tanımlar.
- **Amenore**, en az 3 normal siklus uzunluğu boyunca kanamanın yokluğu anlamına gelir.
- **İntermenstrual kanama**, mens dönemleri arasında veya hormonal kontrasepsiyon, postmenapozal hormon tedavisi gören kadınlarda beklenen çekilme kanaması dönemleri arasındaki kanamaları tarifler.
- **Postkoital kanama**, vajinal ilişki sonrası 24 saat içinde görülen vajinal kanamaya işaret eder (77).

Anormal uterin kanama ile başvuran tüm kadınlarda detaylı bir öykü alınmalı, tam bir fizik muayene ve iç–dış genital muayene yapılmalıdır. Adetlerin süresi, sıklığı ve miktarı hakkında bilgi alınmalı, ilişkili semptom ve

yakınmalar da sorulmalıdır. Ovulasyon olup, olmadığına, yani kanamanın ovulatuar ya da anovulatuar tipte olduğuna karar verilmelidir. Anormal uterin kanama sebeplerinin çok büyük bir kısmını anovulatuar kanamalar oluşturur. Anovulasyon, menarşın ilk yıllarında ya da perimenapozal dönemde yaygın görülür. Bunun haricinde reproduktif yılların herhangi bir döneminde de karşımıza çıkabilir (77). Polikistik over sendromu (PCOS) anovulasyona sebep olabilen endokrin bozuklukların başında gelir. Bunun dışında tiroid disfonksiyonları ve prolaktin yüksekliği yapan durumlarda da anovulasyon görülür (79). Stres, aşırı kilo kaybı, aşırı egzersiz durumlarında da hipotalamik hipofizer ovaryan aks etkilenecek anovulasyon görülür.

Gebelik testi ve servikal sitoloji anormal uterin kanama ile başvuran tüm kadınlarda yapılmalıdır. Endometriyal kanser açısından risk altındaki kadınlara biyopsi yapılması önerilir. Ultrasonografik inceleme, submukozal fibroidler, endometriyal polipler ve adenomyozis araştırması açısından yararlıdır (77).

Amenore (menstruasyon yokluğu) geçici, aralıklı ya da kalıcı olabilir. Hipotalamik, hipofizer, ovaryan, uterin ya da vajinal birtakım sorunlara ve disfonksiyona bağlı amenore gelişebilir. Primer (15 yaşında olup halen menstruasyon görmüyor olmak) ya da sekonder (normal menstruasyon gören bir kadında en az 3 siklus süresi boyunca ya da 6 ay boyunca adet görmemek) olarak ikiye ayrılır. Gebelik, sekonder amenorenin en sık sebebidir ve mutlaka dışlanması gerekir. Fonksiyonel hipotalamik amenore, sekonder amenorenin hipotalamik nedenlerinin başındadır. Aşırı egzersiz, yeme bozuklukları, sistemik hastalıklar, psikolojik strese bağlı olabilir. Sekonder amenorenin hipofizer nedenlerinden en sık görüleni hiperprolaktinemidir. Prolaktin yüksekliği, kullanılan ilaçlar ya da hipotiroidiye sekonder gelişebilir. Hekimsoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yeni tanı alan overt ve subklinik hipotiroidide hiperprolaktinemi prevalansı ve tedavi sonrası PRL düzeyindeki değişimler değerlendirilmiştir. Overt hipotiroidili hastaların % 36'sında, subklinik hipotiroidili hastaların %

22'sinde PRL yüksekliği saptanmış olup, levotiroksin (LT4) tedavisi sonrası tiroid fonksiyonlarının normale dönmesi ile PRL düzeylerinin normal değerlere gerilediği görülmüştür (80). Sekonder amenorenin ovaryan sebepleri PCOS ve prematür ovaryan yetmezliktir. Asherman sendromu ise, uterusu ait sekonder amenore nedenlerinin başındadır.

Sekonder amenore, menometroraji kadar sık olmasa da primer hipotiroidide görülebilir. Hipotiroidiye bağlı hipofiz bezinde genişleme (tirotrop hücre ve/veya laktotrop hücre hiperplazisine bağlı) ve hiperprolaktinemi gelişebilir. Bu antiteyi laktotrop adenomla karıştırmamak gerekir (81).

Menstruel siklus bozuklukları tiroid hastalığı olan kadınlarda sıktır. 1000 tiroid disfonksiyonu olan kadının alındığı bir çalışmada, aşıkar hipertiroidisi olan kadınlarda % 2.5 oranında amenore, % 3.7 oranında hipomenore saptanmıştır. Hipotiroid kadınlarda da menstruel bozukluklara, aşıkar hipotiroidide %35, hafif-orta hipotiroidide %10 olmak üzere sık rastlanmıştır (82).

## **2.10. Hipotiroidide kadın üreme sistemi (Aşıkar ve subklinik hipotiroidide)**

Hipotiroidi, reproduktif sistemi, kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla etkiler. Tiroid hastalıkları ve özellikle hipotiroidinin premenopozal kadınlarda menstruel anormalliklere yol açtığı düşünülmektedir.

Farelerde yapılan deneylerde, fetal hipotiroidinin lipid ve kolesterolden fakir küçük overle karakterize olduğu, propiltiourasil (PTU) ya da tiroidektomi ile hipotiroid hale getirilen, farelerde ise seksüel maturasyonun ve vajinal açılmanın geciktiği, uterus ve vajende gelişme geriliği gösterilmiştir. Yetişkin fareler ise hipotiroid hale getirildiğinde, menstruel döngülerinin düzensizleştiği ve overlerde atrofi geliştiği gösterilmiştir.

Hipotiroid kadınlarda SHBG aktivitesi azalmasına bağlı testesteron ve estradiol plasma düzeyleri azalır, serbest formları artar. Gonadotropin seviyeleri genelde normaldir. GnRH'a LH yanıtında gecikme olabilir. Gecikmiş LH yanıtının olması PRL seviyesinin yüksek olduğuna işaret eder. TRH'ın etkisiyle hem TSH hem de PRL artmıştır. Hiperprolaktinemi yetersiz korpus luteum progesteron sekresyonu ile ovulatuar disfonksiyona sebep olabilir. Prolaktinin çok yüksek olduğu durumlarda oligomenore ve amenore görülür (83).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, fetal hayattaki hipotiroidinin üreme sisteminin gelişimini etkilemediği gösterilmiştir. Prepubertal dönemde ise hipotiroidi, kısa vücut yapısına ve seksüel maturasyonda gecikmeye sebep olmaktadır (84).

Fertil ağdaki kadınlarda, hipotiroidi siklus uzunluğunda ve kanama miktarında değişikliklere sebep olabilir ve oligomenore, amenore, polimenore, menoraji görülebilir. Anovulasyona sekonder, östrojen kırılma kanaması ve kanama miktarında değişiklikler görülebilir (83).

Hipotiroidide pıhtılaşma faktörlerinden, faktör II, VII ve X'u içeren birçok faktörün plazma düzeylerinde azalma görülür. Faktör VIII düzeyindeki azalma, parsiyel tromboplastin zamanında uzamaya neden olur. Plazma faktör VIII aktivitesinde azalma ve buna bağlı von Willebrand antijen aktivitesindeki azalmaya bağlı hipotiroidik hastalarda akkiz von Willebrand hastalığı gelişir (85). Overt hipotiroidi genellikle azalmış libido ve ovulasyon kusuru ile beraberdir. Gebe kalan hipotiroid kadınlarda, fetal kayıp daha sık görülür. Hafif hipotiroidisi olan kadınlarda ovulasyon ve konsepsiyon gerçekleşir fakat özellikle ilk trimestir dşklerine, prematürite ve l doğumlara daha sık rastlanır. Ayrıca tedavi edilmemiş, hipotiroid gebelerde gestasyonel hipertansiyona da daha sık rastlanıldığı ortaya konulmuştur (83).

Literatüre baktığımızda Goldsmith ve arkadaşları primer miksödemli 10 kadının 8'inde (%80) menstruel bozukluklara rastlamışlardır (86).

Benson ve Dailey ise hipertiroidi tedavisi sonrası hipotiroidi gelişmiş kadınlarda yaptığı çalışmada 31 kadının 18'inde (%58.6) polimenore ve menorajiye rastlamıştır (87). Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipotiroid kadınlarda %68.2 oranında menstruel düzensizlik saptarken, kontrol grubunda %12.2 oranında menstruel düzensizlik saptanmıştır. Menstruel düzensizlik saptanan 15 hipotiroid kadının 8'inde oligohipomenore, 2'sinde amenore, 5'inde polimenore ve menoraji tesbit edilmiştir (88).

Bu konuda yapılmış, yeni bir çalışmada, 171 hipotiroid kadının 40'ında (%23.8) menstruel siklusların düzensiz olduğu görülmüştür. Bu kadınların 17'sinde oligomenore, 6'sında hipomenore, 5'inde amenore ve 12' sinde menoraji/hipermenore saptanmıştır. Aynı yaş ve vücut kitle indeksine sahip 214 kişilik sağlıklı kontrol grubunda menstruel düzensizlik %8.4 (18/214) oranında bulunmuştur. Hipotiroidideki menstruel düzensizlik oranı normal popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 3 kat daha fazla olsa da önceki benzer çalışmalara göre bu oran çok daha düşük bulunmuştur. Bu hastalarda en sık karşılaşılan menstruel düzensizlik % 42.5 oranında oligomenore olmuştur. Daha yüksek serum TSH seviyelerinde menstruel düzensizlik daha sık beklenirken, istatistiksel farklılığa rastlanmamıştır. Tiroid otoantikörlerinin hipotiroidide menstruel düzensizlik gelişiminde öneminin olmadığı görülmüştür (89).

Bohnet ve arkadaşlarının yaptığı ve 2 yıldan uzun süreli primer ya da sekonder infertilitesi olan kadınların alındığı bir çalışmada, özellikle luteal faz yetmezliği olan, menstruel siklusları düzensiz infertil kadınlarda subklinik hipotiroidinin düşünüldüğünden daha fazla klinik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır (90). Bu bulgu daha yeni bir çalışmada, infertil kadınlarda ortalama TSH ve tiroid peroksidaz antikor düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu sonucu ile desteklenmiştir (91).

Yine bu konuda, Kakuno ve arkadaşlarının yaptığı ve 2052 kadının alındığı çok geniş katılımlı bir çalışmada, çeşitli tiroid hastalıkları (hipertiroidi, hipotiroidi, ötiroid tiroidit, tiroid tümörleri) ile başvuran kadın

hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında menstruel düzensizlik açısından anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Hipotiroidi grubunda %15.8 iken, sağlıklı kontrol grubunda ise %23.8 olarak bulunmuştur. Aşikar hipotiroidi ile hafif hastalığı olanlar menstruel düzensizlik açısından karşılaştırıldığında, aşikar hipotiroidide %34.8, hafif hastalıkta ise %10.2 olarak saptanmıştır (82).

Görüldüğü gibi son yıllarda yapılan çalışmalarda, hipotiroidide menstruel düzensizlik sıklığı eski verilere göre çok daha az sıklıktadır. Hipotiroidi, ovulasyon yetmezliği ile karakterize olabilir. Hafif hipotiroidide ovulasyon ve konsepsiyon gerçekleşirken, bu gebeliklerde düşük, ölü doğum prematürite sık görülür. Açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda, subklinik hipotiroidinin klinik önemi olabilir. Bu hastalar tiroid difonksiyonu yönünden taranmalıdır (83).

### **2.11. Tirotoksikozda kadın üreme sistemi (aşikar ve subklinik hipertiroidide)**

Tirotoksikozda hipotiroidide olduğu gibi, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Bunun doğrudan veya dolaylı olarak kadınların hormonal durumu ile ilgili olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

Tirotoksikozda karaciğerde sentezlenen TBG seviyelerinin artması önemli bulgulardan biridir. Ayrıca hipertiroid kadınlarda plazma östrojen seviyeleri de menstruel siklusun tüm fazlarında ötiroid durumdaki kadınlara göre, daha yüksektir. E2'nin hipertiroidide, SHBG'e bağlanmasındaki artıştan dolayı E2 metabolik klirensi azalır.

Hipertiroidide androjen metabolizmasında da değişiklikler olur. Androjen üretim hızındaki artıştan dolayı plazma ortalama testesteron ve androstenedion seviyeleri artar. Androstenedionun E1' e, testesteronun E2'ye periferik dönüşümü de bu kadınlarda artmıştır.

Akande ve Hockaday, hipertiroid kadınlarda ortalama LH düzeylerini, siklusun hem luteal hem de foliküler fazında, normal kadınlara göre daha



yüksek bulmuştur (92). Zahringer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da LH sekresyonunun arttığı saptanmıştır. LH ve FSH sekresyonunun, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pulsatilitesini kaybetmediği görülmüştür (93). FSH seviyesi de artmış olabileceği gibi, normal olduğunu gösteren yayınlar da vardır. Serum LH ve FSH seviyesinde artışa yol açan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Tanaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipertiroksineminin, GnRH'a abartılı gonadotropin yanıtına sebep olduğu belirtilmiştir (94).

Puberte öncesi hipertiroidide, seksüel maturasyonda ve menstruasyonun başlamasında gecikme görülür. Hipertiroidin menarş yaşını etkilemediğini savunan görüşler de mevcuttur.

Amenore, hipertiroidi ile ilişkili bilinen en eski klinik bulgulardan biri olup, von Basedow tarafından 1840 yılında bildirilmiştir. Daha sonrasında da amenore ile beraber, oligomenore, hipomenore, anovulasyon gibi menstruel siklus bozuklukları da sıkça bildirilmiştir. Hipertiroidiye ilişkin biyokimyasal ve hormonal anormallikler, beslenme bozuklukları, emosyonel değişikliklere bağlı olarak menstruel düzensizlikler görülebilir (92).

Hipertiroidide menstruel düzensizliklerin sıklığı son yayınlarda, eskisi kadar sık değildir. Benson ve Dailey, 221 hipertiroid kadında yaptıkları çalışmada %58'inde oligomenore, % 5'inde polimenore bildirmiştir. Tanaka ve arkadaşları da 41 tirotoksik hastanın 8'inde amenore, 15'inde hipomenore tespit etmişlerdir (94). Joshi ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı bir çalışmada, hipertiroid kadınların %64.7'sinde menstruel düzensizlik saptanırken, bu oran kontrol grubunda %17.2 olarak bulunmuştur (88). Krassas ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 214 tirotoksik kadının % 21.5'inde irregular sikluslar saptanmıştır. Bu kadınların 24'ünde hipomenore, 15'inde polimenore, 5'inde oligomenore ve 2'sinde hipermenore saptanmıştır. Benzer sayıdaki kontrol grubunda ise düzensiz siklusa sahip olan kadınların oranının %8.4 olduğu görülmüştür (95).

Yine Kakuno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hipertiroidi grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında menstruel düzensizlik açısından önemli bir istatistiksel farka rastlanmamıştır. Aşikar hipertiroidi olguları ( $sT3 > 30$  pg/ml), ılımlı hipertiroidi ( $sT3 < 30$  pg/ml) olguları ile karşılaştırıldığında, sekonder amenore insidansı aşikar hastalıkta anlamlı yüksek bulunmuştur. Toplam menstruel düzensizlik sıklığı ise, aşikar hastalıkta (%23.5) hafif hastalığa (%16.3) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hipomenore prevalansının ise aşikar hipertiroidi olgularında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (82).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.06.2011 tarih ve 172 sayılı numaralı yazısı ile etik kurul onayı alındıktan sonra, haziran 2011 ve aralık 2013 arasında hastanemiz İç hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran, yeni tiroid disfonksiyonu tanısı alan ve henüz tedavi başlanmamış reproduktif dönemdeki kadınlar çalışma grubuna dahil edildi. Yine aynı şekilde hastanemiz İç hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirme sonucu herhangi bir patoloji saptanmayan aynı yaş grubundan kadınlar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Gebelik, laktasyon dönemi, primer amenore, kemoterapi almış olmak, polikistik over sendromu, meme ve over karsinomu öyküsü, genital traktüse ait bilinen organik patoloji varlığı, infertilite tedavisi, galaktore varlığı, menstruel siklusu etkileyebilecek diğer hastalıkların varlığı (hipotalamus, hipofiz, adrenal), kronik hastalık varlığı (kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı), kalıtsal veya edinsel kanama bozuklukları, kanama bozukluğuna yol açabilecek ilaç kullanımı, kontraseptif amaçlı hormon kullanımı, perimenopoz-postmenopozal dönem ve tiroid disfonksiyonu öyküsü dışlama kriterleri olarak belirlendi. Her hastaya ve sağlıklı gönüllüye araştırmanın konusu ve amaçları hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul edenlere 'bilgilendirilmiş gönüllü olur formu' okutuldu ve imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrollerin ayrıntılı öyküsü alındı ve fizik muayenesi yapıldı. Hastalar ve kontroller menarş yaşları, menstruasyon düzeni, süresi ve kanama miktarı yönünden sorgulandı. Sekonder amenore, hipomenore, hipermenore, oligomenore, polimenore, menoraji, metroraji ve menometrorajiyi içeren menstruasyon

düzensizliklerinin tek tek varolup olmadığı soruldu. Menstruel bozuklukların tanımlanması tablo 9' da verilen özelliklere göre yapıldı (77).

**Tablo 9.** Menstruel bozuklukların tanımlanması (77)

<b>Menoraji</b>	Bir siklusta 80 ml'den fazla kan kaybı veya menstruasyonun 7 günden uzun sürmesi
<b>Oligomenore</b>	35 günden daha uzun aralarla oluşan düzenli kanama
<b>Polimenore</b>	24 günden kısa aralıklarla oluşan düzenli kanama
<b>Hipermenore</b>	Düzenli aralarla ve normal süreli olan, ancak miktarı artmış kanama (>80 ml)
<b>Hipomenore</b>	Düzenli aralarla ve normal süreli, ancak 30 ml'den az menstruel kanama
<b>Metroraji</b>	Düzensiz aralarla oluşan sık kanama
<b>Menometroraji</b>	Düzensiz aralarla oluşan uzamış, aşırı miktarda uterus kanama
<b>Sekonder amenore</b>	En az 3 normal siklus uzunluğu boyunca kanamanın olmaması

### 3.2. Yöntem

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrollerin hepsinde, tiroid fonksiyon durumu serum sT3, sT4, TSH, anti Tg, anti TPO düzeyine göre belirlendi. Katılımcıların hepsine tiroid Doppler ultrasonografisi (USG) yapıldı. Endikasyonu olanlarda TSH reseptör antikoru (TRAb) düzeyi ölçüldü, tiroid sintigrafisi yapıldı. Menstruasyon bozukluğu öyküsü verenlerde tiroid dışı hastalıkları dışlamak için prolaktin (PRL), folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E2) düzeylerine bakıldı. Anormal sonuç saptananlar çalışmaya alınmadı. Tiroid fonksiyon bozukluğu saptanmayan bireyler sağlıklı kontrol grubuna dahil edildi.

Serum sT3, sT4, TSH, anti Tg, anti TPO, PRL, FSH, LH, E2 düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Access marka ticari kitler ile immünoenzimatik yöntemle

Beckman Coulter DXI 800 (Fullerton CA, USA) otoanalizöründe çalışıldı. Serum TSH reseptör antikor düzeyleri ise Roche marka ticari kitler ile Roche Diagnostics Coboss e 411 (Manheim, Germany) otoanalizöründe elektrokemilüminesans metoduyla çalışıldı.

Çalışmaya alınan tüm katılımcılarda tiroid Dopler USG'si Siemens Acuson Antares 2009 cihazında yapıldı. Tiroid sintigrafisi ise gerekli görülen hastalarda uygulandı. Görüntüleme pinhole kollimatörle, 5 mci Tc -99 m perteknetatın intravenöz enjeksiyonundan 20 dk sonra, gama kamerada (Infinia, GE, Tirat, Hacarmel, İsrail) yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar klinik bulgulara, serum sT3, sT4 ve TSH düzeyine göre 5 gruba ayrıldı:

1. Aşık hipotiroidi grubu hipotiroidi kliniği ve laboratuvar olarak düşük sT3 ve sT4 düzeyi ile yüksek TSH düzeyi olanlar
2. Subklinik hipotiroidi grubu normal sT3 ve sT4 düzeyi ile yüksek TSH düzeyi olanlar
3. Aşık hipertiroidi grubu hipertiroidi kliniği ve laboratuvar olarak yüksek sT3 ve sT4 düzeyi ile düşük TSH düzeyi olanlar
4. Subklinik hipertiroidi grubu, normal sT3 ve sT4 düzeyi ile düşük TSH düzeyi olanlar
5. Ötiroidi grubu, normal sT3, sT4 ve TSH düzeyi olan, nodüler guatr ve ya kronik tiroiditli hastalar olarak belirlendi.

Tablo 10'da hastanemiz biyokimya laboratuvarı kit referans aralıkları verilmektedir. Tiroid disfonksiyonu olan hastalar menstruasyon bozukluğu tipi ve sıklığı yönünden sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı.

**Tablo 10.** Laboratuvar parametrelerinin kit referans aralıkları

TSH	0.34 - 5.6 uU/mL
sT3	2.5 - 3.9 pg/mL
sT4	0.54 - 1.24 ng/ dL
Anti Tg	2.2 - 4.9 IU/mL
Anti TPO	0.25 - 9 IU/mL
TRAb	<1.75 IU/ L
FSH	3.85 - 8.78 mIU/mL (foliküler faz)
LH	2.12 – 10.89 mIU/mL (foliküler faz)
E2	24 - 114 pg/mL (foliküler faz)
Prolaktin	3.34 - 26.72 ng/mL

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde “IBM SPSS Statistics 19” paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde kalitatif değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kantitatif değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Verilerin analizi, Ki Kare, One Way ANOVA, Dunnett T3, Mann-Whitney U ve Student’s T Test kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## IV. BULGULAR

Tiroid disfonksiyonu olan kadın hastalarda menstruasyon bozukluğu tipi ve sıklığını değerlendirmek amacı ile çalışmamıza, 485 hasta ve 108 sağlıklı kadın olmak üzere toplam 593 kişi dahil edildi. Hasta grubunda yaş dağılımı 18-52 yıl, kontrol grubunda yaş dağılımı 18-43 yıl idi. Hasta ve kontrol grubunda ortalama TSH, sT3, sT4 ve tiroid otoantikörlerinin düzeyi ( $\pm$  standart sapma) tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Hastalar ve kontrollerin laboratuvar verileri (ortalama  $\pm$  standart sapma)

	Hasta (485)	Kontrol (108)
sT3	3.32 $\pm$ 1.21	3.14 $\pm$ 0.32
sT4	0.87 $\pm$ 0.46	0.81 $\pm$ 0.11
TSH	7.79 $\pm$ 17.61	1.73 $\pm$ 0.91
Anti T	141.54 $\pm$ 362.52	2.69 $\pm$ 7.50
Anti M	251.31 $\pm$ 341.44	3.61 $\pm$ 11.72

Tiroid disfonksiyonu olanlar, subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, aşikar hipertiroidi ve ötiroidi olmak üzere beş ana gruba ayrıldı. Katılanların 108'i (%18.2) sağlıklı kontrollerden, 106'sı (%17.9) subklinik hipotiroidi, 54'ü (%9.1) aşikar hipotiroidi, 55'i (%9.3) subklinik hipertiroidi, 50'si (%8.4) aşikar hipertiroidi ve 220'si (%37.1) ötiroid (Hashimoto tiroiditi ve nodüler guatr) hastalardan oluşmaktadır. Tiroid fonksiyonlarına göre frekans dağılımları tablo 12' de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Tiroid fonksiyonlarına göre katılımcıların dağılımı

	sayı (n)	yüzde (%)
Kontrol	108	18.2
Subklinik hipotiroidi	106	17.9
Aşikar hipotiroidi	54	9.1
Subklinik hipertiroidi	55	9.3
Aşikar hipertiroidi	50	8.4
Ötiroid	220	37.1
Toplam	593	100.00

Tablo 13’de sağlıklı kontrollerin ve hasta subgruplarının ortalama yaş ve laboratuvar parametreleri ( $\pm$  standart sapma) gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Hasta subgrupları ve sağlıklı kontrollerin yaş ve laboratuvar verilerinin ortalaması ( $\pm$  standart sapma)

	KONTROL (108)	HASTA				
		Subklinik hipotiroidi (106)	Aşikar hipotiroidi (54)	Subklinik hipertiroidi (55)	Aşikar hipertiroidi (50)	Ötiroid (220)
<b>Yaş</b>	23.75 $\pm$ 5.67	32.25 $\pm$ 8.91 *	35.18 $\pm$ 8.08 *	34.85 $\pm$ 8.75 *	31.14 $\pm$ 8.93 *	32.46 $\pm$ 8.80 *
<b>sT3</b>	3.14 $\pm$ 0.32	3.05 $\pm$ 0.39	2.57 $\pm$ 0.58 *	3.23 $\pm$ 0.42	5.8 8 $\pm$ 2.30 *	3.06 $\pm$ 0.32
<b>sT4</b>	0.81 $\pm$ 0.11	0.72 $\pm$ 0.14 *	0.44 $\pm$ 0.12 *	0.87 $\pm$ 0.15	1.83 $\pm$ 0.76 *	0.82 $\pm$ 0.23
<b>TSH</b>	1.73 $\pm$ 0.91	8.19 $\pm$ 2.86 *	44.16 $\pm$ 34.79 *	0.18 $\pm$ 0.10 *	0.04 $\pm$ 0.07 *	2.33 $\pm$ 2.01 *
<b>Anti Tg</b>	2.69 $\pm$ 7.50	112.59 $\pm$ 313.09	450.46 $\pm$ 709.21 *	40.74 $\pm$ 99.93	79.76 $\pm$ 176.35	138.51 $\pm$ 338.06 *
<b>Anti TPO</b>	3.61 $\pm$ 11.72	240.10 $\pm$ 328.93 *	513.04 $\pm$ 439.34 *	91.85 $\pm$ 211.07	299.60 $\pm$ 353.20 *	218.89 $\pm$ 306.89 *

Kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır  $p < 0.05$  (\*).



Hasta ve kontrollerde menstruasyon bozukluğu tipi ve sıklığı tablo 14' de verilmiştir. Kontrol grubunda %1.9 oranında sekonder amenore, %8.3 hipomenore, %5.6 oranında hipermenore, %12 oranında oligomenore, % 12 oranında polimenore, %9.3 oranında menoraji ve % 1.9 oranında metroraji olduğu görülmüştür.

**Tablo 14.** Hasta ve sağlıklı kontrollerde menstruasyon bozukluğu tipi ve sıklığı

	KONTROL	HASTA				
		Subklinik hipotiroidi	Aşık hipotiroidi	Subklinik hipertiroidi	Aşık hipertiroidi	Ötiroid
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Sekonder amenore</b>	2 (1.9)	3 (2.8)	3 (5.6)	3 (5.5)	0 (0)	12 (5.5)
<b>Hipomenore</b>	9 (8.3)	8 (7.5)	4 (7.4)	4 (7.3)	5 (10)	14 (6.4)
<b>Hipermenore</b>	6 (5.6)	20 (18.9)	18 (33.3)*	11 (20)	8 (16)	34 (15.5)
<b>Oligomenore</b>	13 (12)	29 (27.4)	14 (25.9)	10 (18.2)	10 (20)	49 (22.3)
<b>Polimenore</b>	13 (12)	13 (12.3)	11 (20.4)	11 (20)	7 (14)	23 (10.5)
<b>Menoraji</b>	10 (9.3)	21 (19.8)	14 (25.9)	12 (21.8)	6 (12)	46 (20.9)
<b>Metroraji</b>	2 (1.9)	7 (6.6)	3 (5.6)	3 (5.5)	2 (4)	10 (4.5)
<b>Menometroraji</b>	0 (0)	4 (3.8)	2 (3.7)	1 (1.8)	0 (0)	4 (1.8)

Kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır  $p<0.05$  (\*).

Aşık hipotiroidi hastalarında kontrollere kıyasla hipermenore oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%33.3'e (18 hasta) karşılık %5.6 (6 hasta),  $p<0.05$ ).

Ayrıca aşık hipotiroidide kontrollerle karşılaştırıldığında menoraji (%25.9'a karşılık %9.3,  $p>0.05$ ), polimenore (%20.4'e karşılık %12,  $p>0.05$ ) ve oligomenore (%25.9'a karşılık %12,  $p>0.05$ ) prevalansının oldukça yüksek olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Hipotiroidi (subklinik ve aşık) hastalarında hipotiroidi derecesine göre menstruasyon bozukluğu sıklığının değişip değişmediğini araştırmak

amacı ile serum TSH seviyelerine göre hastalar gruplara ayrıldı. Serum TSH: 5-10 µIU/ml olanlar hafif, 10-50 µIU/ml olanlar orta ve 50 µIU/ml ve üzerindeki ağır hipotiroidi olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Tablo 15’de artan TSH değerlerine göre menstrual bozukluk tipi ve sıklığı değerlendirilmiştir.

**Tablo 15.** Hipotiroidinin derecesine göre menstrual bozukluk tipi ve sıklığı

	<b>Hafif</b> TSH 5-10 µIU/ml n (%)	<b>Orta</b> TSH 10-50 µIU/ml n (%)	<b>Ağır</b> TSH > 50 µIU/ml n (%)
<b>Sekonder amenore</b>	3 (3.3)	0 (0)	3 (15)
<b>Hipomenore</b>	7 (7.7)	2 (4.1)	3 (15)
<b>Hipermenore</b>	15 (16.5)	16 (32.7)	7 (35) *
<b>Oligomenore</b>	25 (27.5)	11 (22.4)	7 (35)
<b>Polimenore</b>	11 (12.1)	8 (16.3)	5 (25)
<b>Menoraji</b>	18 (19.8)	10 (20.4)	7 (35)
<b>Metroraji</b>	7 (7.7)	1 (2)	2 (10)
<b>menometroraji</b>	4 (4.4)	1 (2)	1 (5)

TSH>50 µIU/ml olan ağır hipotiroidi grubu, hafif hipotiroidi grubu ile karşılaştırıldığında hipermenore prevalansında anlamlı farklılık saptanmıştır p<0.05 (\*).

Hipotiroidi (subklinik ve aşikar) grubunda serum TSH değerlerinin artışıyla, yani hipotiroidinin derinleşmesi ile beraber hipermenore sıklığında anlamlı oranda artış tesbit edilmiştir (ağır hipotiroidi grubunda %35’e (7 hasta) karşılık, hafif hipotiroidi grubunda %16.5 (15 hasta), p<0.05).

Hipertiroidi (subklinik ve aşikar) grubunda artan serbest T3 ve serbest T4 değerleri ile menstruasyon bozukluğu tipi ve sıklığı açısından ilişki saptanmamıştır.

## V. TARTIŞMA

Tiroid hormonları pubertal büyüme ve gelişmenin optimal olmasında, erişkin dönemde reproduktif fonksiyonların sağlanması ve sürdürülmesinde önemli bir yere sahiptir.

Hipotalamo hipofizer tiroid aksı ve hipotalamo hipofizer ovaryan aksın fizyolojik olarak içiçe olduğu ve birçok patolojik durumda birlikte hareket ettikleri deneysel ve klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Overlerde spesifik tiroid hormon reseptörlerinin gösterilmesi, tiroid hormonlarının reproduktif fonksiyonlar üzerindeki etkisini gösterirken, östrojenlerin hipotalamo hipofizer tiroid aksa etki etmeleri ise bu iki majör endokrin aksın resiprok bir etkileşim içerisinde olduğunu gösterir.

Tiroid disfonksiyonları ile menstruel bozukluklar arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Tiroid disfonksiyonlarından hem hipertiroidi hem de hipotiroidi, menstruel bozukluklara yol açabilir. Karşımıza çıkabilecek menstruel bozukluklar: oligomenore, polimenore, hipermenore, hipomenore, menoraji, metroraji, menometroraji gibi düzensizliklerdir, hatta sekonder amenore de olabilir. Hipertiroidide en yaygın görülen menstruel bozukluk oligomenoredir. Anovulatuvar sikluslar da oldukça sık görülür. Artmış kanama da görülebilmekle beraber nadirdir. Hipotiroidi ise daha çok anormal menstruel sikluslarla karakterizedir. En sık polimenore görülür. Anovulatuvar sikluslar yaygındır (2).

Farelerde yapılan deneylerde, fetal hipotiroidinin lipid ve kolesterolden fakir küçük overle karakterize olduğu, hipotiroid hale getirilen farelerde ise seksüel maturasyonun ve vajinal açılmanın geciktiği, uterus ve vajende gelişme geriliği olduğu gösterilmiştir. Yetişkin fareler ise hipotiroid hale getirildiğinde, menstruel döngülerinin düzensizleştiği ve overlerde atrofi geliştiği gösterilmiştir (83). İnsanlarda yapılan çalışmalarda, fetal hayattaki hipotiroidinin üreme sistemi gelişimini etkilemediği gösterilmiştir.

Prepubertal dönemde ise hipotiroidi, kısa vücut yapısına ve seksüel maturasyonda gecikmeye sebep olmaktadır (84). Hipotiroid kadınlarda SHBG aktivitesi azalmasına bağlı testesteron ve estradiol plasma düzeyleri azalır, serbest formları artar. Hipotiroidide hem androjen hem de östrojen metabolizması etkilenir ve değişir. Serum FSH ve LH düzeyleri genellikle normaldir fakat siklus ortası FSH ve LH piki azalmıştır ya da kaybolmuştur. Foliküler sıvıda tiroksin reseptörleri mevcuttur, tiroksin, gonadotropinlerin, luteinizasyon ve progesteron sekresyonu üzerindeki etkilerine yardımcı olmaktadır. Hipotiroidide pıhtılaşma faktörlerinden, faktör II, VII, VIII, IX ve X'u içeren birçok faktörün plazma düzeylerinde azalmayı içeren hemostaz defektleri görülür. Bu durum sık ve uzamış kanama patogenezinde sorumlu tutulmaktadır (2). Faktör VIII düzeyindeki azalma, parsiyel tromboplastin zamanında uzamaya neden olur. Plazma faktör VIII aktivitesinde azalma ve buna bağlı von Willebrand antijen aktivitesindeki azalmaya bağlı hipotiroidik hastalarda akkiz von Willebrand hastalığı gelişir (85). Hipotiroidide TRH'ın etkisiyle hem TSH hem de PRL artmıştır. Hiperprolaktinemi yetersiz korpus luteum progesteron sekresyonu ile ovulatuvar disfonksiyona sebep olabilir. Prolaktinin çok yüksek olduğu durumlarda oligomenore, amenore ve galaktore görülür (83).

Hipertiroidide SHBG'nin artması en önemli bulgulardan biridir. Serum estradiol ve total testesteron seviyeleri serbest formlarına oranla artmıştır (2). Akande ve Hockaday, hipertiroid kadınlarda ortalama LH düzeylerini, siklusun hem luteal hem de foliküler fazında, normal kadınlara göre daha yüksek bulmuştur (92). Hipertiroidik kadınlarda GnRH'a gonadotropin yanıtı artmıştır. Serum FSH, LH ve estradiol seviyeleri yüksektir. Fakat serum gonadotropin seviyeleri yüksek olmasına karşın siklus ortası LH piki azalmış ya da kaybolmuştur. Prepubertal dönemde hipertiroidinin seksüel maturasyonda ve menarşta gecikmeye yol açtığını bildiren yayınlar mevcuttur. Fertil dönemde hipertiroidide, menstruel sikluslar ovulatuvar özellikte olsa da menstruel anormallikler sıktır. Oligomenore en yaygın görülen anormalliktir ve amenoreye ilerleyebilir. Polimenore hipotiroidide görüldüğünden daha az sıklıkla karşımıza gelir (2).

Hipotiroid kadınlarda, menstruel bozukluk sıklığının arttığı uzun zamandır bilinmekte ve yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır.

1952'de Goldsmith ve arkadaşları primer miksödemli 10 hastanın 8'inde menstruel bozukluğa rastlamışlardır. Hastaların %10'unda amenore (1 hasta), %50'sinde (5 hasta) 'metropathia hemorrhagica' (periyodik olmayan, endometriyal sızıntı tarzında kanamalarla bölünen amenore periyodları), %20'sinde menoraji (2 hasta) saptamışlar ve geri kalan 2 hastada menstruel paterni normal olarak bildirmişlerdir. Çalışmaya alınan hastaların 4'ünde hipotiroidinin nedeni spontan miksödem, diğer hastalarda Graves' hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanserine bağlı cerrahi girişim olarak bildirilmiştir (86).

1955'te Benson ve Dailey ise hipertiroidi tedavisi sonrası hipotiroidi gelişmiş kadınlarda yaptığı çalışmada %58.6 oranında polimenore ve menorajiye rastlamıştır (87). Fakat Goldsmith, Benson ve Dailey'in çalışmalarında sağlıklı kontrol grubu yer almadığından, kontrollerle menstruasyon düzeni açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

Joshi ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı çalışmada, 22 hipotiroid kadın hastanın %36.4'ünde hipomenore/oligomenore, %22.7'sinde hipermenore/polimenore saptamışlardır. Kontrollerle karşılaştırıldığında bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Önceki literatür verilerinin aksine hipotiroid kadınlarda en sık görülen menstruel bozukluğun oligomenore ve hipomenore olduğu rapor edilmiştir (88).

Bu konuda yapılmış daha yeni bir çalışma olan, Krassas ve arkadaşlarının 1999' da yaptığı çalışmada ise, 171 hipotiroid kadının %9.9'unda oligomenore, %7'sinde hipermenore/menoraji, %3.5'inde hipomenore, %2.9'unda amenore saptanmıştır. 214 kişinin alındığı kontrollerde, %5'inde oligomenore, %0.9'unda hipermenore/menoraji, %1'inde hipomenore, %0.4'ünde polimenore saptanmış olup amenoreye ise hiç rastlanmamıştır (89). Hipotiroidide en sık rastlanan menstruel bozukluk tipi oligomenore olmuştur. Hipotiroidide menstruel düzensizlik oranı

kontrollerle karşılaştırıldığında yaklaşık 2-3 kat daha fazla olsa da önceki benzer çalışmalara göre bu oran daha düşük bulunmuştur.

Kakuno ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı ve 2052 kadının alındığı çok geniş katılımlı bir çalışmada, çeşitli tiroid hastalıkları (hipertiroidi, hipotiroidi, kronik tiroidit, ağrısız tiroidit ve tiroid tümörleri) ile başvuran kadın hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Hipotiroidi grubunda %5.4'ünde oligomenore, %1.8'inde polimenore, %1.8'inde sekonder amenore saptanırken, hipomenore ve hipermenoreye rastlanmamıştır. Menstruel bozukluk tipleri prevalansı açısından hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Hipotiroidi grubundakiler TSH seviyelerine göre ikiye bölündüklerinde, TSH 100  $\mu$ U/ml'nin altında olanlarda toplam menstruel düzensizlik oranı %10.2 saptanırken, TSH 100  $\mu$ U/ml'nin üzerinde olanlarda ise %34.8 saptanmıştır ve anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Fakat menstruel bozukluk tipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde (sekonder amenore, oligomenore, polimenore, hipomenore, hipermenore ve irregüler menstruel siklus) anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır,  $p>0.05$  (82).

Çalışmamızda, aşikar hipotiroidide sekonder amenore %5.6, kontrol grubunda ise %1.9, hipomenore aşikar hipotiroidide % 7.4, kontrol grubunda % 8.3, hipermenore aşikar hipotiroidide %33.3, kontrolde % 5.6, oligomenore aşikar hipotiroidide % 25.9, kontrolde %12, polimenore aşikar hipotiroidide % 20.4, kontrolde %12, menoraji aşikar hipotiroidide %25.9, kontrolde % 9.3 oranında saptanmıştır. Hipomenore hariç diğer tüm menstruasyon bozukluklarının aşikar hipotiroidide kontrollere göre yüksek olduğu görülmektedir.

Aşikar hipotiroidide en sık karşılaştığımız menstruel bozukluklar hipermenore, menoraji, oligomenore ve polimenoredir. Ancak sadece hipermenorede istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur. Aşikar hipotiroidide hipermenore prevalansı, kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır, ( $p<0.05$ ). Sublinik hipotiroidide ise sekonder amenore, hipermenore,

oligomenore, menoraji, metroraji ve menometroraji kontrollere göre daha yüksek oranlarda saptanırken, anlamlı bulunmamıştır, ( $p>0.05$ ).

Literatüre baktığımızda Goldsmith ve Benson&Dailey'in çalışmalarında hipotiroidide en sık karşılaşılan menstruel bozukluklar menoraji ve polimenore olup, %60-70 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur. Daha sonra sırasıyla Joshi, Krassas ve Kakuno tarafından yapılan çalışmalarda hipotiroidide en sık rastlanan menstruel bozukluk tipi oligomenore olduğu ve sırasıyla %36.4, %9.9, %5.4 düzeyinde bulunduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda oligomenore aşikar hipotiroidide % 25.9 oranında saptanmış olup, Krassas ve Kakuno'nun çalışmalarında bulunan oranlardan daha yüksek bulunmuştur. Hipermenore/menoraji ise Joshi, Krassas ve Kakuno'nun çalışmalarında sırası ile %22.7, %7 ve % 0 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda ise hipermenore %33.3, ve menoraji %25.9 oranında bulunup, literatürdeki son çalışmalardan daha yüksektir.

Çalışmamızda, hipotiroidinin şiddeti ile menstruasyon bozukluğu prevalansının değişip değişmediğini araştırmak amacı ile, subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi gruplarındaki hastalar serum TSH seviyelerine göre gruplara ayrıldı. Hipermenore prevalansı, TSH 5-10  $\mu$ U/ml (hafif hipotiroidi) olanlarda %16.5, TSH 10-50  $\mu$ U/ml (orta hipotiroidi) olanlarda %32.7 ve TSH > 50  $\mu$ U/ml (ağır hipotiroidi) olanlarda ise %35 oranında saptandı. Serum TSH değerlerinin artışıyla, yani hipotiroidinin derinleşmesi ile beraber hipermenore sıklığında artış tesbit edildi. Ağır hipotiroidi grubu, hafif hipotiroidi grubu ile karşılaştırıldığında hipermenore prevalansında anlamlı farklılık saptandı, ( $p<0.05$ ). Yine Kakuno'nun çalışmasına baktığımızda, TSH 100  $\mu$ U/ml'nin üstünde olanlarda menstruel düzensizlik prevalansı TSH 100  $\mu$ U/ml'nin altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Şidetli hipotiroidisi olan grupta sekonder amenore, polimenore ve oligomenore prevalansı daha yüksek saptanmıştır. Sonuçlar çalışmamızla uyumludur. Bizim çalışmamızda da ağır hipotiroidi grubu ile hafif hipotiroidi grubu

karşılaştırıldığında, menstruel bozuklukların tümü ağır hipotiroidi grubunda daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (Tablo 15).

Hipertiroidi ile ilişkili, bilinen menstruel bozukluklardan en eskisi, 1840 yılında Dr. von Basedow tarafından bildirilmiştir, Graves'e bağlı hipertiroidi ve sekonder amenore birlikteliği tanımlanmıştır.

Goldsmith ve arkadaşları'nın çalışmasında, Graves'e bağlı hipertiroidisi olan 18 hastanın %16.7'sinde (3 hasta) amenore, %77.8'inde (14 hasta) hipomenore varlığı bildirmiştir (86).

Benson ve Dailey, 221 hipertiroid kadında yaptıkları çalışmada, hastaların %58.8'inde oligomenore/hipomenore, %4.5'inde amenore bildirmişlerdir (87). Fakat Goldsmith, Benson ve Dailey'in çalışmalarında sağlıklı kontrol grubu yer almadığından, kontrollerle menstruasyon düzeni açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

Joshi ve arkadaşlarının 68 hipertiroid kadın hastada yaptıkları çalışmada, hastaların %4.4'ünde amenore, %44.1'inde oligomenore, kontrollerin %8.1'inde oligomenore olduğu rapor edilmiştir. Hipertiroidi hastalarında amenore/oligomenore sıklığı kontrollere kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur.

Krassas ve arkadaşları 214 tirotoksik kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların %11'inde hipomenore, %2'sinde oligomenore, %7'sinde polimenore ve %0.9'unda hipermenore saptamış olup, hiçbir hastada sekonder amenore rastlamamıştır. Aynı sayıdaki kontrol grubunda oligomenore oranı %5 olarak rapor edilmiştir. Kontrollere kıyasla hasta grubunda menstruel bozukluklarının prevalansında anlamlı farklılık bulunmamıştır (95).

Kakuno ve arkadaşlarının geniş katılımlı çalışmasında, hipertiroidisi olan kadın hastalarda %4.3 oranında oligomenore, %3.6 oranında polimenore, %1.7 oranında hipomenore, %0.9 oranında sekonder amenore, %0.3 oranında hipermenore saptanmıştır. Hipertiroidi grubu ile kontrol



grubu arasında menstruel düzensizlik açısından önemli bir istatistiksel farka rastlanmamıştır. Şiddetli hipertiroidi olguları (sT3>30 pg/ml), ılımlı hipertiroidi (sT3<30 pg/ml) olguları ile karşılaştırıldığında, sekonder amenore prevalansı şiddetli hipertiroidide ılımlı hipertiroidi grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur, (p<0.05) (82).

Literatürde hipertiroidik hastalarda en sık bildirilen menstruel düzensizlikler oligomenore, hipomenore ve sekonder amenoredir.

Çalışmamızda aşikar hipertiroide en sık rastlanan menstruel bozukluk literatürle uyumlu olup, sırasıyla oligomenore (%20), hipermenore (%16) ve polimenore (%14) olarak bulunmuştur.

Sekonder amenore aşikar hipertiroidi grubunda %0, sublinik hipertiroidide % 5.5 ve kontrol grubunda %1.9 oranındadır. Hipomenore ise aşikar hipertiroidi grubunda %10, sublinik hipertiroidide %7.3 ve kontrol grubunda % 8.3 oranında saptanmıştır. Oligomenore, aşikar hipertiroidide % 20, sublinik hipertiroidide % 18.2, kontrol grubunda ise % 12 oranında saptanmıştır.

Literatüre baktığımızda Goldsmith'in çalışmasından Joshi'nin çalışmasına kadar yapılan çalışmalarda hipertiroidide oligomenore/hipomenore prevalansı sırası ile, %77.8, %58.8 ve %44.1 olarak bulunmuş. Bu konuda yapılmış son iki çalışmadan, Krassas'ın çalışmasında %11 oranında hipomenore, %2 oligomenore, Kakuno'nun çalışmasında ise %4.3 oligomenore, %1.7 hipomenore saptanmıştır. Çalışmamız literatürle karşılaştırıldığında, oligomenore ve hipomenore prevalansı son iki çalışmadan daha yüksek oranda karşımıza çıkmıştır. Aşikar hipertiroidide sekonder amenoreye ise rastlanmamıştır.

Çalışmamızda hipertiroidi grubu ile kontrol grubu menstruasyon düzeni açısından birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır (p>0.05). Oligomenore aşikar hipertiroidili hastalarda

en sık menstruel bozukluk olup (%20), kontrol grubuna (%12) göre daha yüksek oranda saptanmıştır.

Kakuno'nun çalışmasında şiddetli hipertiroidi olguları (sT3>30 pg/ml), ılımlı hipertiroidi (sT3<30 pg/ml) olguları ile karşılaştırıldığında, sekonder amenore, şiddetli hipertiroidi grubunda ılımlı hipertiroidiye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hipertiroidi gruplarında, artan sT3 ve sT4 değerleri ile menstruasyon bozukluğu tipi ve sıklığı arasında ilişki bulunamamıştır. Bu duruma yol açan nedenlerden biri Kakuno'nun çalışmasında hipertiroidi grubunda 586 kişi var iken, çalışmamızda bu sayının daha az (105) olması olabilir.

Literatürde ötiroid kronik tiroidit ve ötiroid guatrlı olgularda menstruasyon bozukluklarını değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Tiroid fonksiyonları normal olsa da tiroid otoimmunitésinin kadın reproduktif aktivitesi ve gebelik üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Joshi ve arkadaşlarının çalışmasında ötiroid guatrlı olan 87 kadın hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %25'inde oligohipomenore, %13'ünde polimenore ve %4.5'inde amenore saptanmıştır (88). Fakat, o dönemde fT3 ve fT4 ölçümleri yapılmayıp, TSH ile T3 ve T4 değerlerine göre hastalara ötiroidi tanısı konulduğundan, bu hastaların belki de subklinik hipotiroidi olabileceği şüphesini taşımaktadır. Kakuno'nun çalışmasında ötiroid kronik tiroiditli (anti tiroid antikörleri pozitif) 558 hasta menstruel bozukluk prevalansı yönünden kontrollerle karşılaştırılmıştır. Hastaların %6.1'inde oligomenore, %2.5'inde polimenore, %1.4'ünde sekonder amenore, %0.7'sinde hipomenore, %0.4'ünde hipermenore saptanmıştır. Kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (82).

Bizim çalışmamızda da ötiroidi grubunda literatürle uyumlu olarak, oligomenore en sık saptanan menstruel bozukluk olmuştur. Kontrollerle kıyaslandığında, oligomenore prevalansının (%22.3'e karşılık %12), menoraji prevalansının (%20.9'a karşılık %9.3), hipermenore prevalansının (%15.5'e karşılık % 5.6), sekonder amenore prevalansı (%5.5'e karşılık %1.9), ve metroraji prevalansının (%4.5'e karşılık %1.9) olduğu

görülmüştür. Ancak, ötiroid grupla kontrol grubu arasında menstruel bozukluk tipi ve sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak tiroid disfonksiyonlarında, sekonder amenore, hipomenore, hipermenore, oligomenore, polimenore, menoraji, metroraji ve menometrorajiyi içeren menstruel bozuklukların prevalansını araştırdığımız çalışmada, aşikar hipotiroidide en sık karşılaştığımız menstruel bozukluklar hipermenore, menoraji ve oligomenore olmuştur. Hipotiroidide karşılaştığımız menstruel bozukluk tipleri literatür verileri ile uyumludur. Ancak sadece hipermenorede istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur. Aşikar hipotiroidide hipermenore prevalansı, kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır, ( $p<0.05$ ). Hipotiroidide hem hipermenore hem de oligomenore prevalansı bu konuda yapılmış son çalışmalardan (Krassas ve Kakuno) yüksek bulunmuştur. Hipotiroidinin şiddetinin artması ile hipermenore sıklığının anlamlı olarak arttığı görülmüştür ( $p<0.05$ ). Aşikar hipertiroide ise en sık rastlanan menstruel bozukluk literatürle uyumlu olup, sırasıyla oligomenore hipermenore ve polimenore olmuştur. Literatürle karşılaştırıldığında, oligomenore ve hipomenore prevalansı son çalışmalardan daha yüksek oranda karşımıza çıkmıştır. Ötiroid grupta da literatürle uyumlu olarak en sık saptanan menstruel bozukluk oligomenore olup, oranı literatür verilerine göre yüksektir (82). Hipertiroidi ve ötiroid hasta gruplarında kontrollerle karşılaştırıldığında menstruel bozukluk tipi ve sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

## VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hipotalamo hipofizer tiroid aksı ve hipotalamo hipofizer ovaryan aksın fizyolojik olarak içiçe olduğu ve birçok durumda birlikte hareket ettikleri deneysel ve klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Tiroid hormonları reproduktif fonksiyonların sağlanması ve sürdürülmesinde önemli bir yere sahiptir.

Tiroid disfonksiyonları ile menstruel bozukluklar arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Tiroid disfonksiyonlarından hem hipertiroidi hem de hipotiroidi, menstruel bozukluklara yol açabilir. Hipertiroidide en yaygın olarak karşımıza çıkan menstruel bozukluk oligomenore ve amenore'dir. Hipotiroidi ise daha çok anormal menstruel sikluslarla karakterize olup en sık polimenore/hipermenore görülmektedir. Oligomenore de hipotiroidide karşımıza çıkabilir.

Çalışmamızda, tiroid disfonksiyonu olan hasta gruplarında menstruasyon bozukluklarının prevalansı araştırıldı. Kontrol grubuna 108 sağlıklı, aşikar hipotiroidi grubuna 54, subklinik hipotiroidi grubuna 106, aşikar hipertiroidi grubuna 50, subklinik hipertiroidi grubuna 55 ve ötiroid (Hashimoto+nodüler guatr) gruba 220 hasta dahil edildi.

Aşikar hipotiroidide en sık karşılaşılan menstruel bozukluklar hipermenore (%33.3), oligomenore (%25.9), menoraji (%25.9), ve polimenore (%20.4) olmuştur. Aşikar hipotiroidide kontrollere kıyasla sadece hipermenore prevalansı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (%33.3'e karşılık %5.6,  $p<0.05$ ). Hipotiroidide karşılaştığımız menstruel bozukluk tipleri literatürle uyumlu olup, hipermenore ve oligomenore prevalansı bu konuda yapılmış son iki çalışmadan (82,89) yüksek bulunmuştur. Hipotiroidin şiddeti arttıkça, hipermenore sıklığında da artış görülmektedir. Ağır hipotiroidi (TSH > 50  $\mu$ U/ml) grubu ile hafif hipotiroidi (TSH 5-10  $\mu$ U/ml) grubu karşılaştırıldığında, menstruel

bozuklukların tümü, ağır hipotiroidi grubunda daha yüksek oranda karşımıza çıkmaktadır. Ancak sadece hipermenore prevalansında istatistiksel anlamlılık mevcuttur ( $p < 0.05$ ).

Çalışmamızda aşikar hipertiroide en sık rastlanan bozukluk oligomenore (%20) iken, sonrasında hipermenore (%16) ve polimenore (%14) izlenmiştir. Çalışmamız literatürle karşılaştırıldığında, oligomenore ve hipomenore prevalansı son iki çalışmadan daha yüksek oranda karşımıza çıkmıştır. Sekonder amenoreye ise literatürün aksine aşikar hipertiroide rastlanmamıştır. Hipertiroidi grubu ile kontrol grubu menstruasyon düzeni açısından birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Ötiroidi grubunda da literatürle uyumlu olarak, oligomenore en sık saptanan menstruel bozukluk olmuştur (%22.3). Ancak, ötiroid grupla kontrol grubu arasında menstruel bozukluk tipi ve sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Yapılan çalışmalarda yıllar içinde tiroid disfonksiyonlarında menstruel düzensizliklerde geçmişten günümüze azalma bildirilmektedir. 1950'li yıllarda bildirilen ilk çalışmalarda miksödemli hastalarda %80'lere varan oranlarda, Graves'e bağlı hipertiroidisi olanlarda ise % 90 civarında menstruasyon bozuklukları bildirilirken, bu konuda yapılan son çalışmalarda (Krassas ve Kakuno'nun çalışmaları) hipertiroidi ve hipotiroidide menstruel düzensizlik oranları %5-10 civarında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hem hipotiroidi (%33.3 oranında hipermenore), hem hipertiroidi (%20 oranında oligomenore) hem de ötiroidi (%22.3 oranında oligomenore) gruplarında menstruel düzensizlik prevalansı, son çalışmalarda belirtilen oranlardan daha yüksek saptanmıştır. Bu farklı oranların nedeni toplumlar arası farklılıklar ve genetik faktörler olabilir.

Tiroid hormonları reproduktif aktivitenin sağlanması ve sürdürülmesinde önemlidir. Tiroid disfonksiyonlarının menstruel bozukluklara yol açabileceği akılda tutulmalı ve tiroid disfonksiyonu ile

başvuran hastalar menstrual düzeni yönünden sorgulanmalıdır. Yine menstruasyon bozukluğu ile başvuran hastalar tiroid disfonksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Tiroid disfonksiyonlarının fertilit ve gebelik üzerine olumsuz sonuçları olabileceğinden erken dönemde tanı konulması ve tedavi edilmesi önem taşır.

## VII. ÖZET

Tiroid hormonları reproduktif fonksiyonların sağlanması ve sürdürülmesinde önemli bir yere sahiptir. Tiroid disfonksiyonları menstruel döngüyü etkiler ve menstruel düzensizliklere yol açar.

Hastanemiz Endokrinoloji ve İç hastalıkları polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran ve tiroid disfonksiyonu tanısı konulanlar hasta grubu, rutin laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile herhangi bir patoloji saptanmayanlar ise sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu daha önceden tiroid hastalığı nedeniyle herhangi bir tedavi almamış, yeni tiroid hastalığı tanısı alan fertil dönemdeki kadınlardan oluşturuldu.

Çalışmaya alınan hastalar ve kontrollerin hepsinde tiroid fonksiyon durumu serum sT3, sT4, TSH, anti Tg, anti TPO düzeyine göre belirlendi. Katılımcıların hepsinde tiroid Doppler ultrasonografisi (USG) uygulandı.

Çalışmamıza 108 sağlıklı kontrol ve aşikar hipotiroidi grubuna 54, subklinik hipotiroidi grubuna 106, aşikar hipertiroidi grubuna 50, subklinik hipertiroidi grubuna 55 ve ötiroidi (Hashimoto tiroiditi +nodüler guatr) grubuna 220 hasta olmak üzere toplam 485 hasta dahil edildi. Tiroid disfonksiyonu olan kadın hastalarla, sağlıklı kontrol grubu, menstruasyon bozukluğu tipi (sekonder amenore, hipomenore, hipermenore, oligomenore, polimenore, menoraji, metroraji ve menometroraji) ve sıklığı açısından birbiri ile karşılaştırıldı.

Aşikar hipotiroidide en sık karşılaştığımız menstruel bozukluklar sırasıyla hipermenore, menoraji, oligomenore ve polimenore olmuştur. Hipermenore prevalansı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (%33.3'e karşılık %5.6,  $p<0.05$ ). Hipotiroidinin şiddeti arttıkça, hipermenore prevalansının da anlamlı olarak arttığı görüldü. Ağır hipotiroidi (TSH > 50  $\mu$ IU/ml) grubu ile hafif hipotiroidi (TSH 5-10  $\mu$ IU/ml)

grubu karşılaştırıldığında hipermenore prevalansı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (%35'e karşılık % 16.5,  $p<0.05$ ).

Diğer tiroid disfonksiyonu hasta (subklinik hipotiroidi, aşikar hipertiroidi, subklinik hipertiroidi ve ötiroid) gruplarında ise kontrollerle karşılaştırıldığında menstruel bozukluk tipi ve sıklığı açısından anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ).

Tiroid hormonlarının reproduktif aktivitenin sağlanması ve sürdürülmesinde önemli olmasından ve kadınlarda tiroid disfonksiyonlarının fertilité ve gebelik üzerine olumsuz sonuçları olabileceğinden erken dönemde tanı konulması ve tedavi edilmesi önem taşımaktadır.



## VIII. SUMMARY

Thyroid hormones play an important role in achieving and maintaining of reproductive functions. Thyroid dysfunction affects the menstrual cycle and lead to menstrual irregularity.

We prospectively investigated untreated female patients who attended the Endocrinology and Internal Medicine outpatient clinics of our hospital. All the patients were in the reproductive age, those newly diagnosed with thyroid dysfunction. One hundred and eight female who had normal routine laboratory and imaging studies were included in the study as healthy control group.

In all of the participants TSH, fT3, fT4, anti-Tg, anti-TPO were measured. Thyroid Doppler ultrasonography (USG) was performed in all of them. Thyroid functional status was determined by measurement of TSH, fT3 fT4. Patients were subdivided into the following groups: overt hypothyroidism (54 patient), subclinical hypothyroidism (106 patient), overt hyperthyroidism (50 patient), subclinical hyperthyroidism (55 patient), euthyroid patients (Hashimoto's thyroiditis + nodular goiter) (220 patient). Totally 108 healthy and 485 patient were included in the study.

The prevalence of menstrual disturbances, including secondary amenorrhea, hypomenorrhea, oligomenorrhea, hypermenorrhea, polymenorrhea menorrhagia, metrorrhagia and menometrorrhagia were prospectively examined in patients and compared with those in healthy controls. Among patients with overt hypothyroidism; the most frequent menstrual disorders were hypermenorrhea, menorrhagia, oligomenorrhea and polymenorrhea. Hypermenorrhoea prevalence was significantly higher (%33.3) when compared to controls (%5.6) ( $p < 0.05$ ). Menstrual disturbances were also analyzed in relation to the severity of hypothyroidism. Severe hypothyroidism group (TSH > 50  $\mu$ IU/ml) compared

with mild hypothyroidism group (TSH 5-10  $\mu$ IU/ml) (%16.5); hypermenorrhoea prevalence was statistically significant in severe group (%35), ( $p < 0.05$ ).

The prevalence of any menstrual disturbances was never significantly higher than that of healthy controls in the other thyroid dysfunction groups.

It is well known that thyroid function not only influences menstrual cycle but also affects reproductive activity, fertility and pregnancy outcome. Therefore early recognition and treatment of thyroid dysfunction is important.

## IX. KAYNAKLAR

1. Poppe K, Velkeniers B, Glinoert D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66 (3):309-321.
2. Doufas AG, Mastorakos G. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the female reproductive system. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 65-76.
3. Koutras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 816:280-284.
4. Trokoudes KM, Skordis N, Picolos MK. Infertility and thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18(4):446-451.
5. Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Tarring O, Valdemarsson SV. The Embryologic Development and Anatomy of the Thyroid Gland. In: Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Tarring O, Valdemarsson SV, eds. *Thyroid Disease in Adults*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011: 5-9.
6. Asa SL, Kovacs K, Singer W. Human fetaladenohypophysis: morphologic and functional analysis in vitro. *Neuroendocrinology* 1991; 53(6):562-572.
7. Dubois PM, Begeot M, Dubois MP, Herbert DC. Immunocytological localization of LH, FSH, TSH and their subunits in the pituitary of normal and anencephalic human fetuses. *Cell Tissue Res* 1978; 191(2):249-265.
8. Dubois PM, Hemming FJ. Fetal development and regulation of pituitary cell types. *J Electron Microscop Tech* 1991; 19(1):2-20.
9. Al Gahtany M, Al Shraim M, Kovacs K, Horvath E. Anatomy and pathology of the thyrotrophs. In: Braverman LE, Utiger RD eds. *Werner&Ingbar'sTheThyroid: A Fundamental&Clinical Text*, 9th Edition. New York: Lippincott Williams &Wilkins; 2005:26-36.

10. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji . Solakoğlu S, Aytakin Y (Ed). Nobel Tıp Kitapevleri, 2009: 411-415.
11. Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG , Tarring O, Valdemarsson SV. Synthesis and Secretion of Thyroid Hormones. İn: Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Tarring O, Valdemarsson SV, eds. Thyroid Disease in Adults. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:12-16.
12. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, Lamm SH, Mitchell ML, Pearce E, Robbins J, Rovet JF. Iodine supplementation for Pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid 2006; 16(10):949-951.
13. Utiger RD. Iodine nutrition more is better. N Engl J Med 2006; 354:2819-2821.
14. Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG , Tarring O, Valdemarsson SV. Hypothalamus Pituitary Thyroid Axis. İn: Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Tarring O, Valdemarsson SV, eds. Thyroid Disease in Adults. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:17-18.
15. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE (son güncelleme tarihi; 27 Şubat 2013). Laboratory assessment of thyroid function. 03.04.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
16. Hersman JM. Regulation of thyroid hormone production and measurement of thyrotropin. İn: Brent GA ed. Thyroid Function Testing, New York: Springer; 2010:87-101.
17. Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG , Tarring O, Valdemarsson SV. Mechanisms of action of thyroid hormones. İn: Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Tarring O, Valdemarsson SV, eds. Thyroid Disease in Adults. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:18-22.

18. Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG , Topping O, Valdemarsson SV. Biochemical indicators of the peripheral effects of thyroid Hormone. In: Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Topping O, Valdemarsson SV, eds. Thyroid Disease in Adults. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:22-24.
19. Erdoğan G. Tiroid. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Nobel Tıp Kitabevi, 2005:153-284.
20. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 307-321.
21. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H. (Ed). Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 858-868.
22. Koral L, Hekimsoy Z, Yildirim C, Ozmen B, Yorgancioglu A, Girgin A. Does thyroid replacement therapy affect pulmonary function tests in patients with subclinical hypothyroidism? Saudi Med J. 2006;27(3):329-332.
23. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, Gray D, Nicoloff JT. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70(2):453-460.
24. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489-499.
25. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum TSH and antithyroid antibodies in the United States population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4575-4582.

26. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVolsi VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR, Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry Thyroid 2003;13(1):3-126.
27. Ross DS, Ardisson LJ, Meskell MJ. Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism using a new chemiluminescent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69(3):684-688.
28. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996;42(1):140-145.
29. Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF. TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2009;9:113-116.
30. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French J M. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow up Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55 – 68.
31. Wiersinga WM. The Interpretation of the thyroid stimulating hormone (TSH) assays *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(24): 1156 -1158.
32. Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG , Tarring O, Valdemarsson SV. Factors Affecting Thyroid Hormone Homeostasis. In: Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Tarring O, Valdemarsson SV, eds. *Thyroid Disease in Adults*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:24-27.
33. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE (son güncelleme tarihi; 26 şubat 2013) Disorders that cause hypothyroidism. 02.04.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.

34. Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Topping O, Valdemarsson SV. Causes of hypothyroidism. In: Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Topping O, Valdemarsson SV, eds. *Thyroid Disease in Adults*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:107-110.
35. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15(6):788-830.
36. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91(4):363-370.
37. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD eds. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text*, 9th Edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:400-406.
38. Andersson M, Takkouche B, Egli I, Allen HE, Benoist B. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ* 2005; 83(7):518-525.
39. McDonnell ME, Braverman LE, Bernardo J. Hypothyroidism due to ethionamide. *N Engl J Med* 2005; 352:2757-2759.
40. Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1572-1587.
41. Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH, Morgan JA, Dychter SS, Larsen PR, Demetri GD, Alexander EK. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006; 145(9):660-664.
42. Samuels MH, Ridgway EC. Central hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21(4):903-919.

43. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, Weintraub BD. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995; 123(8):572-583.
44. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, Weintraub BD. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328(14):997-1001.
45. Surks MI, Mulder JE, Ross DS (son güncelleme tarihi; 17 mayıs 2012). Clinical manifestations of hypothyroidism. 02.04.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
46. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10):3915-3921.
47. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA . Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12):6472-6479.
48. Krassas GE, Papadopoulou F, Tziomalos K, Zeginiadou T, Pontikides N. Hypothyroidism has an adverse effect on human spermatogenesis: a prospective, controlled study. *Thyroid* 2008; 18:1255-1259.
49. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE (son güncelleme tarihi 11 ocak 2013) Subclinical hypothyroidism. 02.04.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
50. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29(1):76-131.



51. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem* 1998; 44(3):440-454.
52. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Åsvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet T, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw K, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304(12):1365-1374.
53. Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a populationbased study. *Arch Intern Med* 2007; 167(13):1428-1432.
54. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE (son güncelleme tarihi 04 Mayıs 2012). Diagnosis of hyperthyroidism. 07.04.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
55. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE (son güncelleme tarihi 22 Mayıs 2012). Disorders that cause hyperthyroidism. 07.04.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
56. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008; 358:2594-2605.
57. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005; 165:1606-1611.
58. Norman RJ, Green-Thompson RW, Jialal I, Soutter WP, Pillay NL, Joubert SM. Hyperthyroidism in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; 15(4):395-401.

59. Lambert M, Unger J, De Nayer P, Brohet C, Gangji D. Amiodarone-induced thyrotoxicosis suggestive of thyroid damage. *J Endocrinol Invest* 1990; 13(6):527-530.
60. Grossmann M, Premaratne E, Desai J, Davis ID. Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:669-672.
61. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE (son güncelleme tarihi 17 aralık 2012). Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults. 07.04.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
62. Iglesias P, Acosta M, Sánchez R, Fernández-Reyes MJ, Mon C, Díez JJ. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:66-72.
63. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004; 164(15):1675-1678.
64. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331(19):1249-1252.
65. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann SL. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for

- the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2006; 48(4):854-906.
66. Mishra SK, Gupta N, Goswami R. Plasma adrenocorticotropin (ACTH) values and cortisol response to 250 and 1 microg ACTH stimulation in patients with hyperthyroidism before and after carbimazole therapy: case-control comparative study. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(5):1693-1696.
67. Franchini M, Lippi G, Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review. Clin Appl Thromb Hemost 2011; 17(4):387-392.
68. Stuijver DJ, van Zaane B, Romualdi E, Brandjes DP, Gerdes VE, Squizzato A. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost 2012; 108(6):1077-1088.
69. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE (son güncelleme tarihi 22 ekim 2012). Subclinical hyperthyroidism. 07.04.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
70. Hekimsoy Z, Biberoglu S, Ozaksoy D, Bahçeci O, Güner G. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. European Journal Of Internal Medicine 1997;8:27-32.
71. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE (son güncelleme tarihi 03 nisan 2013). Diagnostic approach to and treatment of goiter in adults . 11.04.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
72. Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG , Torring O, Valdemarsson SV. Nontoxic goitre. In: Nystrom E, Berg GEB, Jansson SKG, Torring O, Valdemarsson SV, eds. Thyroid Disease in Adults. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:221-228.

73. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE (son güncelleme tarihi 14 mayıs 2012). Overview of thyroid nodule formation. 11.04.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
74. Hapon MB, Luques CG, Jahn GA. Short term hypothyroidism affects ovarian function in the cycling rat. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010, 8:14.
75. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2007; 87(3):466-476.
76. Matytsina LA, Zoloto EV, Sinenko LV, Greydanus DE. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents: concepts of pathophysiology and management. *Prim Care* 2006; 33(2): 503-515.
77. Goodman AK, Barbieri RL, Falk SJ (son güncelleme tarihi 08 kasım 2012). Terminology and evaluation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. 06.05.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
78. Beksaç MS, Hassa H, Ayhan A, Demir N, Tuncer ZS, Tıraş MB, Yaralı H, Ksebay D, Yüce K. *Jinekoloji (reme Endokrinolojisi & İnfertilite Jinekolojik Onkoloji)*. Ankara: Medical Network Yayınları, 2006; Cilt I:575-582.
79. Goodman AK, Barbieri RL, Falk SJ (son güncelleme tarihi 30 temmuz 2012). Initial approach to the premenopausal woman with abnormal uterine bleeding. 06.05.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
80. Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Gçl F, Ozmen B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr J* 2010;57(12):1011-1015.

81. Welt CK, Barbieri RL, Snyder PJ, Crowley WF, Kirkland JL, Martin KA (son güncelleme tarihi 22 haziran 2012). Etiology, diagnosis, and treatment of secondary amenorrhea. 06.05.2013 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
82. Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, Kawai M, Fujiwara M, Kimura M, Kamitani A, Saya K, Shakuta R, Nitta S, Hayashida Y, Kudo T, Kubota S, Miyauchi A . Menstrual disturbances in various thyroid diseases. *Endocr J* 2010; 57(12):1017-1022.
83. Krassas GE. The male and female reproductive system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner&Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text*, 9th Edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:825-829.
84. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000;74(6):1063-1070.
85. Marqusee E, Mandel SJ. The blood in the hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner&Ingbar's The Thyroid: A Fundamental&ClinicalText*, 9th Edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:803-805
86. Goldsmith RE, Sturgis SH, Lerman J, Stanbury JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1952;12:846-855.
87. Benson RC, Dailey ME. Menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent post-therapy hypothyroidism. *Surg Gynaecol Obstet* 1955;100(1):19-26.
88. Joshi JV, Bhandakar SD, Chadha M, Balaiah D, Shah R. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med* 1993;39(3):137-141.

89. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, Duntas LH. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1999;50:655-659.
90. Bohnet HG, Fiedler K, Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility [Letter]. *Lancet* 1981;2(8258):1278.
91. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid disorders in infertile women. *Ann Endocrinol* 2003;64(1):45-50.
92. Krassas GE. The male and female reproductive system in thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text*, 9th Edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:621-628.
93. Zahringer S, Tomova A, von Werder K, Kumanov P, Brabant G, Schopohl J. The influence of hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:282-289.
94. Tanaka T, Tamai H, Kuma K, Matsuzuka F, Hidaka H. Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone in hyperthyroid patients with menstrual disturbances. *Metabolism* 1981;30(4):323-326.
95. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Batrinos M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40(5):641-644.