



T.C

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA
DENGENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. HASAN GÜVEN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2014



T.C

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA
DENGENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. HASAN GÜVEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. FARUK KUTLUTÜRK

TOKAT

2014

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum başta İç Hastalıkları AD Başkanımız Doç. Dr. Banu ÖZTÜRK'e, değerli hocalarım Doç. Dr. Abdülkerim YILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT'a, Yrd. Doç. Dr. Şafak ŞAHİN'e, Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN'e, Yrd. Doç. Dr. Süheyla UZUN KAYA'ya, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Kevser DEMİR'e, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Salih AKIN'a, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD Başkanı Doç. Dr. Ahmet İNANIR'a, Biyoistatistik AD'den Öğr. Görevlisi Y. Emre KUYUCU'ya, tez hazırlığım süresince yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK'e, iç hastalıkları kliniğinde birlikte çalışmaktan ve yorulmaktan çok keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve onlarla tanıştığım için kendimi şanslı saydığım kıdemli asistan arkadaşlarıma, ayrıca hemşirelerimize sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Rotasyon eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Göğüs Hastalıkları AD, Kardiyoloji AD ve Enfeksiyon Hastalıkları AD'da sayın hocalarım Doç. Dr. Handan İNÖNÜ'ye, Doç. Dr. Ayşe YILMAZ'a, Doç. Dr. Ataç ÇELİK'e, Doç. Dr. Şener BARUT'a teşekkürlerimi sunarım..

Hayatım boyunca daima yanımda olan, dualarını hiçbir zaman eksik etmeyen annem, babam, kardeşim ve eşime tüm fedakarlıkları ve sonsuz sevgileri için teşekkür ederim.

ÖZET

Denge, insan vücudunun günlük yaşamdaki tüm aktivitelerini yapabilmesi ve sürdürebilmesi için direkt veya indirekt çok sayıda sensorial input; görsel, vestibuler, proprioseptif verilerin ayrıca kas iskelet sistemi ve kognitif sistemlerin koordinasyonu ile gerçekleşir. Hipertiroidi ve hipotiroidi, toplumda oldukça sık görülen hastalıklardır ve tiroid hormonları ise pek çok sistem üzerine etkilidirler. Hipertiroidi ve hipotiroidide kardiyovaskuler, gastrointestinal, nöromuskuler ve kas iskelet sistemi en fazla olarak etkilenen sistemlerdir. Özellikle kas iskelet ve nöromuskuler sistem üzerine olan etkilerinin dengeyi olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda hipertiroidi ve hipotiroidili hastalarda dengenin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gaziosmanpaşa Üniversitesini Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 20-50 yaş aralığında toplam 60 (E/K:20/40) hasta ve yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 50 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hastaların 30'u (E/K:9/21) hipotiroid, 30'u (E/K:11/19) hipertiroid idi. Postural dengenin değerlendirilmesi amacıyla Biodex Stability System ile testler yapıldı. Test sonucu genel stabilite indeksi, antero-posterior stabilite indeksi, medio-lateral stabilite indeksi ve düşme riski indeksi değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve VKI benzerdi. Hasta gruplarının denge testi sonuçları incelendiğinde her iki hasta grubunun genel stabilite indeksi, antero-posterior stabilite indeksi, medio-lateral stabilite indeksi ve düşme riski indeksleri sonuçları sağlık kontrolere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklıydı ($p \leq 0.001$). Ancak hipotiroidi ve hipertiroidi hastaları arasında denge testi sonuçları benzerdi ($p > 0.05$). Korelasyon analizlerinde TSH ve FT4 düzeyleri ile denge testleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi ($p > 0.05$). Her iki hasta grubunda denge testi sonuçları ile yaş ve VKI arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($p < 0.05$).

Çalışmamızda hem hipotiroidi hem de hipertiroidinin denge bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, rutin tiroid fonksiyon ölçümüyle hipotiroidi ve hipertiroidisi olanların erken saptanıp, tiroid hormonlarının hedef organlardaki birçok etkileri gibi denge üzerine olan etkileri de göz önünde

bulundurulmalı, özellikle yaşı hastalarda düşme ve fraktür nedeniyle artan mortalitenin önlenmesi için tiroid hastalıklarının erken ve etkili tedavisi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: hipotiroid, hipertiroid, denge, TSH, FT4.

SUMMARY

The balance takes place through the coordination of large number of direct or indirect sensory input including visual, vestibular, and proprioceptive data and musculoskeletal and cognitive systems to make and sustain all the activities of daily life of the human body. Hyperthyroidism and hypothyroidism are common diseases in the population and the thyroid hormones are effective on many systems. Cardiovascular, gastrointestinal, neuromuscular and musculoskeletal systems are the most affected systems in hyperthyroidism and hypothyroidism. It is postulated that these negative effects on the musculoskeletal and neuromuscular systems adversely affect the balance. In our study, it was aimed to evaluate the balance in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism.

A total of 60 patients (ages 20-50 years, male/female: 20/40) with hypothyroidism (male/female: 9/21) and hyperthyroidism (male/female: 11/19) who admitted to Gaziosmanpasa University Medical Faculty Endocrinology outpatient clinic and age and sex matched healthy controls were included into the study. Demographic, clinical and laboratory characteristics were obtained. The tests were performed with Biodex Stability System for evaluation of postural balance. General stability index, antero-posterior stability index, medio-lateral stability index and the risk of falling index as test result were evaluated. There was no statistically difference in hypothyroidism, hyperthyroidism and control group in terms of height, age and gender distribution. It was observed that the balance tests including overall stability index, anteroposterior stability index, medio-lateral stability index and the risk of falling index in both of patients group was statistically different from the control group (respectively, $p \leq 0.001$). There was no significant difference between hypothyroid and hyperthyroid patients ($p > 0.05$). According to correlation analyses, there was no significant correlation between TSH, FT4 and balance tests ($p > 0.05$). However, age and BMI measurements were significantly positively correlated with balance test results in both of patient groups ($p < 0.05$).

In our study, it was shown that both hyperthyroidism and hypothyroidism cause balance disorder. Consequently, hypothyroidism and hyperthyroidism should

be early diagnosed with routine measurement of thyroid functions and the harmful effects of thyroid dysfunction on balance must be prevented by early treatment of thyroid disorders. Moreover, in elderly patients, early and effective treatment of thyroid disorders and restoration of balance is crucial for the prevention of increased mortality due to falls and fractures.

Key words: hypothyroid, hyperthyroid, balance, TSH, FT4

İÇİNDEKİLER

| | SAYFA |
|--|-------|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| ÖZET..... | iv |
| ABSTRACT..... | vi |
| İÇİNDEKİLER..... | viii |
| KISALTMALAR..... | x |
| ŞEKİLLER..... | xii |
| TABLolar..... | xiii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2.1. Tiroid bezi Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi..... | 2 |
| 2.1.1. Hormon Sentezi..... | 4 |
| 2.1.2. Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması..... | 6 |
| 2.1.3. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi..... | 9 |
| 2.1.4. Hormon Sentezindeki Enzimler ve Moleküller..... | 11 |
| 2.1.5. Tiroid Bezinde Otoregulasyon..... | 16 |
| 2.1.6. TSH Salgısını Düzenleyici Etkiler..... | 17 |
| 2.1.7. İyot Metabolizması..... | 18 |
| 2.2. Tiroid Hastalıklarında Laboratuvar..... | 18 |
| 2.2.1. Laboratuvar Testleri..... | 18 |
| 2.2.2. Görüntüsel Yöntemler..... | 22 |
| 2.3. Hipotiroidizm..... | 23 |
| 2.3.1. Klinik Belirtiler..... | 25 |
| 2.3.2. Tanı..... | 28 |

| | |
|---|----|
| 2.3.3. Ayrıcı Tanı..... | 29 |
| 2.3.4. Tedavi..... | 30 |
| 2.4. Hipertiroidizm..... | 31 |
| 2.4.1. Semptom ve Bulgular..... | 34 |
| 2.4.2. Sistemlere Göre Semptomlar..... | 35 |
| 2.4.3. Tanı..... | 37 |
| 2.4.4. Graves Hastalığı..... | 39 |
| 2.4.5. Toksik Adenom..... | 39 |
| 2.4.6. Toksik Multinoduler Guatr..... | 39 |
| 2.4.7. Hücre Yıkımı Ağırlıklı Tirotoksikozlar..... | 40 |
| 2.4.8. Diğer Sebeplere Bağlı Tirotoksikozlar..... | 43 |
| 2.5. Denge ve Stabilité..... | 45 |
| 2.5.1 Denge ve Koordinasyonun Değerlendirilmesi..... | 47 |
| 2.5.2. Dengenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Test ve Ölçekler..... | 49 |
| 3. MATERYAL VE METOD..... | 51 |
| 3.1. istatistiksel analiz..... | 52 |
| 3.2. Tiroid hormonlarının ölçümü..... | 52 |
| 4. BULGULAR..... | 53 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ | 56 |
| 6. KAYNAKLAR..... | 61 |

KISALTMALAR

| | |
|--------------|---------------------------------|
| DIT | :Diiyodotironin |
| MIT | :Monoiyodotironin |
| TSH | :Tiroid stimülan hormon |
| TRH | :Tiroid releasing hormon |
| FT4 | :Serbest T4 |
| FT3 | :Serbest T3 |
| T4 | :Tiroksin |
| T3 | :Triiyodotironin |
| ATP | :Adenozin tri fosfat |
| TPO | :Tiroid peroksidaz |
| PTU | :Propiltiourasil |
| TBG | :Tiroksin bağlayıcı globulin |
| TR | :Tiroid hormon reseptör |
| TG | :Tioglobulin |
| IGF-1 | :Insülin büyüme faktörü 1 |
| NIS | :Na/I Simporter |
| H2O2 | :Hidrojen peroksidaz |
| EGF | :Epidermal büyüme faktörü |
| Trab | :TSH reseptör antikoru |
| İİAB | :İnce iğne aspirasyon biyopsisi |
| USG | :Ultrasonografi |
| MR | :Manyetik rezonans |
| BT | :Bilgisayarlı tomografi |
| TMNG | :Toksik multinoduler guatr |

| | |
|-------------|-------------------------------------|
| MG | :Miyastenia Graves |
| BSS | :Biodex stability system |
| GSİ | :Genel stabilite indeksi |
| APSI | :Antero-posterior stabilite indeksi |
| MLSI | :Medio-lateral stabilite indeksi |
| DRI | :Düşme riski indeksi |
| FMS | :Fibromiyalji sendromu |
| MAS | :Miyofasial ağrı sendromu |

ŞEKİLLER

Şekil 1. Biodex Balance System SD

TABLÖLAR

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testi sonuçları.

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının denge testi sonuçları.

Tablo 3: Hipotiroidizm grubunda denge testi sonuçları ile TSH, ST4, VKI, yaş ve boy arasındaki korelasyonlar

Tablo 4: Hipertiroidizm grubunda denge testi sonuçları ile TSH, ST4, VKI, yaş ve boy arasındaki korelasyonlar

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidi, tiroid bezinde tiroid hormon biyosentezinin ve sekresyonunun artmasını ifade eder. En sık nedenler Graves hastalığı ve toksik multinodüler guatr (TMNG)'dir. Daha nadir olarak toksik adenom, subakut tiroidit ve iatrojenik (yüksek doz levotiroksin) tirotoksikoz gibi nedenler mevcuttur. Klinik olarak en sık rastlanan semptomlar çarpıntı, terleme, sıcağa tahammülsüzlük, hiperaktivite, sinirlilik, yorgunluk, kilo kaybı, ellerde titreme, nefes darlığı ve menstrual düzensizliktir. Bu semptomlar, tirotoksikozla ilgili olarak ortaya çıkar ve hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklara göre dereceleri değişebilir.

Sinirlilik, emosyonel labilite ve hiperkinezi en sık rastlanan sinir sistemi semptomlarıdır. Nadir vakalarda ağır psikiyatrik bozukluklar oluşabilir. Proksimal myopati siktir ve dikkatlice bir muayene yapılırsa birçok hastada saptamak mümkündür. Atrofi ve bitkinlikle karakterizedir, birçok spesifik bozukluk hemen tüm hastada elektromyografi ile saptanır. Bacakların proksimal adelelerinde sık görülen bitkinlik hali özellikle merdiven basamaklarını çıkarken, oturur durumdan kalkarken kalça adelelerinde hissedilir. Hastalık ilerlemesi halinde progresif adele atrofisini veya polimiyozitisi taklit eder.

Hipotiroidizm en sık görülen klinik tiroid fonksiyon bozukluğudur. Çoğunlukla tiroid bezinde T4 ve T3 yapımı ve sekresyonunda azalmaya yol açan bozukluklar nedeniyle meydana gelir. Bu durum, primer veya tiroidal hipotiroidizm olarak adlandırılır. Primer hipotiroidizm artmış TSH sekresyonu ile karakterizedir.

Daha az sıklıkla pitüiter bezde TSH sekresyonunda azalma sonucu gelişen santral hipotiroidizm görülebilir. Primer hipotiroidizm, tiroid bezinde hasara yol açan veya tiroid hormon biyosentezini etkileyen hastalıklar veya tedaviler sonucu meydana gelir. Tüm dünyada iyot eksikliği en sık hipotiroidizm nedenidir. İyot alımı yeterli olan bölgelerde ise en sık neden kronik otoimmün tiroidit, operasyon ve radyasyona bağlı hipotiroidizmdir.

Hipotiroidizmde klinik belirti ve bulguların çoğu fizyolojik olayların yavaşlamasına bağlıdır. En sık görülen semptomlar; halsizlik, yorgunluk, uykuya eğilim, mental fonksiyonlarda bozulma, depresyon, soğuk intoleransı, seste

kalınlaşma, deride kuruluk, kilo alımı, iştah azalması, kabızlık ve adet düzensizliğidir. Hastalarda genellikle hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, bradikardi, gode bırakmayan ödem, hiporefleksi ve reflekslerin relaksasyon zamanında gecikme gözlenebilir. Bu semptom ve bulguların hiçbiri hipotiroidizm için spesifik değildir ve hastanın yaşına, hipotiroidizm gelişme hızına ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak sıklıkları ve dereceleri değişebilir.

Hipertiroidik hastalarda; sinirlilik emosyonel labilite ve hiperkinezi, nadir vakalarda ağır psikiyatrik bozukluklar, proksimal myopati, bacakların proksimal adelelerinde sık görülen bitkinlik hali ve atrofi, ilerleyen dönemde distal adeler, yüz ve göğüs adelerine de etkileyen atrofi, aşırı mineral kaybına bağlı kemik demineralizasyonu (osteopeni) ve özellikle yaşlı kadınlarda kemik kırıklarının görülebilirken hipotiroidik hastalarda halsizlik, yorgunluk, uykuya eğilim, mental fonksiyonlarda bozulma, depresyon, hiporefleksi ve reflekslerin relaksasyon zamanında gecikme olabilmektedir. Bu sayılan bulgular hem hipertiroidik hem de hipotiroidik hastalarda denge ile ilgili sorunlar yaşanabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada hipertiroidik ve hipotiroidik durumlarda denge değişikliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TIROID BEZİNİN EMRİYOLOJİ, ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi boyunda, trakeanın anterior yüzünde, larinksin hemen aşağısında, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yer alır. Erişkin insanda yaklaşık 20 (15-25) gr ağırlığında olup, sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşur (1). Her iki lobu birleştiren tiroid dokusuna ise isthmus denir. İsthmus 20x5x5 mm boyutundadır. Loblar asimetrik koni şeklindedir. Lobların boyutları: uzunluk, genişlik, derinlik, olarak sırasıyla 5x18x15 mm kadardır; her bir değer için kabaca 5 mm farklılık düşünülebilir. İki lob eşit boyutta olmayabilir. Görünüşü kelebek gibidir. Populasyonunun yarısında ise genelde sola yakın olmak üzere primidal lob izlenir (2).

Oldukça yumuşak kıvamdadır, bu nedenle normal tiroidin palpasyonu oldukça güçtür. Tiroid glandı ağırlığı ile oranlandığında vücudun en fazla kanlanan organlarından; 6 ml/gr–tiroid/dakika ile beyinden sonra ikinci sıradadır. Üst bölümü a.tiroidea superior’lar, alt bölümü a.tiroidea inferior’lar ile beslenir. Venleri vena tiroidea superior, vena tiroidea inferior ve vena tiroidea media’dır. Damar yapıları arasında zengin anastamozlar vardır (3,4).

Histolojik olarak tiroid, foliküler yapıdadır. Foliküller 100-300 mikron çapındadır. Ortası kolloidle dolu lümenidir. Etrafı tek sıra tirositten oluşur. Tirositler kuboidal veya kolumnardır. Tirositlerin yüksekliği 15 mikrondur ancak bu yükseklik ve hücre şekli TSH uyarısı ile değişir. Uyarılmamış hücrelerde folikül yüksekliği azalır (daha yassılaştı) ve lümeninde kolloid artar. Buna karşın uyarılmış foliküllerde hücre yüksekliği artar, kolumnar özellik kazanır ve lümeninde kolloid azalır (2).

Tiroid glandı, primitif farinks ve nöral krest olmak üzere, iki kaynaktan köken alır. Tiroid glandın gövde kısmı primitif farinks endoderminin epitel hücrelerinden gelişir. Bu hücreler tiroid dokusunun foliküler elemanlarının büyük bir kısmını oluşturur.

Tiroid glandı; birinci ve ikinci faringeal cep arasında, farinks ön yüzünde, orta hatta, endodermden kaynaklanan bir divertikül şeklinde ortaya çıkar. Median tiroid divertikülü zamanla büyüyerek, tiroglossal duktus olarak isimlendirilen yapıyı oluşturur. Embriyonun yedinci haftasında glandın lobları oluşur. Tiroglossal duktusun distal ucu pyramidal lobu oluşturur. Normalde tiroglossal duktusun epiteli dejenere olarak atrofiye uğrar. Bazen bu epitel dokusu atrofiye uğramaz ve duktus boyunca herhangi bir yerde kist, fistül veya ektopik tiroid dokusu gelişebilir. Yedinci haftanın sonunda tiroid yarım ay şeklini alır ve gelişmekte olan trakeadaki düzeyine lokalize olur (5).

Tiroid folikülleri, embriyolojik gelişimin sekizinci haftasında oluşurlar. Bu foliküller üçüncü ayda kolloid içerirler. Dördüncü ayın sonunda ise bölünme ve dallanma ile yeni foliküller oluşur. Kalsitonin salgılayan parafoliküler hücreler veya C hücreleri nöral krestten oluşmaktadır. Bu hücrelerin fonksiyonu Ca^{+2} metabolizmasında rol oynayan kalsitonin hormonunu salgılamaktır (5).

Dokuz-on haftalarda iyot alım fonksiyonu ve 10-11 haftalarda hormon sentezi başlar. Ancak sentez edilen hormon minimaldir, salgılanma ve fonksiyone

olma dinamiği yoktur. Yirminci haftadan itibaren hipotalamo-hipofizer sistemin gelişmesi, TRH ve TSH salgısının etkinleşmesiyle, tiroidden aktif hormon salgısı başlar. Bu andan itibaren fetüs kendi hormon salgısına bağımlı olur. TRH, 9.haftada; TSH 10.haftada üretilmeye başlar, ancak henüz salgılanma düzeyinde değillerdir. Diğer deyişle hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında etkin değillerdir. Bu aks 20-24.haftalarda etkinleşir (2).

2.1.1. Hormon Sentezi

Tiroit hormonları T3, triiodothyronin; T4 , tiroksin veya tetraiodothyronin'dir. T4 temelde, T3 için bir önmadde, ön hormondur. T4, 776 kDa, 4 iyod atomu içerir. Molekül ağırlığının %64,4'ü iyottur. T3, kDa 3 iyod atomu içerir, molekül ağırlığının %57,6'sını iyod oluşturur. Bu sebeple hormon molekülünün yarıdan fazlasını oluşturan iyod, hormon için önemli bir ham madde durumundadır. İyot yetersizliği durumunda hormon sentezi olumsuz etkilenir ve kişide guatr gelişmesine neden olur (6). İyod organizmaya çoğunlukla sindirim yoluyla girmektedir ancak havayla alınan iyodda önemli olabilmektedir. İyod ihtiyacı ile ilgili olarak WHO tarafından önerilen günlük gereksinim yaşamın ilk yılında 50µg/gün, 1-7 yıl arası 90 µg/gün, 7-12 yaş arası 120 µg/gün, 12 yaş sonrası 150µg/gün, gebelerde 200 µg/gündür (7).

Tiroid hormonları tirozin amino asitlerine iyodun bağlanması ile oluşurlar. Amino asitler serbest halde hormon yapısına katılamazlar. Hücre içinde tiroglobulin sentezi tamamlandıktan sonra, tirozin molekülüne bağlanabilir. İyodun aminoaside katılımı, organifikasyon ve aminoasitlerin eşleşmesi ise daha sonra gerçekleşir. Bu nedenle iyodinasyon, organifikasyon ve eşleşme tiroglobulin moleküllerinin varlığını gerektirir. Tiroid hücrelerinde sentezlenen proteinlerin % 50'si belki bu nedenle tiroglobulin molekülüne aittir (8).

Bezde en fazla sentezlenen hormon tiroksin (T₄), en etkin hormonu ise triiyodotreonin (T₃)'dir. Her iki hormonun yapısında da kimyasal köprülerle birbirine bağlı iki tirozin aminoasidi bulunur. İyot atomları tirozin moleküllerine iç halkada 3-5, dış halkada 3-5' noktalarından bağlanarak sentezi tamamlarlar (1).

Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması, TSH'nın kontrolü altında birbirini izleyen dört aşamada gerçekleşir (9). Sentezin ilk aşaması iyodun hücre içine alınmasıdır. İyot hücreye difüzyonla alınır. Ancak ihtiyacın arttığı durumlarda

aktif pompalar devreye girer. Enzim aktivasyonu ve adenozin trifosfat (ATP) kullanılarak transport hızlandırılır. Transportun bazal membranda *Na-K-ATP'ase* aracılı Na transportuna bağlı olduğu saptanmıştır. Aktif transportla bezdeki iyot konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun yaklaşık 100 katına çıkabilir. Aktif iyot transportu tiroid bezi dışında ince barsak, tükürük bezleri, deri, meme ve plasenta dokularında da görülür. Ancak en yüksek transport, her zaman tiroid bezinde gerçekleşmektedir.

İyotlu bileşiklerin folikül hücresine alınmasını takiben H_2O_2 (hidrojen peroksidaz) ve tiroid peroksidaz enzimleri ile tiroglobulin üzerindeki tirozil köklerine yapılandırılır. Sentez tiroglobulin molekülü üzerinde devam eder (6). İyot hızla okside olur ve organik yapıya katılır. Organifiye olmamış iyot ise ekstrasellüler sıvıya geri verilir.

İyot transportu perklorat, perteknetat gibi bir değerli anyonlarla yarışmalı olarak baskılanabilir. Perklorat hücrede inorganik iyotla yer değiştirme özelliği nedeniyle, organifikasyon defektlerinin saptanmasında kullanılmaktadır. Perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) radyoaktif özelliğiyle, tiroid bezi görüntülemesinde uygulamaya girmiştir. Her iki anyonun iyot transportunu inhibe etmesi önemlidir (1).

Sentez olayında ikinci önemli aşama iyotun hızla okside olmasıdır. Oksidasyon işlemi, tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığı ile hidrojen peroksit kullanılarak meydana gelir. Okside olmuş iyot, tirozin amino asidine bağlanmaya hazır demektir. Bu olaya organifikasyon adı verilir. Tirozine bağlanan her iyot, farklı hormon formlarını oluşturur. Böylece hormon öncülleri olan monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) meydana gelir. Monoiyodotirozin bir iyodun, diiyodotirozin iki iyodun tirozine bağlandığını belirtir. MIT ve DIT hormonun inaktif formlarıdır.

Üçüncü aşamada, yine TPO enziminin aracılık ettiği bir reaksiyonla iyodinize olmuş tirozin amino asidlerinin eşleşmesi (coupling) gerçekleşir ve iyodotironinler oluşur. İki DIT'in birleşmesi ile T_4 , bir DIT ve bir MIT'in birleşmesi ile T_3 meydana gelir (9).

Son aşamada serbestleşen iyodotironinler dolaşıma verilir. T_3 hormonu folikülde sentezlendiği gibi, dolaşım sistemiyle ulaştığı pek çok dokuda, T_4 'ün metabolize olmasıyla da oluşabilir. Tiroiden salgılanan başlıca hormon T_4 'dür.

T₃'ün ise %20'si tiroid bezinden salgılanırken, çoğu tiroid dışı dokularda T₄'ün 5'deiyodinaz enzimi ile 5' iyonunu kaybetmesi sonucu oluşmaktadır (9).

T₃ ve T₄ hormonlarının sentez hızı, TSH uyarısına ve peroksidaz enzimlerinin reaksiyon hızına bağlıdır. Hipofizden salgılanan TSH, tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranındaki TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid bezi üzerine etki eder (10). TSH'nın reseptörlerine bağlanması ile aktive olan adenilat siklaz ve fosfolipaz C, hücre içi sinyal yolları ile tiroid hormon sentezi ve doku gelişimini regüle eder (8).

Tiroglobulin, içerisindeki tirozil kalıntılarının iyotlanarak tiroid hormon sentezinin gerçekleştiği makromoleküler bir glikoproteindir. T₄ ve T₃ iyodotironinleri ve DIT, MIT iyodotirozinleri, tiroglobulin molekülü içinde sentezlenir ve depolanırlar. Tiroglobulin folikül hücrelerinin granüllü endoplazmik retikulumunda sentezlenir. Sentez sonrası moleküller hücrenin apikal bölgesine taşınır ve egzozitozla lümeneye verilir. Tirozil ünitelerinin iyodinasyonu ve eşleşme olayları, hiperoksidaz enziminin kataliziyle bu bölgede gerçekleşir. Hormonlar tiroglobuline kovalent bağlarla bağlıdır. Belirtilen olgunlaşmadan sonra tiroglobulinler folikül lümeninde depolanırlar (8).

Tiroglobulin moleküllerinin normal serumda çok düşük düzeylerde olması gerekir. Ölçülebilir düzeyde tiroglobulin konsantrasyonu, bazı tiroid hastalıklarında görülür. Özellikle tiroid tümörlerinde, TSH düzeyindeki artışa bağlı olarak büyük artışlar saptanabilir. Neoplazik dokunun tümüyle çıkarılması, ameliyat sonrası serum tiroglobulin düzeyinde azalma, cerrahi uygulamanın başarısını gösterir. Tümörün yeniden büyümesi veya metastaz, tiroglobulin düzeyinin yükselmesi ile takip edilir.

Sentezi tamamlanan tiroid hormonları folikülde, çok yüksek düzeylerde depolanırlar. Öyle ki depo hormonuyla vücut 2-3 ay kadar, yeni hormon sentezi yapılmaksızın kendini idare eder. Bu nedenle sentezin durması halinde bile, yetersizlik belirtileri ancak birkaç ay sonra ortaya çıkar. Bu durum tiroglobulin moleküllerinin hormonu koruyucu etkisiyle de açıklanabilir (1).

2.1.2. Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması

Sağlıklı bir erişkinde tiroid bezinden salgılanan T₄ miktarı 80 ng/gün, T₃ ise 6 ng/gün'dür. T₄'ün tamamı tiroidden salgılanırken T₃'ün sadece %20'si tiroidden salgılanır. Günlük yapımın yaklaşık %80'i T₄'ün periferik dokularda 5'

monodeiyodinasyonu ile meydana gelir. T_4 'ün T_3 'e dönüşümü deiyodinaz enzimleri aracılığıyla, öncelikle karaciğer ve böbrekte gerçekleşir. Deiyodinasyon tirozinin 5' bölgesinde gerçekleştiğinde T_4 'den oluşan T_3 hormonu aktiftir. Oysa deiyodinasyon iç halkanın 5. atomunda oluyorsa metabolit inaktif ($r-T_3$) reverse triiyodotironin ortaya çıkmaktadır (1).

Tiroid hormonları deiyodinasyon yoluyla her aşamada bir iyot kaybederek iyotsuz tironin çekirdeğine dönüşürler. Deiyodinasyon yolu T_4 ve T_3 yıkımının %70'inden sorumludur. Hipertiroidide bu durum, tiroid içinde ve plazmada T_3/T_4 oranının yükselmesine neden olur. Erken dönem tiroid yetersizliğinde ve iyot eksikliğinde T_4 yapımı azalır, T_3 yapımı ve plazma T_3/T_4 oranı artar. T_4 'ün yaklaşık %40'ı ise iç halkadaki bir iyodun uzaklaştırılması (5' monodeiyodinasyon) ile inaktif reverse T_3 (rT_3)'e dönüşür. T_3 'ün yapımını azaltan durumlar, rT_3 'ün artmasına yol açar. Bu nedenle dolaşımdaki T_3 konsantrasyonu, endokrin bezin aktivitesi dışında 5'-deiyodinaz enzimlerinin de aktivitesini göstermektedir (8).

Tiroid hormonlarının deiyodinasyonunu katalize eden 3 tip 5' deiyodinaz enzimi vardır: Tip I deiyodinaz en sık görülür ve başlıca karaciğer, böbrek ve daha az olarak tiroid, iskelet ve kalp kasında bulunur. En önemli fonksiyonu plazmaya T_3 sağlamaktır. Tip I deiyodinaz tirotoksikozda yükselirken, aktivitesi propiltiourasil (PTU) tarafından önlenir. Tip II deiyodinaz en çok beyin ve hipofizde bulunur ve santral sinir sisteminde sabit bir hücre içi T_3 düzeyi sağlar. Tip III deiyodinaz plasentanın korionik membranlarında, santral sinir sistemindeki glial hücrelerde ve fetal dokularda bulunur ve buralarda T_4 'ü reverse T_3 (rT_3 ; 3,3',5'-triiodotironin)'e, T_3 'ü 3,3'-diiodotironin (3,3'- T_2)'e çevirerek inaktive eder. Böylece fetüs ve santral sinir sistemini tiroid hormon fazlalığından korur.

Tip II deiyodinaz tiroid hormonlarının eksikliğinde artarken, açlık, sistemik hastalık, akut travma gibi durumlarda ve PTU, propranolol, amiodaron, glukokortikoid gibi ilaçların kullanımında azalır. Hem T_4 hem T_3 , Tip II ve Tip III deiyodinaz yoluyla geri dönüşümsüz olarak deiyodinize olabilir. T_4 'ün %40'ı, T_3 'ün neredeyse tamamı bu yolla inaktive olur. Bu nedenle, deiyodinazlar tiroid hormonlarının etkilerini artırma ve sonlandırma kapasitesine sahiptirler ve tiroid hormon metabolizmasında önemli rol alırlar (11).

T₄ ve T₃ metabolizmasındaki diğeri önemli bir yol, karaciğerde glukuronat ve sülfat ile konjugasyonudur. Konjugatlar deiyodinasyona uğrarlar veya safraya itrah edilirler. Bu bileşikler enterohepatik dolaşıma girerler, ancak geri emilimleri tam değildir ve feçes yoluyla atılırlar. T₄, T₃ ve metabolitlerinin feçes yoluyla atılması T₄ yıkımının %20'sini oluşturur. T₄ ve T₃'ün yaklaşık %20'si ise, yan zincirinin oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyonu ile tetraiyodo ve triiyodo-tiroasetik asit haline metabolize olur (9).

Tiroid hormonları kana verildikten hemen sonra özel taşıyıcı proteinlere bağlanırlar. Tiroid hormonlarının proteinlere bağlanması dolaşımdaki hormon miktarının yüksek tutulmasını, hormonların böbrekler ile kaybının azalmasını ve hedef organlarda tiroid hormonlarının homojen dağılımını sağlar(11).

Bağlı hormonun dolaşımdaki yarı ömrü T₄ için 1 hafta, T₃ için 1-3 gün olarak belirlenmiştir. TBG'nin T₄'e karşı yüksek afinitesi T₄'ün ekstrasellüler sıvı kompartmanlarına dağılımını sağlar. T₄'ün dağılım hacmi yaklaşık 10 L'dir. T₄'ün serumdaki normal konsantrasyonu 8 mg/ml, tiroid dışı havuzdaki miktarı ise yaklaşık 800 mg'dir. Böylece T₄'ün bir günde, dağılım hacmi içindeki klirens oranı 80 mg kadardır. Bu değer günlük T₄ üretim hızına eşit sayılır.

TBG'nin T₃'e afinitesindeki düşüklük hormonun daha büyük hacimde (40 L) dağılımını kolaylaştırır. Günlük döngü (turn-over) hızı T₄'e oranla %60'dır. Bu nedenle T₃ öncelikle intrasellüler bir hormon olarak kabul edilmektedir. T₃'ün günlük yapım hızı 25 mg, metabolik klirens hızı 25 L/gündür. Oysa r-T₃ klirensi çok hızlıdır (100 L/gün).

Özetle tiroid hormonlarının taşınmasında ana taşıyıcı TBG'dir. TBPA, T₃'ü taşımaz, T₄'ü taşıması %20 oranındadır. Albümin ise kandaki total T₄'ün sadece %10'unu taşır. Transport olayı proteinin hormona afinitesiyle ilgili kinetik parametrelerle belirlenir. Plazmada serbest T₄ düzeyi hormon aktivitesi, TBG konsantrasyonu ise T₄ salgısı hakkında bilgi verir.

Bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonlarına afinitesi özellikle T₄ yönündedir. Bu nedenle tiroksinin hücrelere geçiş hızı yavaştır. Kandaki tiroksinin yarısı, yaklaşık 6 günde proteinlerden serbestleşir. Oysa T₃'ün serbestleşmesi ve girişi yaklaşık bir gün içinde tamamlanır. Çünkü bağlayıcı proteinlerin T₃'e afinitesi düşüktür.

Tiroid hormonları, hücre membranlarını geçerek sitoplazmaya katıldıklarında hücre proteinlerine bağlanır. Bağlanma olayı kandaki gibi T_4 'e karşı yüksek, T_3 'e karşı düşük orandadır. T_3 'ün hücredeki etkisi T_4 'e oranla yaklaşık dört kat daha hızlıdır. Hormonların hücre içi etkisi reseptörler aracılığıyla olur. Reseptöre bağlanma %90 oranında T_3 , %10 oranında T_4 'e aittir. Deiyodinasyon olayı reseptöre bağlanma aşamasında gerçekleşir. Bu nedenle hücredeki T_4 'ün T_3 'e dönüşümü sayesinde, T_3 düzeyi arttırılabilir (1).

Tiroid bezinin asıl ürünü olan T_4 , daha potent olan T_3 için bir prohormon olarak düşünülebilir. T_4 'ün etkili olabilmesi için deiyodinazlarla T_3 'e dönüşmesi gerekmektedir. Günlük oluşan T_3 'ün yaklaşık %80'i T_4 'ün monodeiyodinasyonu sonucu meydana gelmektedir. T_3 'ün nükleer T_3 reseptörlerine bağlanma afinitesi daha fazla olduğundan biyolojik olarak daha aktiftir (11).

Tiroid hormonlarının bir kısım etkileri, mitokondrium veya plazma membranı ve endoplazmik retikulum düzeyinde gerçekleşir. Ancak asıl etkilerini tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak gösterirler (9). Nükleer hormon reseptör ailesinin üyesi olan bu reseptörler alfa ve beta olmak üzere iki izoform halinde bulunurlar. Bu reseptörlerin konsantrasyonları farklı dokularda değişiklik gösterir. **TR alfa** özellikle beyin, böbrek, kalp, gonadlar ve kasta eksprese edilirken, **TR beta** karaciğerde ve negatif feedback mekanizmasının çalışmasını sağlayacak şekilde hipofiz bezinde eksprese edilirler. Kalp kasında her iki reseptör de vardır. Tiroid hormonları her iki reseptöre de benzer afinite ile bağlanırlar fakat T_3 'ün iki reseptöre afinitesi de T_4 'ün yaklaşık 10-15 katıdır.

Tiroid hormonları büyüme, gelişme ve metabolizma gibi birçok hücrel ve fizyolojik aktivitenin düzenlenmesinde rol alırlar. Özellikle fetal dönemde ve erken çocuklukta olmak üzere erişkin yaşa gelene kadar mental ve fiziksel gelişim üzerinde önemli etkileri vardır. Erişkinde tiroid hormonlarının esas etkileri oksijen kullanımı, protein, karbonhidrat, lipid ve vitamin metabolizması üzerinedir (12).

2.1.3. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

İyodun alımından, tiroid hormonunun sentezine kadar giden tüm yol, TSH'nın uyarıcı etkisindedir. TSH olmadığında sentez çok minimal düzeye, yok denecek düzeye iner.

Hormonun kana salgılanması da TSH etkisindedir. TSH'nin 3 temel etkisi vardır: Tiroid hormonu salgısını uyarmak, tiroid hormon sentezini uyarmak ve aylar yılları bulan normalden fazla TSH salgısı ile de tiroid bezinde hiperplazi oluşturmaktır. Organizmanın hormon ihtiyacı arttığında sırasıyla, hipotalamusta paraventriküler nükleus bunu algılayarak TRH salgısını arttıracak, artan TRH de hipofizden TSH salgısını uyaracak, TSH da tiroid hormon salgısı ve sentezini arttıracaktır. TSH'nın tiroid glandında ilk etki belirtisi, tiroid hücrelerinin apikal yüzünde folikül lümenine doğru psödopotik çıkıntılar oluşmasını uyarmasıdır. Psödopotik çıkıntılar kıskaç gibi kapanarak lümeden bir miktar kolloid koparırlar ve bunu hücre içine alarak vakuol oluştururlar. Bunu in vitro tiroid hücre kültürlerinde de görmek olasıdır. Apikal yüzeydeki bu kolloid fagositozunun apikal yüzeyde yer alan megalin'in işlevi olduğu düşünülmektedir. Megalin, LDL-reseptör familyasından olup, birçok epitelyal hücrede endositozda görev yapmaktadır. Tiroidde sentezi TSH tarafından uyarılmaktadır (13). Vakuol içine alınan kolloid, tiroid hormonları yanı sıra MIT ve DIT'da içermektedir. Vakuoller apikal kenardan, hücrenin tabanına yani bazo-lateral membrana doğru göçerler. Vakuolün içinde tiroid hormonundan zengin kolloid, lizozomal enzimler, özellikle endopeptidazlarla (katepsin, D, B, L ve H) parçalanır. Tiroid hormonları serbest hale geçer; membranının bazo-lateral kenarından, özel kanllarda intersisyel sıvıya atılır, oradan da kana geçerler. Bu arada yine bu yolla küçük bir miktar kolloidde içindeki MIT ve DIT ile birlikte dolaşıma geçebilir. MIT ve DIT'ın büyük bölümü ise vakuol içinde dehalogenazlarla parçalanırlar. Buradan açığa çıkan iyod tekrar hormon sentezinde kullanılır. Parçalanan tiroglobulinden açığa çıkan aminoasitlerden ise tekrar globülin sentezinde yararlanılır (14,15).

TSH'nın tiroid hormon salgı ve sentezini uyardığı ifade edilmişti. TSH uyarısı sonrası hücrenin iyod tutma oranı artar, TG ve sentezindeki tüm enzimler artar. Ayrıca TPO'nun apikal membrana göçünü de süratlendirmektedir. TSH ayrıca tiroiddeki, doğrudan hormon sentez ve salgısıyla ilgisi olmayan birçok enzim aktivitesini, sitokinleri de arttırmaktadır: MAO (monoaminooksidaz), NADPH, sitokrom-C, TPO gibi (13,16). Genelde tüm hücrelerde hücre membranı reseptörlerle doludur. Tiroid membranında da birçok hormon ve moleküle ilişkin reseptörler bulunmaktadır: TSH-R, insülin-R, IGF-1R (insülin like growth factor reseptör),

EGF-R(epidermal growth factor receptor), hGH-R (human growth hormon receptor) gibi.

TSH-R, iki yolla sinyal oluşturur: Gs ve Gq aktivasyonu. Gs daha geniş etki yelpazesine sahiptir. Gs aktivasyonu sonrası bir membran enzimal proteini olan adenilat siklaz aktive olur. Aktif adenilat siklaz AMP'yi cAMP şekline dđnüřtürür. cAMP; protein kinaz-A'yı aktive ederek çekirdek ve sitoplazmada tiroid hormonuna ilişkin işlevleri gerçekteştirir. Ancak cAMP'nin hücrede diğer bazı sitoplazmik kinazları da aktive ettiği bilinmektedir. PKA ve cAMP çekirdekte DNA'ya bağlanarak, DNA transkripsiyonunda etken olurlar. Birçok protein transkripsiyonunda genelde enhancer (arttırıcı) olarak etki gösterirler. TPO, NIS ve TG bunlar arasında sayılabilir. NIS aktivasyonu ile iyod alımı artar, TPO aktivasyonu ile iyod organifikasyonu, MIT, DIT , T4 ve T3 oluşumunu arttırırlar (13).

2.1.4. HORMON SENTEZİNDEKİ ENZİMLER VE MOLEKÜLLER

NIS

Na/I simporter, bazolateral membranda yer alır. Altmış dokuz kDa ağırlığında, 643 aminoasit içerir. Tiroid hücrelerinde, kromozom 19'da sentezi kontrol edilir: TTF-1, NTF-1 ve pax-8 sentezinde görevli transkripsiyon faktörleridir. İyodu intersiyel sıvıdan hücre içine taşır. İntersiyel sıvıda iyod konsantrasyonunu plazmadaki kadar yaklaşık 4-6 µgr/ml, tiroid glandındaki iyot miktarı ise yaklaşık 5000 µgr'dir. Görüldüğü gibi iyot, düşük kontsantrasyonlu bir ortamdan 40-50 misli daha yüksek konsantrasyonlu bir ortama taşınmaktadır. Bu enerji kullanılarak gerçekteştirilen bir olaydır. NIS ancak iyod taşıma da çok spesifik değildir. Benzer anyonları da taşıyabilir. Bu bakımdan iyodla onlar arasında NIS'la taşınma bağlamında yarış olur; ancak genelde ilk tercih sırası genelde iyodtadır. Diğerleri ancak fazla miktarlarda bulunduğunda iyodla yarışabilecek ağırlık kazanır ve iyod tutulmasını bloke ederler: bu bağlamda bunlar fazla alındıklarında guatra sebep olabilirler (17,18).

TİROGLOBULIN

Tiroglobulin tiroid hücresinde sentez edilerek, lümene ekstrete edilen ve kolloid içinde yer alan, 660 kDa ağırlıkta, 5496 aminoasit içeren çok büyük bir moleküldür.

Glukoproteindir, %10 karbonhidrat içerir. Genelde iki 330 kDa molekülünün kombinasyonu ile oluşan bir ikili, yani bir homodimer şeklinde bulunur. Daha az olarak tek, yani monomer veya yine çok az miktarda dörtlü yani tetramer olarak bulunur. Sentezi 8.kromozomun uzun kolunca kontrol edilir. TTF-1, TTF-2 ve Pax-8 sentezde bulunmaları koşul olan transkripsiyon faktörleridir. Sentezde TSH arttırıcı olarak rol oynar; ancak TSH olmadan da TG sentezi olabilmektedir. İnsülin ve IGF-1 de TG transkripsiyonunda etkendir. Katlanabilme özelliği olan bir proteindir. Bu özellik, hormon sentezinde önemlidir. Bu sayede DIT ile DIT veya MIT karşılıklı gelebilmekte kombine olabilmekte, T3 ve T4 meydana gelebilmektedir. Sentez edildikten sonra folikül lümeni içine, koloide sevk edilir. Kolloid içinde 800mg/dl gibi büyük konsantrasyonda bulunur (19,20). Foliküllerdeki tiroglobulinin çok artması yani hiperkonsantrasyonu TG, TTF-1, TTF-2 ve Pax-8 transkripsiyonunu inhibe eder. Bu yolla yeni TG transkripsiyonu yanı sıra NIS, TPO ve TSH-R sentezinin de baskılanmış olmasıdır. Tiroglobulin molekülü iyod bağlanabilen 66 kadar tirozil kökü içerir. Bunlar plazma iyod konsantrasyonu bağlamında iyodine olurlar, iyod konsantrasyonu arttıkça tiroglobulin iyodinasyonu da artar. Ancak genel koşullarda bu tirozillerin iyodinasyon oranı %20 civarındadır. Bunların 3/4'de MIT ve DIT yapısı içindedir. Bu bağlamda temelde TG organizmanın önemli bir iyod deposudur. TG yüksek oranda iyodunasyonun NIS fonksiyon ve sentezini bloke ederek iyod alımını azalttığı gösterilmiştir. Bu Wolf-Chaicoff etkisini açıklayan patogenetik mekanizmalardan birisidir; bu etki yüksek miktarda iyod verilen kişilerde 8-10 gün süreli tiroid fonksiyonunun engellenmesidir. Bu süreden sonra yüksek iyod konsantrasyonuna rağmen tiroid fonksiyonu tekrar eski hızına ulaşır. İyodinasyon ve hormon sentezinde tüm tiroziller aynı derecede öneme sahip değildir; öncelikli olanlar vardır. Amino terminal ucunda 5, 1291, 2554, 2568 ve 2747 bulunan noktalar önceliklidir (21). Bir TG molekülünde 5 adet MIT, 4,5 adet DIT, 2,5 adet T4 ve 0,7 adet T3 vardır. TG, tiroid glandına özgün bir proteindir (17). Kanda TG saptanmışsa, tiroid dokusu o kişide vardır anlamındadır. Dokuda TG boyası pozitifse o dokunun tiroid ilişkin yönleri vardır; bu doku, ektopik tiroid dokusu veya tiroid kanser metastazıdır. Diğer taraftan tiroid glandı otoimmün patolojilerin ağırlıklı olduğu bir organdır. Tiroid mezenkiminde diğer organlara oranla bolca lenfomonositer hücre varlığı otoimmün olayı kolaylaştırıcı bir faktör

olarak düşünülebilir. Diğer taraftan çok büyük bir molekül olan TG'nin bir bölümü, diğer organ proteinlerinin bazı bölümleriyle motifsel olarak ileri derecede benzerlik göstermektedir (20). Bu yolla da antijenik özellik gösterebilmesi veya çapraz-antikor reaksiyonlarına sebep olması söz konusudur. Örneğin göz adale ve göz fibroblast proteinleriyle benzerlik göstermesi, TG'nin o bölgesine karşı oluşan antikorların dolaşıma katılarak, göz arkasındaki adale ve fibroblastlarla reaksiyona girmesi, oftalmopatiye öngörülen patofizyolojilerden birisidir. Otoimmün tiroid patolojilerinde miyastenia gravesin sık görülmesi, TG molekülünün asetilkolinesterazla ortak motifler içermesiyle açıklanmaya çalışılmaktadır.

TİROİD PEROKSİDAZ

103 kDa ağırlığında, 933 aminoasit içeren, ağırlıklı olarak tirostitin apikal membranında yer alan bir glukoproteindir. Yüzde on mannoz ağırlıklı karbonhidrattır. Ayrıca tiroid mikrozomlarında da bulunmaktadır. Amino terminali lümenine uzanır ve disülfid bağıyla şekillenen bir kulp yapar; bu kulbun enzimatik aktivitede önemli olduğu gösterilmiştir. Karboksi terminali ise intraselülerdir. Kromozom 2 tarafından sentezi kontrol edilir. TTF-1, TTF-2 ve Pax-8 transkripsiyon faktörleri sentezde önemlidir. Sentezi TSH tarafından uyarılır: promotorda CRE(cAMP response element)'ye cAMP bağlanması, TSH'nın etkisine aracılık eder, sentezi süratlendirir. TPO'lar, laktoperoksidaz, miyeloperoksidaz, tükürük bezi peroksidazı, eozinofil peroksidaz veya diğer pek çok peroksidaz gibi, prostetik hem grubunda doğal bir oksidan olan Fe^{+3} içerirler. Ancak bu enzim peroksidazlardaki hem grubu, hemoglobin ve diğer hemoproteinlerden farklıdır (22). TPO'nun 3 tipi ayırt edilmiştir, TPO-1, TPO-2 ve TPO-3. TPO-3 ile ilgili ayrıntılı bilgi yoktur. TPO-2 normal tiroidde bulunur. Daha küçük moleküldür ve daha düşük enzimik aktivitededir. TPO-1 büyük çoğunlukta bulunur ve tam enzimik aktivite gösterir. Daha büyük moleküldür. TPO bazı bölümleri EGF ve LDL-R ile, bazı bölümleri ise sitokrom-oksidad ile tam bir benzerlik göstermektedir. Bu bağlamda bir mozaik patern gibi görülmektedir. Yani bu bölümler modüler üniteler yaparak aynen veya küçük değişikliklerle birçok protein yapısında organizma tarafından kullanılmıştır.

HİDROJEN PEROKSİT

TPO ile birlikte oksidan bir enzimdir. Bu iki oksidanın tiroidde birlikteliği önemlidir. Bu ikilinin, tiroid glandında iyod organifikasyonunda birbirlerini

tamamladığı, güçlü bir oksidan ortam yarattığı düşünülmektedir. TSH, cAMP sinyal yolunun H_2O_2 oluşumuna etkisi olmadığı gösterilmiştir. TSH, Gq ve fosfotidil inositol sinyal yoluyla artan Ca^{++} 'un H_2O_2 oluşumunu potansiyelize ettiği gösterilmiştir. Diğer taraftan da yüksek iyod konsantrasyonunun ve TG'nin iyodla aşırı saturasyonunun H_2O_2 oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Düşük iyod konsantrasyonunun da H_2O_2 oluşumunu stimüle ettiği gösterilmiştir. TG'nin iyodla saturasyonu ile H_2O_2 sentezi arasında negatif geribildirim ilişkisi vardır. H_2O_2 sentezinde iki yol düşünülmektedir. Birincisi: NADPH'in $NADP^+$ 'ye dönüşümü ile O_2 'nin, süperoksid dismutaz varlığında, 2 H_2O 'ya ilavesi ile 2 adet H_2O_2 oluşmasıdır. İkincisi: Ca^{++} varlığında flavoproteinlerin O_2 'yi H_2O 'ya yapıştırmasıyla H_2O_2 oluşumudur. Oluşan H_2O_2 ve TPO birlikte TG çatısı içinde tiroksin sentezini katalize ederler (14,22)

TSH RESEPTÖRÜ

TSH reseptörleri ağırlıklı olarak tirostitin bazolateral membranında bulunur. Bir hücre membranı reseptörüdür. Tirostitin membranında insülin-R, GH-R, IGF-R, EGF-R, FGF-R, RET-R gibi birçok reseptör bulunur. TSH-R g-protein reseptör familyasındandır. 100 kDa ağırlığında, 744 aminoasit içerir. Sentezi 14.kromozom tarafından kontrol edilir. Reseptör, intraselüler, transmembran ve ekstraselüler bölümlerden oluşur. Ekstraselüler bölüm aminoterminal, intraselüler bölüm ise karboksiterminal ucunda yer alır. TSH-R endoplazmik retikulumda sentez edildikten sonra disülfid bağlarıyla bağlanmış 3 parça halinde mature olur; A-subunit, B-subunit ve geri kalanda C-bölgesini oluşturur. A-subunit ekstraselüler bölüm, B-subunit serpentin bölgesi ve G-protein etkileşim kısmından oluşur, bunların dışında kalan bölümler ise C-bölgesini oluşturur (23,24).

Reseptörün ekstraselüler bölümünde, diğer glukoprotein reseptörleriyle %30-40 civarında benzerlik vardır. Bu nedenle de TSH ve diğer glukoprotein hormonların karşıt bağlanma oranları oldukça yüksektir. Reseptörler bazı bölümlerini değiştirerek farklı hücrelerde farklı görevler elde etmektedir. Örneğin LH reseptörünün ekstraselüler bölümü çıkarılıp TSH-R'nin ekstraselüler bölümü takıldığında TSH-R gibi davranacaktır. TSH reseptörüne karşı oluşan antikordarda, N-terminal uca yakınlık stimülatif etki, membrana yakın bölümlerine karşı oluşmuş antikordalar ise blokan etki gösterirler (24,25,30).

Transmembran bölüm 7 segmentten oluşur; segmentler 3 intraselüler, 3 ekstraselüler ilimikle bağlanmıştır. Bu ilmiğin tümüne serpentin denir ve serpentin bölümü diğer hormon reseptörleriyle (LH, FSH, CG) %70'e yakın benzerlik göstermektedir (23,24).

TSH reseptörleri, tiroid dışında birçok dokuda da gösterilmiştir: göz arkası ve derinin bazı bölgelerindeki fibroblastlar, yağ dokusu, özellikle kahverengi yağ dokusu, lenfoplazmositer hücreler gibi. Ancak bu dokulardaki reseptör bulunmasının işlevi çok açık değildir.

DEİYODİNAZLAR

Esas hormon T3'tür. Gerekseim arttığında T4'den T3'e dönüşüm gerçekleşir. Hücrede membrana bitişik şekilde submembranöz bölümde yer alırlar. 3 tip deiyodinaz vardır; D1, D2, D3. O andaki gerekseime göre gerekli deiyodinaz devreye girer (27).

Tip I Deiyodinaz (D1), karaciğer, böbrek, tiroid, hipofizde beyaz yağ dokusunda, adelelerde ve diğer birçok dokuda bulunur. Ağırlıklı olarak karaciğerde bulunur. Uzamış açlık ve ağır stres durumlarında ise D1 aktivitesi azalır. Propiltiourasil D1 etkisini bloke etmektedir (27,28).

Tip II Deiyodinaz, hipofizde, beyinde, ikinci derecede de kalp, spinal kord, düz ve iskelet adelesi ve plasentada bulunmaktadır. Normal tiroidde miktarı D1'e göre az, ancak özellikle Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatrda ise miktarı önemli ölçüde artmaktadır. Etkisi T4'den T3 oluşturmaktır ancak bir diğer etkisi de rT3'den T2 dönüşümü ile rT3 miktarını azaltmasıdır (17,27).

Tip III Deiyodinaz, T4'ten rT3 oluşumunu kuvvetle gerçekleştirir. rT3'ün yarılanma süresinin kısa ve metabolizmasının hızlı olması nedeniyle bu yol sürekli çalışır ve T4 tüketimi artarak T3 oluşumunu dolaylı olarak kısıtlamış olur. Diğer taraftan mevcut T3'ü de T2'ye çevirerek metabolize eder ve total T3'ün azalmasına yol açar. Böylece D3, organizmayı aşırı tiroid hormon etkisinden korur. Ancak bu işlevde organasal farklılık gözlenmektedir. Kritik organlarda ekspresyonu belirginleşmektedir. Bazı doku hasarlarında D3 varlığı artarak adeta o organı korumaya almaktadır. Örneğin akut hastalıklarda, malnutrisyonda, kalp yetmezliğinde D3'ün artması, tiroid hormon hasarından koruma olarak algılanabilir. Özellikle fetusun aşırı tiroid hormon etkisinden korunmada D3'ün önemi büyüktür.

Anneden plasentaya geçen T4 miktarı oldukça fazladır. Ancak az da olsa küçük miktar tiroid hormon varlığı fetüs için son derece önemlidir. Plasenta bu küçük tiroid hormonun fetüs tarafına geçmesine müsaade eder; geriye kalan büyük miktardaki T4 ise içerdiği fazla miktardaki D3 ile rT3'e çevirerek etkisizleştirir (17,27,28).

D1, D2 ve D3, T4'ü etkileyerek, T3, rT3 ve onların da iyodunu alarak T2'leri oluşturur. T2 de iyodunu kaybederek T1 ve sonra T0 yani tironine dönüşür. Ancak tiroid hormonlarının metabolize olma yolu sadece deiyodinasyon değildir. Metabolizma süreçlerinin %80'ini bu yolla gerçekleştirir. Deaminasyon, dekarboksilasyon, sulfasyon ve glukorinasyon gibi metabolize olma yolları da söz konusudur.

2.1.5. Tiroid Bezinde Otoregülasyon

Tiroid hormonlarının sentez ve salgısında temel düzenleyici hormon TSH'dır. Bunun yanında tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde tiroid içi mekanizmalar (otoregülasyon) da önemli rol oynar. Tiroid içi organik iyot miktarı ile iyodun tiroide transportu arasında tersine bir ilişki vardır. Tiroiddeki organik iyot miktarı artan iyot alımına bifazik cevap verir; başlangıçta artar, daha sonra azalır. İyot alımının artmasıyla organik iyot miktarındaki azalma Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinir ve tiroid içinde yeterli inorganik iyot birikimine bağlıdır. Sentezin baskılanması, bezin iyot etkisinden kaçışı gibi düşünülebilir. Tiroid bezindeki iyot miktarı TSH'a karşı duyarlılığı da düzenler. İyot azlığında bezin TSH'a karşı duyarlılığı yüksektir. Bu şartlarda TSH tiroid bezinde morfolojik değişimler yaparak bezin gelişmesini ve büyümesini sağlar. Farmokolojik dozlarda iyot kullanılmasının en önemli klinik etkisi hormon salgılanmasını azaltmasıdır. İyodun bu etkisinden ciddi tirotoksikozun tedavisinde faydalanılmaktadır (9).

2.1.6. TSH Salgısını Düzenleyici Etkiler

TSH salgısının düzenlenmesi TRH, somatostatin, tiroid hormonları, katekolaminler ve dopamin tarafından sağlanmaktadır. Hipotalamik hormonlardan TRH uyarıcı, somatostatin baskılayıcı özellikleriyle TSH salgısını dengelerler.

Tiroid bezini innerve eden servikal sempatik trunkus, iyot metabolizmasını doğrudan etkileyerek hormon yapımını değiştirebilir. Katekolaminler adenilat siklazı aktive ederek TSH'nın etkisini kolaylaştırırlar. Serotonin tiroid hormonlarının

sentezinde stimulan etki oluşturur. Tiroid bezinde belki bu nedenle, serotonin içeren mast hücreleri sayıca çok fazladır. Katekolaminlerin TSH salgısı üzerindeki etkisi norepinefrin (NE) için uyarıcı, dopamin için ise baskılayıcı yönde bulunmuştur (1).

TRH uyarısıyla artan TSH salgısı hipofiz bezinde dopamin konsantrasyonu yükseldikçe azalır. Benzer şekilde TSH uyarısıyla artan tiroid hormonları (özellikle T₃) negatif geri bildirim kuralıyla TSH salgısını baskılar. Bu noktada ilginç olan hipofiz dolaşımında bulunan dopamininde T₃ hormonuyla kontrol edilmesidir. Son yıllarda yapılan araştırmalardan TSH salgısının lokal olarak dopaminin kontrolü altında olduğu sonucu çıkarılabilir. Ancak sentez ve salgısının temel inhibitörü T₃ hormonudur. Tiroid hormonları TSH'nın kontrolü altındadır. Tiroid hormonları kanda yükseldikçe TSH salgısı baskılanır ve hormonun aşırı salgılanması engellenir. Hipofiz bezinde aktif 5' deiyodinaz enzimi, hipofiz dolaşımındaki T₄ hormonunu T₃'e çevirmektedir. Hipofizer dolaşımda T₃ konsantrasyonu yükseldikçe TSH salgısı baskılanmaktadır. Bu görüşe göre, TSH baskılanmasından birinci derecede sorumlu hormon T₃'dür.

Özetle, TSH salgısının baskılanmasında üç önemli nokta vardır;

- Tiroid bezinden salgılanan T₄ miktarı
- Periferde T₄'den oluşan T₃ miktarı
- Hipofizde T₄' ün T₃'e dönüşüm hızı

Her ne kadar TSH tiroid bezinin gelişimi ve işlevini etkileyen başlıca hormon ise de tiroid bezinde farklı gelişme faktörleri de tiroid sentezini etkilemektedir. Bunlar arasında IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü 1), EGF (epidermal büyüme faktörü), TGF-beta (transforme edici büyüme faktörü), endotelinler ve sitokinler bulunmaktadır. Örneğin akromegalide yükselmiş olan IGF-1'in guatr oluşumunda rolü vardır (1).

2.1.7. İyot Metabolizması

Normal sağlıklı bir insanın günlük iyot ihtiyacı ortalama 110-150 µ/gün'dür. İyot barsaklardan emildikten sonra tiroid ve böbrekler yoluyla temizlenir. Tiroid bezinde bulunan iyot miktarı tüm vücut iyodunun %90 (8000 mg)'ıdır. Organik yapıya katılmayan iyot kana geri verilir. Ekstrasellüler sıvıda bulunan iyot 250 mg, plazmadaki iyot ise 1-1,5 mg/dl'dir. İyot dengesi idrardaki konsantrasyonla

izlenebilir. Böbrekten atılım yaklaşık 500 mg/gün olmalıdır. Günlük atılım 1000 mg'dan fazla olduğunda, iyot fazlalığından söz edilebilir. Diyetle alınan iyot miktarı günde 60 mg'dan daha az olursa guatr oluşumu kaçınılmazdır (29,30,31).

2.2. TİROİD HASTALIKLARINDA LABORATUVAR

2.2. 1. Laboratuvar Testleri

Total T₃ (T₃), Total T₄ (T₄), Serbest T₃ (fT₃), Serbest T₄ (fT₄) ve TSH serumda ölçülebilen tiroid hormonlarıdır. Serbest formlar, tiroid fonksiyonunu yansıtan kandaki hormon fraksiyonudur. Bunların ölçümü doğrudan tiroid fonksiyonunu yansıtabilecektir. TBG-ilaç etkileşimi T₃ ve T₄ değerlerinde değişiklik yapabilecekken, fT₃ ve fT₄ değerleri etkilenmeyecektir (33).

TSH ise bize negatif feedback etki ile tiroid fonksiyonunu yansıtabilecektir. Yani TSH normalden düşük ise fT₃ ve fT₄ yüksek olacak; TSH normalden yüksekse fT₃ ve fT₄ normalden düşük olacaktır. Ancak TSH ölçümünün ultrasensitif, yani 3. jenerasyon TSH olması gerekir. Son zamanlardaki hemen bütün ticari kitler bu özelliği taşımaktadır. TSH ile tiroid hormonları arasındaki bu negatif ilişki bazı durumlarda bozulur. fT₃ ve fT₄ düşük olduğu halde TSH'nın artmaması, santral hipotiroidide (hipofizer ve hipotalamik hipotiroidi) görülürken; fT₃ ve fT₄ artmış olmasına rağmen TSH'nın yüksekliği hipofiz TSH-adenomları ve tiroid hormonuna rezistans durumunda görülür. Birincisinde hastada hipertiroidi vardır, ikincisinde ise kişi ötiroid veya hafif hipotiroiddir. fT₃ ve fT₄'ün normal, ancak TSH'nin patolojik düzeyde olduğu diğer iki durumda subklinik tirotoksikoz ve subklinik primer hipotiroididir. Subklinik tirotoksikoz, tirotoksikozun en hafif şeklidir. TSH normalin alt sınırından düşük, fT₃ ve fT₄ serum düzeyleri normaldir. fT₃ ve fT₄ normal TSH ılımlı olarak normalin üst sınırını aşmış ise bu durum subklinik hipotiroididir. Primer hipotiroidinin en hafif şeklidir (33,34).

Tiroid glandı, otoimmün hastalıkların sık görüldüğü organlardan birisidir. Bu nedenle tiroid otoantikörleri ayırıcı tanıda çok önemlidir. Anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) kabaca antimikrozomal antikorla aynı anlamı taşır. Yüksekliğinde tiroisitlerin patolojik apoptozunda yol göstericidir. Otoimmün hücre yıkılmasında önemlidir. Başta Hashimoto hastalığı olmak üzere, Graves hastalığı, sessiz tiroidit ve postpartum tiroiditte kandaki düzeyi artırır. Anti-tiroglobulin (Anti-TG) antikor ise daha nonspesifiktir. Otoimmün tiroid hastalıklarında artar, ancak diğer tiroid

patolojilerinde de nonspesifik olarak daha düşük titrelerde (kolloid guatr, De Quervain hastalığı) yükselebilir. TSH-reseptor-Ab (TRAb), stimulan ve blokan özellikte olabilir. İkinci jenerasyon stimulan TRAb'lar doğrudan ölçülebilmektedirler. TRAb'ın Graves'deki yükselme oranı %90'nın üzerindedir. Kanda T3 ve T4'e karşı dolaşan antikolar da oluşabilmektedir. Ancak bunların rutin ölçümü yapılmamaktadır (34,35).

TG'nin periyodik ölçümleri, differansiye tiroid kanserlerinde, hastalık veya metastaz takibinde marker olarak kullanılmaktadır (34,36).

SERBEST T3(ft3)

T3'ün hücelere girebilmesi için serbest halde olması gerekmektedir. Tiroid fonksiyonunu göstermesi bakımından total T3'e oranla daha fonksiyonel ve önemlidir. Dolaşan T3'ün %0.1–0.2'si kanda proteinlere bağlanmadan yani serbest olarak dolaşır ve hücelere girebilir. Serbest bölüm kanda tiroid hormonlarını bağlayan protein değişimlerinden daha az etkilenir.

ft3, tirotoksikozlarda yükselir. Tirotoksikozun sebebi hipertiroidi ise ft3, ft4'e göre daha belirgin ve erken yükselir, buna karşın hücre yıkımında ise ft4'den daha az yükselir. Hipotiroidilerde ft3 düşer. Ancak hafif hipotiroidilerde veya ötiroid kişide hipotiroidi gelişirken başlangıçta kompanzasyon olarak yükselebilir. T4 daha aşağı düştüğünde ft3 de bir süre sonra düşmeye başlayacaktır (37,38).

SERBEST T4 (ft4)

T4'ün %0.02'si proteinlere bağlanmadan kanda dolaşır. Bu, hücelere giren ve etkin olan esas hormon fraksiyonunu yansıttığı için tiroid fonksiyonunu belirlemede önemlidir. ft4 tirotoksikozlarda artar; hipotiroidilerde azalır.

Yüksekliği hipertiroidlerde hastalığın şiddeti ile paraleldir. Yani ağır hipertiroidilerde ft4 çok yüksek olur; klinik muayne ile de hastalığın ağırlığına ilişkin semptomlar saptanır. Tiroiditler gibi hücre yıkımı ağırlıklı tirotoksikozlarda ise ft4 düzeyi tirotoksikozun şiddetiyle paralel değildir. Bu olgularda klinik ile laboratuvar arasında çelişki olur.

Kanda TBG düzeyindeki ani değişiklikler veya T4'ün TBG'ye bağlanmasını etkileyen durumlarda ft4'de 1-3 hafta kadar sürebilen geçici artma ve azalmalara sebep olabilecektir (33,37,38).

ft4 düşüklüğü hipotiroidiyi düşündürecektir. Bu düşüklüğün derecesi ile hipotiroidinin derecesi arasında paralellik vardır.

TOTAL T3(T3)

Serbest ve proteine bağlı her iki T3 fraksiyonunun toplamıdır. Hipertiroidide kan düzeyi artar. Tiroidite bağlı tirotoksikozda T4'e göre daha az artarken, hipertiroidi durumlarında T4'den daha belirgin olarak artmaktadır.

Hipotiroidilerde T3 düşer. Ancak hafif hipotiroidilerde başlangıçta aksine bir yükselme olabilir, hatta tirotoksik düzeye yükselebilir; klinik tamda yanılığlara neden olabilir. Bu olgularda hipotiroidi ilerleyince T3 hipotiroidik alana düşecektir.

TBG değişiminden etkilenir. Östrodiol, doğum kontrol ilaçları ve gebelikte yalancı yüksek, kortizon, testesteron kullanımında ise yalancı düşük değerler görülecektir (37,38).

TOTAL T4 (T4)

Serbest ve proteine bağlı her iki T4 fraksiyonunun toplamıdır. TBG değişiminden etkilenir. Östrodiol, doğum kontrol ilaçları ve gebelikte yalancı yüksek, kortizon, testesteron kullanımında ise yalancı düşük değerler görülecektir. ft4 bu değişimlerden etkilenmediği tercihen ft4 tetkiki kullanılmaktadır (39).

TİROİD STİMULAN HORMON (TSH)

TSH, herhangi bir tiroid patolojisi düşünüldüğünde çoğu kez ilk istenilecek tetkiktir, bu kural dışında santral hipotiroidiler, TSH adenomalar ve tiroid hormon cevapsızlık sendromları yer alır.

Ultrasensitif TSH (3.jenerasyon) 0,001 gibi en düşük değerleri gösterebilecek kadar hassastır. En hafif tirotoksikozlarda dahi TSH baskılanır. Primer hipotiroidide ise en hafif düzeyde bile TSH yükselir. Yaşlılıkta düşer, gebeliğin ilk trimesterinde baskılanır (33,38).

ANTI-TPO

Hücre harabiyetine sebep olan sitotoksik antikorlardır. Toplumda normal kişilerin %10 kadarında düşük titrelerde pozitifdir. Yüksek pozitif değerler Hashimoto hastalığında %95, Graves hastalığında %85 oranında bulunur. Yaşam boyu yükseklik kalıcıdır. Buna karşın painless ve postpartum tiroiditte geçici yükselmeler olur. Negatif olmaları otoimmün tiroid patolojisini reddettirmez. Genç yaşta Hashimoto hastalarında hastalığa rağmen antikor negatifliği genelde sıktır.

Buna karşın yüksek titrede değerler, otoimmün hastalığın varlığını doğrulayacaktır (38,40).

ANTI-TG

Tiroglobuline karşı oluşan antikorlardır. Anti-TPO'ya göre daha non-spesifik olup, daha sık yükselirler. TG molekülünün büyüklüğü ve değişkenliği göz önüne alındığında, daha sık yükselmeler doğaldır. Geçici yükselmeler de daha sık görülür. Hashimoto hastalığı ve postpartum tiroidit olgularının %90'ında, Graves hastaları ve painless tiroiditte %65'inde anti-TG yüksek titrede pozitifdir (41).

TSH RESEPTÖR ANTİKORU

TSH reseptörünün membran dışı bölümündeki aminoasit dizinlerine karşı oluşmuş antikorlardır. Graves hastalığının %80-95'inde pozitifdir. Negatif olması tanıyı reddetmez, klinikle uyumlu hastalarda pozitif olması tanıyı doğrulayacaktır. Bir diğer kullanımı da Graves hastalığının remisyona girip girmediğinin belirlenmesidir. Başlangıçta yüksek olan değerlerin tedavi esnasında düşmesi hastalığın remisyona girdiğinin, antitiroid tedavinin kesilebileceğinin göstergesidir. Diğer taraftan yeterince antitiroid tedavi (1,5 yıl) kullanımından sonra düzeyi hala yüksekse, bunun anlamı ilacı kestiğimizde büyük olasılıkla hipertiroidinin tekrarlayacağıdır (42,43).

2.2.2. Görüntüsel Yöntemler

Ultrasonografi (USG) görüntülemesi, tiroid patolojilerinde doppler USG olarak uygulanmalıdır. USG ile tiroid gelişme kusuru, ektopike tiroid dokusu, tiroid ölçüleri ve volümü, tiroid morfolojisi (hipoekoik, izoekoik, hiperekoik tiroid), nodül tanısı, nodüller guatlarda nodüllerin sayı, çap ve ekojeniteleri, vaskülarite özellikleri (avasküler, internal vasküler, periferik vasküler), çevre halosu özellikleri (halolu, halosuz, halosu düzenli, düzensiz) saptanabilir. Ultrasonografiyle nodül çapı "mm" düzeyinde ölçülebilir. Periyodik kontroller ile nodülün büyüyüp büyümediği kontrol edilir (44). İnce iğne aspirasyon biyopsilerinin (İİAB), USG eşliğinde yapılması başarı oranını artırmaktadır. Yaygın hipoejojenite ve/veya heterojen eko dağılımı genelde tiroiditleri düşündürmektedir (34,45).

Manyetik rezonans (MR) ve Bilgisayarlı tomografi (BT) intratorasik guatlarda, intratorasik büyümenin değerlendirilmesinde, daha geniş şekilde de tiroid

kanserlerinde lokal yayılmanın belirlenmesinde ve metastaz araştırılmasında kullanılır.

Sintigrafik yöntemler, tiroid uptake ölçümü ve görüntü amacıyla uygulanırlar. Uptake doğrudan iyot-131 (I^{131}) verilerek yapılabileceği gibi, tiroid sintigrafisi uygulamasında gamma-kamera ile de rölatif uptake olarak saptanabilir.

Uptake ölçümü tirotoksikozların ayırıcı tanısında ve hipertiroïdi radyoiyot tedavi dozu hesaplamasında önemlidir. Teknesyum 99 (Tec^{99m})'lu tiroid sintigrafisi en sık uygulanan sintigrafik yöntemdir. Sintigrafi amacıyla I^{131} de kullanılabilir. Tiroid sintigrafisinin başarılı ve kaliteli olabilmesi için iyot içeren ilaçların 1-2 ay önceden, L-Tiroksin kullanmakta ise 4 hafta önce kesilmesi gereklidir. Tiroidin büyüklüğü, aktivite dağılım özelliği (diffüz heterojen) ve 10-15 mm'den büyük nodüllerin fonksiyonu (hiperaktif, normoaktif, hipoaktif) ölçülebilir. 10 mm'den küçük nodüller genelde sintigrafik olarak görüntülenemez. I^{131} tüm vücut tarama, differansiye tiroid kanserlerinde metastaz araştırılmasında uygulanmaktadır. Dimerkapto süksinik asit (DMSA), thalium-201, kemik sintigrafisi, tec-tüm vücut sintigrafisi ve tec-Metoksi izobütül izonitrit (MIBI) yine kanserlerde kullanılmaktadır (46).

Tiroid biyopsisi, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve true-cut koparma biyopsisi olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. True-cut, 7-8 cm'lik ince true-cut iğneleri ile yapılır ve deneyim gerektirir. Büyük tiroidlerde bez eksenine paralel yönde uygulanır ve histopatolojik materyal vermesi bakımından önemlidir. Ancak günümüzde pek uygulanmamaktadır. Buna karşın İİAB nodül değerlendirmesinde bazende diffüz tiroid büyümesinde (tiroiditler) yaygın olarak kullanılmaktadır. 22-g iğne ve 10 ml injektörle yapılır. USG eşliğinde yapılması başarı oranını artıracaktır. 8-10 mm'den küçük nodüllerde, USG eşliğinde bile uygulamak güçtür. Aspirasyon esnasında nodül dışına kaçarak nodül dışından örnek alma olasılığı yüksektir, kanser taramasında yalancı negatiflik olasıdır. Diğer taraftan multinodüler guatlarda da, çok sayıda nodül varsa tüm nodüllerden alınamayacağı için tanı oranı düşecektir. Aspirasyon materyalinin sitolojik değerlendirilmesi deneyimli bir sitolog tarafından yapılmalıdır. Başarılı sitolojik değerlendirme yapılabilmesi için her birinde 15-20 tiroisit içeren en az 6 küme olmalıdır. Yayınlarda yetersiz materyal %7-25 arasında bildirilmiştir. Bu durumda 3-4 hafta sonra yeniden biyopsi yapılır. %10-25 oranında

şüpheli veya selüler sitoloji bildirilmiştir. Bunların %35- 60'ında cerrahi sonucu tümör (foliküler adenom veya kanser) olduğu belirlenmiştir. Yalancı negatiflik %10-15, yalancı pozitiflik ise % 2-10 olarak bildirilmiştir (34,45).

2.3. HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidizm metabolik olayların genel bir yavaşlamasıyla sonuçlanan tiroid hormonlarının noksanlığından kaynaklanan klinik bir sendromdur. Bebeklerde ve çocuklarda hipotiroidizm büyüme ve gelişmede belirgin yavaşlamaya yol açarak mental geriliği içeren ciddi ve kalıcı olaylarla sonuçlanır. Erişkinlerdeki hipotiroidizm organizmadaki olayların genel bir yavaşlığına sebep olmasının yanısıra, hücreler arası mesafelerde özellikle deri ve kanda glikozaminoglikan birikimi ile karakterizedir. Bu klinik tablo miksödem olarak isimlendirilir. Erişkinlerde hipotiroidizmin belirti ve bulguları tedavi ile çok büyük oranda geri döner (47).

PREVELANS

Dünyanın birçok yerinde doğumsal hipotiroidizm 3500-4000 doğumda bir civarındadır (48). Birleşik Amerika'da edinsel hipotiroidizm toplumun %0.8-1 kadarında görülür (49).

Hipotiroidizmin çeşitli sebeplerinin sıklığı diyetteki iyod ve guatrojen alımı gibi coğrafik ve çevresel faktörlere, toplumun kalıtsal özelliklerine ve yaş dağılımına dayanarak değişkenlik gösterir. Hashimoto tiroiditi hipotiroidizmin en sık sebebidir. Genç yaşlarda Hashimoto tiroiditi guatrla birlitlik gösterebilirken, daha ileri yaşlarda tiroid bezi immunulojik olaylarla total olarak tahrip olabilir ve hastalık için tek ipucu anti-peroksidaz (anti-TPO) antikorlarının ısrarlı olarak pozitif olmasıdır. Benzer şekilde Graves hastalığının son döneminde de hipotiroidizm gelişebilir (50). Radyoaktif iyod verilmesi veya subtotal tiroidektomi gibi tahripkar tedavi bu olayı hızlandırır. Otoimmun hastalığın etkilediği tiroid bezi aşırı iyod alımı (iyod içeren öksürük preperasyonları, amiodaron gibi) veya iyod içeren radyokontrast ajanların uygulanmasına özellikle duyarlıdırlar. Böyle vakalarda iyodun büyük miktarları tiroid hormon sentezini bloke ederek hipotiroidizm oluşturur. Genellikle normal bez iyodun bloke edici etkisinden kaçış

mekanizmalarına sahiptir. Bu tip bir hipotiroidizm iyodun kesilmesiyle geçici olarak düzelebilirse de alta yatan otoimmün hastalık ekseri ilerleyebileceğinden zamanla kalıcı hipotiroidizm meydana gelir. Hipotiroidizm subakut tiroiditin geç döneminde oluşabilir. Genellikle geçicidir, hastaların %10'unda kalıcıdır. Mutat olarak geçici hipotiroidizme sebebiyet veren sessiz tiroidit ve bunun bir varyantı olan postpartum tiroidit vakalarının bir kısmında daimi hipotiroidizm görülür. İyod noksanlığı özellikle gelişmekte olan ülkelerde hipotiroidizm sebebi olabilir. Sofra tuzlarına 1999 yılından itibaren iyod eklendiği ülkemizde iyod eksikliğine bağlı hipotiroidizmin azalması beklenir (33). İyod alımından başka hipotiroidizmin en sık rastlanılan farmakolojik sebepleri lityum karbonat ve amiodaron alımıdır (50). Tiroid hormon sentezinde doğumsal hatalara bağlı hipotiroidizm, hormon sentezindeki bloğun derecesine göre şiddetli veya hafif olacaktır. Hipotiroidizm sebebi olarak hipofizer ve hipotalamik hipotiroidizm oldukça nadir olup genellikle hipofizer yetmezliğin diğer belirti ve bulgularıyla birliktelik gösterir.

PATOGENEZ

Tiroid hormon noksanlığı vücuttaki her dokuyu etkilediğinden çeşitli sistemlere ait belirti ve bulguları vardır. Patolojik olarak en dikkati çeken bulgu intersisyel dokularda glikozaminoglikanların özellikle hyaluronik asitin birikmesidir. Bu hidrofilik maddenin birikimi ve albümine karşı artan kapiler geçirgenlik özellikle deri, kalp kası, çizgili iskelet kasında belirgin olan intersisyel ödemin sebebidir. Glikozaminoglikanların birikimi tiroid hormon seviyelerindeki azalma sebebiyle bu maddelerin azalmış yıkımına bağlıdır (50).

2.3.1. KLİNİK BELİRTİLER

Hipotiroidi bulgu ve belirtileri, tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa bağlı değişir. Genellikle tiroid hormon eksikliği yavaş geliştiğinden hipotiroidi sinsi ve yavaş başlangıç gösterir. Yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık gibi non spesifik ve oldukça iyi tolere edilebilen semptomlarla başlar. Tiroid hormonları değişik metabolik fenomenleri etkilediğinden, değişik organ ve sistemlerde eksiklik derecesine bağlı belirtilerle seyreder.

Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonu karbonhidrat metabolizmasının her aşamasını uyarır. Gastrointestinal kanaldan glikoz absorpsiyonunu artırır. Glikoliz ve glikojenolizi artırır. Glikozun hücreler tarafından kullanımını artırır. İnsülin düzeyinin artışına yol açar. Hipertiroidizmde karbonhidrat alımından sonra kan glikoz düzeyi önce artar daha sonra insülin etkisiyle azalır. Hipotiroidizmde ise karbonhidrat metabolizması yavaşlayarak glukozun depolanması artar, insülin salgısı da azalır (51,52,53).

Yağ Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları yağ dokusunu mobilize ederek kanda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Aynı zamanda serbest yağ asitlerinin hücreler tarafından kullanılmasını sağlar. Karaciğerde LDL reseptör sayısını artırarak kan kolesterol seviyesinin azalmasına neden olur. Kolesterol dışında kan fosfolipid ve trigliserid seviyesini azaltır. Ayrıca beta-lipoprotein degradasyonunu artırır. Buna karşılık tiroid salgısının azalması kolesterol, fosfolipid ve trigliserid konsantrasyonlarını artırır ve hemen daima karaciğer yağlanmasına yol açar. Uzun süren hipotiroidizmde kanda lipidlerin ileri derecede artması ağır aterosklerozla birlikte (51,52,53).

Vitamin Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları birçok enzim miktarını ve aktivitesini artırdığı için, hipertiroidide bu enzimlerde kofaktör olarak rol alan vitaminlerde eksiklik görülür. Hipotiroidizmde ise enzim miktarı ve aktivitesi azaldığından, vitamin ihtiyacı da azalır (52,53).

Bazal Metabolizma Üzerine Etkisi ve Vücut Ağırlığına Etkisi

Tiroid hormonu beyin, retina, dalak, testis, akciğer, uterus, adenohipofiz dışında vücudun büyük kısmında metabolizma hızını artırır. Tiroid hormonu iştah artışı yapmasına karşın vücut ağırlığında azalmaya neden olur. Tiroid hormon yapılamadığı zaman bazal metabolizma hızı yaklaşık normalin yarısı kadar azalır. Tiroid hormonu azlığında ise iştah azlığına rağmen kilo artışı olur. Kilo alımı başlıca miksödematöz dokulardaki sıvı birikimine bağlıdır (52).

Sempatik Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları bazı dokuların (kalp ve iskelet kası, yağ dokusu, lenfositler vs.) katekolaminlere olan hassasiyetini ve etkilerini artırmaktadır. Bunu, bu dokulardaki katekolamin reseptörlerini artırarak gerçekleştirirler. Tiroid hormonlarının etkisiyle kalpteki beta reseptör sayısı artarak kalbin kontraktilite hızında ve kuvvetinde artışa yol açar. Tersine çok aşırı artan tiroid hormonları protein katabolizmasına bağlı olarak ve kalp hızının artması sonucu diastolik zamanın azalmasının etkisiyle kalp fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Tiroid hormonları sistolik basıncın yükselmesine, diastolik basıncın azalmasına neden olarak nabız basıncının artışına yol açar. Tiroid hormonlarının artışıyla doku metabolizmasının yükselmesi sonucu, oksijen tüketimi ve metabolik ürünler artar. Bunun sonucunda dokulara giden kan akımı hızlanır ve artan vücut ısısını azaltmak için vazodilatasyon olur. Vazodilatasyonun etkisiyle intravasküler ortamdaki kan akımı artar. Özellikle derideki kan akım hızı, ısı kaybının sağlanması için artmaktadır (51,52).

Tiroid hormonunun azaldığı durumlarda ise, katekolamin reseptörleri ve kalpteki beta reseptör sayısı azaldığından, kalbin kontraktilite hızı azalır, sistolik basınç azalarak diastolik basınç artar. Doku metabolizması azaldığından, oksijen tüketimi azalır, dokulara giden kan akımı yavaşlayarak vücut ısısı azalır (52).

Solunum Sistemine Etkisi

Tiroid hormonu, metabolizma artışı sonucu oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini artırır. Bunların sonucunda solunum frekans ve derinliği artar. Hipotiridide ise bunun tersi gözlenir. Özellikle şiddetli hipotiridide hipoventilasyon oluşur (51,52).

Gastrointestinal Kanala Etkisi

Tiroid hormonları iştah, sindirim sekresyonlarının ve motilitenin artışına neden olur. Diyare görülebilir. Ancak tiroid hormonlarının azalmaları halinde motilitede azalma ve dolayısıyla konstipasyon görülür (51,52).

Sinir Sistemine Etkisi

Tiroid hormonları ileri derecede sinirlilik, anksiyete, aşırı endişe veya paronaya gibi psikonörotik davranışlara sebep olurken, hipotiroidide ise aşırı uyku hali (somnia) karakteristiktir ve depresyona meyil olabilir (52).

Kas ve Kemik Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının aşırı artışı, protein katabolizmasında artış nedeniyle kaslarda kuvvetsizliğe neden olur. İnce kas tremorunun oluşmasına yol açar. Ancak tiroid hormonu eksikliğinde kaslar ileri derecede tembelleşir, bir kasılmadan sonra gevşeme yavaş olur. Hipertroidizmde osteoklastik kemik formasyonunda artış, remodelingde hızlanma, trabeküler kemik hacminde azalma ve osteoporoz ve kırık riskinde artmaya yol açmaktadır. Hipotiroidide ise kemik döngüsü azalmakta, trabeküler kemik kitlesi ve korteks kalınlığı artmaktadır (54).

Hemapoetik Etkiler

Yüksek tiroid hormon düzeylerinde artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoezde artış görülür. Ayrıca 2-3 difosfoliserat miktarı da artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaşır. Bunun tersi olarak, hipotiroidide eritropoezde azalma olur ve anemi görülebilir (54).

Diğer Endokrin Bezlere Etkisi

Diğer endokrin bezlerin sekresyonunda artışa yol açar. Kortizol yapımı ve klirensi tiroid hormonlarının etkisi ile artar, fakat plazma kortizol düzeyleri değişmez. PTH (paratiroid hormon) etkisinde artma, prolaktin düzeyinde artma olabilir (52).

Seksüel Fonksiyonlara Etkisi

Hipotiroidizm, her iki cinstede de impotans, libido azalması, oligomenore, amenore, polimenore gibi bozukluklara yol açar. Fertilité azalmış ve düşük insidansı artmıştır. Prolaktin düzeylerindeki orta derecede artış galaktoreye yol açtığı gibi, libido azlığı ve infertiliteye katkıda bulunur (52).

Büyüme Gelişme Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişmesini sağlar. Tiroid hormonlarının büyüme artıran etkisi protein sentezini artırmasına bağlıdır. Tersine tiroid hormonlarının aşırı miktarı, protein sentezinden daha hızlı protein yıkımına yol açar. Hipertiroidide aşırı iskelet büyümesi ve boy uzaması olur. Büyüme sırasında epifizler erken yaşta kapandığı için erişkin dönemde boy kısa kalabilir. Hipotiroidi durumunda ise protein sentezi normal olmadığından ve GH (büyüme hormonu) etkileri için tiroid hormonu gerektiğinden büyüme önemli ölçüde geri kalır. Hipotiroidili çocuklarda büyüme hızı gerilemiştir (52).

2.3.2. TANI

Yüksek TSH ile düşük serbest tiroksin (FT4) primer hipotiroidizmde tanısal değer taşır. Serum T3 değerleri ise tanıda faydalı değildir. Çünkü değişken olabilir ve hafif hipotiroidizmde sıklıkla normaldir. Tiroid dışı hastalıkların sebep olduğu ötiroid hasta sendromunda ise belirgin derece düşüktür ve yanlışlıkla hipotiroidizm tanısına sebep olabilir. Santral hipotiroidizmde (sekonder, tersiyer hipotiroidizm) TSH seviyesi normal veya azalmış, total T4 veya serbest T4 düzeyleri normalin altındadır. 3.jenerasyon sensitif TSH ölçümlerinin kullanılmasıyla TRH uyarı testine gerek kalmamıştır. TRH uyarı testinde TSH cevabının olmaması sekonder hipotiroidizmi düşündürür. Halbuki kısmi veya gecikmiş bir cevap kısmi hipofiz yetersizliğini veya hipotalamik hastalığı akla getirir. Hipofizer hipotiroidizimli hastalarda sıklıkla diğer hipofiz ve gland organları da yetersizdir. Özellikle ACTH noksanlığına bağlı gelişen kortizol noksanlığını tanımak önemlidir. Çünkü böyle bir durum varsa tiroid hormon tedavisini kortizol tedavisinden önce vermek akut adrenal korteks yetersizliğine neden olabilir. Düşük serum TSH ötiroid guatr vakalarında uzun süreli tiroid hormon tedavisinden sonra tiroid hormonlarının bırakılmasından sonra veya uzun süreli hipertiroidizm vakalarından sonra serum T3 ve T4 değerleri tedaviyle normale getirildikten sonra geçici olarak görülebilir. Hipotiroidizmin diğer laboratuvar bulguları arasında kolesterol, kreatin fosfokinaz, laktik dehidrogenaz, aspartat aminotransferaz ve carsinoembriyogenik antijen seviyelerinde artma sayılabilir (47).

Antitiroid antikorların (anti-TPO, anti-TG) varlığı ise Hashimoto tiroiditini düşündürür. Antikor düzeyleri yüksek, ötiroid olan şahıslarda hipotiroidizm gelişme olasılığı özellikle ileri yaşlarda yüksektir. Hipotiroidizmin erken dönemlerinde total T4 ve serbest T4 normalin alt sınırına yakın olarak normal, T3 normal ve TSH hafif yüksektir (5-15 mIU/ml) (subklinik hipotiroidizm). Bu hastalarda hipotiroidizmin belirtileri hafif veya yoktur. Vaka ağırlaştıkça total T4 ve serbest T4 düzeyleri azalır (47).

2.3.3. AYRICI TANI

Tam gelişmiş hipotiroidizm kesin bir klinik tablo ile kendini gösterir. Nefrotik sendromlu hastalarda şiş yüz, periferik ödem, soluk deri, anemi, hiperkolesterolemi vardır. Ayrıca guatr ve tiroid nodülleri böbrek hastalığı olanlarda sıktır. Ancak, serbest T4 düzeyleri azalmaz ve TSH düzeyleri artmaz. Down sendromlu çocuklar hipotiroidizme benzeyebilir. Ayrıcı tanı, bu sendromda Hashimoto tiroiditi ve hipotiroidizm görülmesiyle daha da karmaşıklaşır. Ancak tiroid hastalığı olmayan Down sendromlu hastalarda tiroid hormon düzeyleri normaldir. Bazı yaşlı hastalarda, fizik ve mental aktivite azalır, deri kurudur, saçlar ve kaşların dış kısımları dökülür. Bu sebepten hipotiroidizmle karıştırılabilir. Pernisyöz anemide psikiyatrik anormallikler, derinin sarımsı rengi, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma hipotiroidizmi taklit edebilir.

Hipotiroidizm ötiroid hasta sendromu olan özellikle yaşlı hastalarda ekseri şüphe edilir. Ancak, bu hastalarda serum total T3, serbest T4 ve ekseri total T4 azalmasına rağmen serbest T4 genellikle normaldir. Serum TSH ise normal veya bazen düşüktür (47).

2.3.4. TEDAVİ

Hipotiroidizimli hastalarda tercih edilen tedavi levotiroksindir. 1,6-1,8 µg/kg ortalama doz ile günlük replasman miktarı genellikle 50-200 µg arasındadır. Sentetik T4 uzun bir yarı hayat süresine (7 gün) sahiptir ve bu sebepten hasta ilaç dozunu almayı birkaç gün ihmal ederse kötü bir etki meydana gelmeyecektir. Günde bir kere alınır ve oral dozun %80'i emilir. Böylece kararlı T3, T4 ve TSH düzeyleri sağlanır. Hastalara, yerine koyma tedavisinin muhtemelen ömür boyu gerekeceği ve periyodik

değerlendirmenin gerekeceği belirtilmelidir. Koroner kalp hastalığı olmayan gençlerde tedaviye başlama dozu 75-100 µg olup, ilaç miktarı 7 günde bir yüksek olan serum TSH düzeyleri normal sınırlara getirilinceye kadar arttırılır. Koroner arter hastalığı veya yaşlı olanlarda tedaviye başlama dozu günde 12,5-25 µg'dir. Bu hastalarda ilaç dozu 2-4 haftada bir 25 µg'lik dozlarda arttırılır. Tedavinin seyri sırasında anjina pektoris veya aritmi gelişen hastalarda T4 dozu derhal azaltılmalıdır. Böyle hastalara beta-bloker verilmelidir. Beta-bloker problemi çözebilir. Fakat ciddi bradikardi yapabilir. Hafif ve orta ağırlıkta hipotiroidizmin olduğu böyle hastalarda perkutan koroner transluminal anjioplasti veya koroner by-pass cerrahisi daha iyi çözüm yöntemleridir. Bu tip işlemlerden sonra koroner perfüzyonun düzeltilmesini takiben hastanın çok dikkatli izlenmesiyle ötiroidizm sağlanabilir. Bu yöntemlerin uygulanmasının mümkün olmadığı koşullarda hastaya anjina pektoris ve aritmiye sebep olmayan miktarlarda T4 verilmelidir (47).

Tedrici olarak tiroid hormonu dozunu arttırmak yerine tüm replasman dozunu tedavinin başlangıcından itibaren verildiği 8-12 yaşlar arasındaki hipotiroidisi olan hastalarda yalancı beyin tümörü nadir olarak bildirilmiştir. Genellikle tedavinin başlamasından 1-10 ay sonra oluşur. Asetozalomid ve deksametazona cevap verir (47).

Tedavinin başlaması ve iyileşmenin ilk belirtilerinin görülmesi arasındaki zaman süresi hormonun verilen başlangıç dozuna dayanır. Orta şiddetli hipotiroidizmde erken klinik cevap 2-4 kg arasında değişen diürezdir. Başlangıçta hiponatremi olsa bile serum sodyum düzeyi çok çabuk yükselir. Ondan sonra, nabız hızı ve nabız basıncı artar, iştah düzelir ve kabızlık kaybolabilir. Sonra psikomotor aktivite artar, derin tendon reflekslerindeki gecikme kaybolur. Ses kısıklığı yavaş olarak düzelir. Deri ve kıllardaki değişiklikler birkaç ay içinde kaybolmaz. Tam replasman dozu ile tedaviye başlanan hastalarda, serum serbest T4, 6 haftadan sonra normale gelir. Fakat, serum TSH'nın normale getirilmesi daha uzun bir süre (3 aya kadar) gerektirebilir (47).

Primer hipotiroidizmlili hasta replasman dozunun yeterliliğinin ve hastanın tedaviye uyumunun kontrolü için tedavinin başlanmasından 6 ay sonra ve bilhare yılda bir görülerek serum TSH ölçümleri yapılmalıdır.

Malabsorbsiyon koşullarında veya tiroid hormonu ile günün aynı zamanında alınan alüminyum preparatları, kolestiramin, kalsiyum veya demir bileşikleri ile T4 absorpsiyonun bozulacağı akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda mide boş iken kahvaltudan önce verilmeli, diğer ilaçlar 2-4 saat sonra alınmalıdır (64).

2.4. HİPERTİROİDİZM

Tiroid polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık dörtte birinde tirotoksikoz bulunmaktadır. Kanda ihtiyaçtan fazla tiroid hormonu bulunması durumunda tirotoksikozdan bahsedilmektedir. Ancak bu tarif tartışılabilir. Temelde kandaki yükseklik tirotoksikozun tam ifadesi değildir. Örneğin gebelik ve östrojen kullanımında kandaki tiroid hormon miktarı artar, ancak kişi tirotoksikoz değildir. Esas olan kandaki yüksekliğin yanı sıra dokulara gerekenden fazla tiroid hormon akışıdır. Ne var ki dokulara akan tiroid hormonunun aşırı olup olmadığını belirleyen rutin kullanıma yönelik yöntemler yoktur. Bu sebeple şimdilik kandaki ölçümle yetinmek zorundayız. Dokulara akan tiroid hormonunun fazlalığını belirleyen rutin kullanımdaki iki test: serum TSH düzeyi ölçümü ve TRH'ya TSH cevabıdır. Ancak TSH salgısını modifiye eden ikincil ve üçüncül etkenler sebebiyle, TSH ölçümü tirotoksikozu belirlemede bazen yetersiz kalabilmektedir (55,56).

Kandaki tiroid hormon fazlalığı, tiroid glandının aşırı hormon sentez ve salgısından kaynaklanıyorsa, buna hipertiroidi diyoruz. Şu halde her tirotoksikoz hipertiroidi değildir. Tiroid dokusu harabiyetinde kana bol miktarda tiroid hormonu geçmesi veya aşırı dozda L-tiroksin alınmasından, kandaki total ve serbest tiroid hormonu miktarı artar, klinik olarak tirotoksik belirtiler ortaya çıkar, yani gerçek bir tirotoksikoz oluşur, ancak bu bir hipertiroidi değildir. O zaman tirotoksikozları hipertiroidiyle birlikte olan ve hipertiroidiyle birlikte olmayan tirotoksikozlar olarak ikiye ayırabiliriz. Birkaç istisna dışında hipertiroidiyle birlikte olanlar yüksek uptake, hipertiroidisiz tirotoksikozlar ise düşük uptake gösterirler. Bu ayırım tedavi yaklaşımı bağlamında da önemlidir (55,56).

Tirotoksikozlar klinik şiddet bakımından derecelidir. Subklinik, hafif klinik şiddette, orta klinik şiddette, ağır klinik şiddette ve tiroid fırtınası olarak derecelenebilir (57).

Subklinik tirotoksikozda klinik yoktur. Ancak, serum hormon ölçümlerinde sadece TSH düşüklüğü, buna karşın FT₃ ve FT₄ normal olması ile tanı konur. Hafif

tirotoksikozda , tirotoksikozu düşündürecek bazı şikayet ve bulgular vardır. İyi bir anamnez ve fizik muayene ile bulgular ortaya konabilir. Ancak kesin tanı laboratuvar hormon ölçümleri ile gerçekleşir. Orta ağırlıkta, tirotoksikoz klinik olarak çok nettir. Klinisyen daha hastayı gördüğünde çoğu kez tirotoksikozdan şüphelenir. Fizik muayene bunu destekler. Çalışılan laboratuvar ölçümleri klinik tanıyı desteklemek bağlamında gereklidir. Ağır hipertiroidi, genelde Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr (TMNG), daha az oranda da toksik adenomda görülür. Hasta zayıf, bitkin, halsiz ve çok güçsüzdür. Çoğu kez iştahsızdır. Çoğu kez oftalmopati bulunur. Serum hormon ölçümlerinde fT_3 ve fT_4 çok yükselmiştir. Tiroid fırtınası ise artık oldukça nadir görülen, çok ağır bir hipertiroidi tipidir. Başta Graves olmak üzere TMNG ve daha az olarak da toksik adenomda görülebilir. Hasta ileri derecede güçsüzdür, buna karşın huzursuz, hiperaktif, ajite ve dehidratedir. Subfebril bir ateş çoğu kez bulunur (57).

Laboratuvarda tiroid hormonları (fT_3 , fT_4) hipertiroidili tirotoksikozlarda genelde kliniğe paralellik gösterir, buna karşın hücre yıkımı ağırlıklı (tiroiditler) tirotoksikozlarda paralellik gözlenmez; bunlarda laboratuvar değerleri daha ağır bir tirotoksikoz gösterirken, klinik olarak belirlenen tirotoksikoz daha hafiftir.

Graves hastalığı genelde subklinik olmadan doğrudan hafif, orta veya ağır formda başlar. Ancak antitiroid tedavi sırasında subklinik form ortaya çıkar ve birkaç ay uzunca süre devam eder.

Toksik adenomda, adenom büyüdükçe hormon salgısı artar. Başlangıçta serum tiroid hormon parametrelerinde değişme adenom varlığına rağmen olmaz. Nedeni adenomun çok küçük olmasıdır. Ancak zamanla TSH baskılanır ve uzunca süre subklinik hipertiroidi yaşanır. Daha sonra, adenomun T_3 sentez salgı oranı yüksek olduğundan T_3 artmaya başlar ve klinik hipertiroidi olur. Son olarak T_4 de artar (56).

Ancak bu gidiş koşul değildir. Adenom büyüdükçe beslenmesi bozulacağından geniş erime alanları oluşabilir. Bu sebeple toksik adenomların kabaca 1/3'de büyükçe toksik adenom varlığına rağmen tiroid fonksiyonları normal veya subklinik düzeyde kalabilir.

TMNG, daha çok ileri yaşların hastalığıdır. Daha az oranda orta yaşlarda da görülebilmektedir. Bunun gidişi kabaca toksik adenoma benzer. Önemli fark,

dejeneratif erime ve hipertiroidin spontan kaybolmasının burada görülmemesidir. Yıllar geçtikçe, toksik nodüllerin çapları ve sayıları arttıkça hipertiroidin de şiddeti artar. Toksik adenomda çok ağır hipertiroidiler pek görülmezken, TMNG'larda görülebilir (56).

Hashimoto hastalığı, De Quervain hastalığı ve sessiz tiroiditin, tirotoksik form ve safhalarında subklinik veya hafif klinik şiddet daha sıkıdır. Orta şiddette tirotoksikoz nadir olarak görülebilir. Ağır şiddet ise hemen hiç görülmez veya görülse bile başka bir patogeneze aramak gerekir.

Amiodaron kullanımı tiroid patolojilerinden birisidir. Hücre yıkımı ağırlıklı tirotoksikoz sıkça görülendir. Ancak daha nadir olarak da Graves hastalığı benzeri, yüksek uptake'li bir tirotoksikoz da görülebilmektedir. İlkinde tirotoksikoz şiddeti tıpkı Hashimoto hastalığında olduğu gibi subklinik veya hafif klinik düzeyde olabilirken, ikinci tipte orta şiddette tirotoksikozlar da görülebilmektedir. Yüksek doz iyot alımındaki tirotoksikoz da farklı klinik formda olabilir. Graves tipi daha sıktır; Graves hastalığından fark olarak uptake yüksek olmayabilir (56).

2.4. 1. Semptom ve Bulgular

Semptomlar tirotoksikozun şiddetine göre ve patogeneze göre değişmektedir. Örneğin aşırı tiroid hormonu kullanımında deri, saç ve tırnak değişiklikleri, tiroid hormonu fazlalığının direkt etkisi sonucudur; buna karşın Graves hastalığı gibi otoimmün sebeplerde etkendir (alopesi areata ve vitiligo gibi) (55).

Sinirlilik son derece subjektif bir şikayettir. Ancak orta ve ağır tirotoksikozlarda kişi son derece sinirli, tahammülsüz ve adeta kavgaya hazır durumdadır. Gergin ve streslidir. Otoimmün tiroid patolojilerinde temelde bu stres otoimmün mekanizmayı olumsuz doğrultuda etkileyebilmektedir.

Halsizlik ve kas güçsüzlüğü bütün tirotoksikozlarda sebep ne olursa olsun genel bir bulgudur. Ancak orta ve ağır klinik formlarda bu çok daha belirgindir. Aşırı terleme, sıcak intoleransı, tremor için de aynı şeyler söylenebilir.

Hiperaktivite tüm tirotoksikozlar için geçerlidir, ancak orta ağırlıkta olanlarda çok daha belirgindir. Ağır hipertiroidilerde kas güçsüzlüğü çok fazla olduğundan çabuk yorulma ve kesilme sebebiyle hiperaktivite kısıtlanır.

İştah bütün tirotoksikozlarda, ağır hipertiroidiler hariç artmaktadır. Ağır hipertiroidilerde genelde iştah azalır. İştahın artmasına rağmen hastalar çoğu kez zayıflarlar. Bu özellik, zayıflamaya sebep olan malignitelerden önemli farktır. Malignitelerde zayıflama ve iştahsızlık bir aradadır (56).

Hafif ve subklinik tirotoksikozlarda nadir de olsa kilo alımı görülebilmektedir. Bu tiroid hormonunun iştah merkezini uyarması ile ilgili bir durumdur. İlmli yüksek tiroid hormonu fazlalığında iştah merkezi uyarılır. Buna karşın katabolik etki daha minimal artmıştır. Enerji balansı pozitif tarafa kayar ve hasta şişmanlar. Buna nodül boyutunu küçültme veya tiroid volümünü küçültme bağlamında verilen L-tiroksin tedavisinde sıkça rastlarız. TSH'da ılımlı baskılama yapan küçük ilaç dozları verdiğimiz hastalar kilo aldıklarını ifade ederek bize gelirler, bu durum belli oranda doğrudur. İlacın yüksek dozlarında ise, örneğin tiroid kanserlerine uyguladığımız dozlarda bu şikayet daha azdır (56).

Menstrüel siklus değişiklikleri orta ve ağır tirotoksikozlarda daha siktir. Premenapozal dönemdeki kadınlarda ise özellikle daha sıkça menstrüel değişikliklere ilişkin şikayetler görülmektedir (56).

Taşikardi hipertiroidili olsun, hipertiroidisiz olsun tüm tirotoksikozlarda ortak bir bulgudur. Gençlerde daha belirgin ve sık bir bulgudur. Yaşlılarda görülen tirotoksikozlarda, örneğin TMNG'da görülmeyebilir. Yaşlanmış kalp tiroid hormonunun uyarıcı etkisine yeterince taşikardik cevap veremeyebilir. Buna karşın tirotoksikozlarda çeşitli tip erken vurular ve atrium fibrilasyonu yaşlılarda çok daha sık görülmektedir. Atrium fibrilasyonu, subklinik hipertiroidi dahil her tip tirotoksikozda görülmekle beraber, toksik adenom ve TMNG en sık görüldüğü tirotoksikoz tipleridir.

Sistolik hipertansiyon ve nabız basıncının artması orta ve ağır tirotoksikozlarda daha siktir.

Saç dökülmesi, orta ve ağır tirotoksikozlarda daha belirgindir. Sıcak, kaygan ve nemli deri, her türlü tirotoksikozda görülebilmektedir.

Kas güçsüzlüğü her türlü tirotoksikozda görülebilmekle beraber, ağır hipertiroidilerde hasta iştahsızlık sebebiyle yeterince yemek yiyemediğinden çok daha belirgindir ve hastaya çömelip ayağa kalkmasını söylediğimizde, bunu yapamaz ve sağa sola tutunarak, destek alarak ayağa kalkabilir (56).

2.4.2. Sistemlere Göre Semptomlar

Deri ve eklemleri

Deri sıcak, nemli ve incedir. Dermografizm, kaşıntı ve ürtiker sık olarak gözlenir. Saçlar kolay kopar ve incelmıştır. Şiddetli tirotoksikozlarda daha belirgindir. Graves hastalığında, özellikle ağır formlarda, alopesia areata görülebilir. Tırnaklar kolay kırılabilir özellik kazanır, uzunlamasına çizgiler oluşur. Tırnak kısmen tırnak yatağından ayrılmıştır (onikoliz). Graves hastalığında el son falankslarda şişme, tiroid akropasi ve pretibial ödem görülebilir (58).

Kardiyovasküler Sistem

Çarpıntı ve sinüs taşikardisi bu sistemle ilgili ön planda görülen semptom ve bulgulardır. Tiroid hormonları kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etki göstermektedir; ayrıca sempatik aktiviteyi artırır. Taşikardi tüm bunların sonucudur. Erken vurular, özellikle supraventriküler atımlar sıklıdır. Yaşlılarda ventriküler tipte görülebilir. Atrium fibrilasyonlarının en sık sebeplerinden birisi tirotoksikozlardır. Fibrilasyona meyilli vakalarda, subklinik tirotoksikoz bile fibrilasyonu davet edebilir. Gençlerin çoğunda, yaşlıların da kabaca yarısından fazlasında tirotoksikoz düzeldiğinde atrium fibrilasyonu normale döner. Genel bir vazodilatasyon vardır. Bu sebeple kardiyak debisi artmıştır. Tüm vücutta olduğu gibi, kardiyak oksijen kullanımını artmıştır; bu daha önceden koroner sorunu olanlarda anjina pektorisese sebep olabilir. Bazen de, özellikle kardiyak rezervi düşük olanlarda, efor hatta istirahat dispnesine yol açabilir. Bacaklarda kardiyak nedenli ödem bulunabilir. Tuz ve su retansiyonu olur. Ağır vakalarda, çok sıcak ortamda ise sıvı bilançosu aşırı terleme sebebiyle negatife kayabilir. Elektrokardiyografide (EKG), QT kısalması, ST elevasyonu, PR prolongasyonu görülebilir. Özellikle şiddetli tirotoksikozlarda kardiyomiyopati olabilir. Ağır Graves hastalarında daha sık görülmektedir. Kalpte prekordiumda sistolik suflı duyulabilir. Ekokardiyografi (EKO)'de mitral kapak prolapsusu nadir değildir (58,59).

Gastrointestinal Sistem

İştah artmıştır. Hasta aşırı beslenir. Ancak buna rağmen zayıfladığı şikayetiyle çoğu kez doktora başvurmaktadır. Barsak ve sindirim sistemi motilitesi artmıştır. Buna bağlı olarak defekasyon sayısı artmıştır. Daha az sıklıkla da postprandial diare görülebilir. Atrofik gastrit görülebilir, ancak bu doğrudan tirotoksikoz değil, onun da sebebi olan otoimmün patogeneze bağlıdır. Karaciğer enzimlerinde ılımlı bir artma görülebilir ve bu tirotoksikoz tedavi edilmez ise aylarca sürebilir (58):

Sinir Sistemi

Huzursuzluk ve tahammülsüzlük, çabuk yorulma, güçsüzlük diğer şikayetlerdendir. İnce tremor ellerde çok belirgindir. Ağır tirotoksikozlarda diğer vücut bölümlerinde de fark edilebilir. Refleksler canlanmış, refleks gevşeme zamanı kısalmıştır (hipotiroidinin tam tersi). Sempatik aktivite artmıştır. Bu ağırlıklı olarak ketakolaminlere cevabın artmasından kaynaklanmaktadır. Buna bağlı olarak birçok belirti ortaya çıkar, örneğin göz kapaklarında spazm, göz açıklığının artması ve parlak bakma da bu patogeneze ilgilidir (58).

Hemopoetik Sistem

Graves hastalığında ılımlı bir lökopeni, lenfositoz oldukça sık görülmektedir. Anemi nadirdir. Otoimmün trombositopeni nadir de olsa görülebilir (58).

Kas ve İskelet Sistemi

Graves hastalarının %1'inde Miyastenia Graves (MG); MG olgularının da %3'ünde Graves görülebilmektedir. Ancak MG'in %1'lik düşük görülme oranına karşın, MG dışında protein bilançosundaki negatiflik sonucu, kas güçsüzlüğü, proksimal kaslar başta olmak üzere kas erimesi çok daha sıktır. Nitekim tirotoksikozlardaki çabuk yorulma ve kesilme bu kas yetmezliği sonucudur. Orta ve şiddetli tirotoksikozlarda çok daha sıktır. Hasta ötirod sınırına yaklaştıkça düzelir. Graves hastalığında zaman zaman, geçici ağır potayum eksikliği görülebilir, buna bağlı olarak adeta paraplejiyi çağrıştıran iki bacakta güçsüzlük ortaya çıkabilir. Membran *Na-K ATPase* aktivitesiyle ilgilidir. Potasyum yerine konduğunda süratle

düzelir. Kemiklerde resorbsiyon artmaktadır. Ancak klinik öneme sahip osteoporozlar, tirotoksikozun şiddetinden çok süresiyle ilgilidir. Elbette ağır bir Graves'te de, osteoporoz gelişecektir. Ancak sebep ne olursa olsun orta ağırlıkta bir tirotoksikozun çok uzun süre kemikleri etkilemesi daha ağırlıklı osteoporoz nedenidir. Nitekim toksik adenom ve özellikle TMNG'da osteoporoz çok daha sıktır (58).

2.4.3. Tirotoksikoz Tanısı

Orta ve şiddetli tirotoksikozlarda tanı kolaydır, hafif tirotoksikoz gözden kaçabilir. Subklinik tirotoksikozda ancak laboratuvar ölçümleriyle tanı konabilir (57).

Tirotoksikozla ilgili laboratuvar yaklaşımı üç farklı şekilde olabilir;

- 1- Herhangi bir hastada klinik olarak tirotoksikoz düşünmemize karşın tirotoksikozu elimine etmek istediğimizde, sadece TSH istenmelidir. TSH baskılanmamış ise, çok nadir birkaç sebep dışında hasta ötiroiddir, tirotoksikoz ekarte edilmiş olur.
- 2- Klinik olarak tirotoksikoz beklentisi varsa fT_4 ve TSH istenmelidir.
- 3- Klinik olarak tirotoksikoz aşık ise, fT_3 , fT_4 ve TSH istenmelidir. Sadece TSH istenildiği ilk şıkta, TSH baskılanmış ise anti-TPO, anti-TG de istenmelidir (57).

TSH baskılanmış ise bir tiroid patolojisi var anlamındadır, USG mutlaka istenmelidir. TSH baskılanmasında tiroid uptake ölçümü de endikedir. Ülkemizde I^{131} uptake, ağırlıklı olarak tıp fakülteleri, nükleer tıp ana bilim dallarında yapılmaktadır. Özel nükleer tıp laboratuvarlarında bunları yaptırmak, birkaç istisna dışında olası değildir. Bu durumda Tec-uptake ve tiroid sintigrafisi istemek çok daha pratiktir. Bu yolla uptake ölçülür; uptake yüksek ise hipertiroidili bir tirotoksikoz, düşük ise hipertiroidisiz bir tirotoksikoz söz konusu olacaktır. Diğer taraftan tec-sintigrafisi, toksik adenom ve TMNG tanısı konulabilen tek yöntemdir.

TSH baskılanmış, fT_3 ve fT_4 yüksek; tec-uptake yüksek ve sintigrafide yüksek uptake ve diffüz tutulum var ise Graves ön planda düşünülmelidir. Tanıyı desteklemek için TRAb istenmelidir. TRAb yüksek ise tanıyı destekler, negatif ise reddettirmez.

TSH baskılanmış, fT_3 ve fT_4 yüksek, ancak orantısız olarak fT_4 , fT_3 ' ten daha fazla artmış ve uptake düşük ise tiroditlere bağlı bir tirotoksikoz akla gelmelidir. Ayırıcı tanı bağlamında önemli bir noktadır.

Sintigrafide hiperaktif bir nodül var ise toksik adenom, nodüller varsa TMNG düşünülmelidir. Ancak çok nadir olmayarak tiroditlerde sağlam kalmış fokal alanlar sintigrafide sıcak nodül gibi görünürler. Bu alanların USG'deki işaret edilen nodüller ile uymamaları ve çok daha kesin olarak T_3 baskılama sintigrafisinde bunların yok olmaları, gerçek toksik nodül olmadıklarını gösterecektir. Gerçek toksik nodüller T_3 baskılama sintigrafisi ile yok olmadıkları gibi, daha da belirginleşirler (57).

2.4.4. Graves Hastalığı

Graves hastalığı (Basedow-Graves hastalığı), diffüz toksik guatr: guatr, hipertiroidi ve Graves oftalmopatisi triadıyla kendini gösteren bir hastalıktır; daha az oranda da triada graves dermopatisi ilave olabilmektedir. Ancak, guatr her olguda belirgin olmayabileceği gibi, oftalmopati de her olguda olmayabilir. Bununla beraber oftalmopati varlığı, kolay tanı koymada önemli bir semptom ve bulgudur. Graves hastalığı tirotoksikozların hipertiroidili grubunda yer alır. Otoimmün patogenezi bir hipertiroididir. Antikorlar TSH reseptörüne bağlanarak, tiroid glandını aşırı hormon sentez ve salgısına zorlamaktadır. Klinik olarak en sık tirotoksikoz nedenidir (57).

İnsidans yılda %0.03'dür. Toplumun %0.5-1'inde Graves hastalığı bulunmaktadır. Tiroid hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların %23.5 tirotoksikozlu hastalar, %14.5 ise Gravesli hastalardır. Tirotoksikozlu hastaların ise % 61.4' ü Graves hastalarıdır. Kadında erkeğe oranla 7-10 kat daha sık görülmektedir. İnsidans zirvesi 40'lı yaşlardır. 10 yaşın altında çok nadirdir (60,61).

2.4.5. Toksik Adenom

Toksik adenom isminden de anlaşılacağı gibi bir foliküler adenomdur. Özelliği hiperfonksiyone ve otonom olmasıdır. Tirotoksikozların %1, hipertiroidilerin %5-10'u oluşturmaktadır. Kadınlarda ve iyot eksikliği bölgelerinde daha sık görülmektedir. Tiroid kliniğine başvuran hastaların %1'inde otonom nodül saptanmıştır. Bu rakam % 3'ler civarındadır, bunda belki ülkemizin orta derecede iyot eksikliği bölgesi olması etkindir. Hastalığın insidansı 40-60 yaş arasında zirve

yapmaktadır, ancak nadir de olsa çocukluk ve gençlik yaşlarında da görülebilmektedir. Genelde tek otonom nodül vardır. Ancak daha az olasılıkla birden fazla olabilir. Birden fazla olduklarında TMNG ile karışırlar. Esasta bu iki antiteyi ayıran kesin kriterler yoktur (62,63).

2.4.6. Toksik Multinodüler guatr (TMNG)

Çok sayıda hiperfonksiyone otonom nodüllerle karakterize, hipertiroidi sebebi olan bir guatr şeklidir. Hiperfonksiyone nodüllerin sayısı genelde 2, çoğu kez de 3'ten fazladır. Az sayıda, 2-3 adet gibi, hiperfonksiyone nodül olan olguları, toksik adenomdan ayırmak gerçekten güçtür. Ayırıcı tanı, çok kesin olmayan klinik ve laboratuvar veriler veya postoperatif histopatolojik kriterlerle yapılabilir. Hastalık endemik guatr bölgelerinde çok daha sık görülmektedir. Tiroit hastalıkları kliniğine başvuran hastaların %2'si TMNG'dır. 60 yaş üzeri değerlendirildiğinde bu oran en az 2 misline çıkacaktır (64,65).

Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde hiperfonksiyone nodüllerin son derece heterojen oldukları görülmektedir. Genelde kapsülsüzdürler. Mikro ve makrofoliküler özellik gösterirler. Aynı nodül içinde de foliküllerin büyüklüğü bağlamında tek düzelik bulunmaz. Bu bakımdan ötiroidik multinodüler guatrları anımsatırlar; ancak bu durumda hipertirodi sebebi olan hiperaktif otonom nodüller gelişmiştir. TMNG'da tiroid içinde, normal dokudan sınır olarak ayrılamayan hiperplazik alanlar, hiperplazik nodüller ve adenomlaşmış nodülleri bir arada saptamak olasıdır. Bu görüntü hiperplazik bir alanın, zamanla hiperplazik nodül tipine dönüştüğü, daha sonra da adenomatöz özellik kazandığı ve bunun bir gelişim süreci olduğunu düşündürmektedir (64,65).

2.4.7. Hücre Yıkımı Ağırlıklı Tirotoksikozlar

Tiroid folikül lümeninde kolloid içinde tiroid hormonları depolanır. Buradan TSH'nın etkisiyle kolloid fagosite edilerek, folikül hücrelerinin bazal membranından interstisyel alana, oradan da dolaşıma verilir. Bu işlev, TSH'nın etkisinde, vücut ihtiyacına göre düzenlenmiş, tamamen fizyolojik bir olaydır. Tiroditlerde hücre ve folikül yıkımı olduğunda, folikül parçalanır, kolloid interstisyuma saçılır, içindeki depolanmış T₃, T₄ ve hormon ön maddeleri olan MIT ve DIT kana geçer. Normalde

ılımlı hücre yıkımı, Hashimoto hastalığında genelde görüldüğü gibi, kandaki tiroid hormon seviyesini ve hastaya yansıyan tiroid fonksiyonunu çok etkilemez, hasta ötiroid kalır. Ancak çok sayıda folikülün abondan yıkılmasında, bol miktarda kolloid interstisyuma saçılır, buradan da kana geçerek bir tirotoksikoza sebep olur. Burada tiroid glandının hiperfonksiyonu söz konusu olmadığından, hipertiroidi deyiimi kullanılmamaktadır (63,66).

Kolloid içinde T_3 'e oranla çok daha fazla T_4 bulunmaktadır. Bu sebeple bunlar kana geçtiğinde, kanda T_3 'ü daha az, T_4 'ü daha fazla yükseltecektir. Ayrıca kana geçen MIT ve DIT, T_4 ve T_3 ölçümleri içinde yer alacağından, ölçülen değerleri yalancı anlamda yükseltirler; bunların hormonal etkileri bilindiği gibi yoktur. Bu sebeple laboratuvar değerlerini yorumladığımızda daha yüksek değerlere daha ağır bir tirotoksikoz beklerken, klinik muayenede saptanan daha hafif bir tirotoksikozdur. Yani laboratuvar ile klinik arasında bir diskordans bulunmaktadır (57).

Klinik tirotoksikoz, kana saçılan tiroid hormonlarının metabolize olması için geçen sürenin biraz üstünde, genelde 3-6 hafta kadar sürer. Ancak bu süre patogeneze göre uzayabilmektedir. Özellikle Hashimoto hastalığı tirotoksikozu, tekrarlayan folikül yıkım atakları ile daha uzun sürebilir. Benzer bir durum sessiz tiroiditte de görülebilir. Buna karşın De Quervain hastalığında süreç daha klasik, yukardaki gibidir. Tirotoksik safhayı 2-8 hafta kadar hipotiroidik safha takip eder. Hipotiroidi olguların çoğunda subklinikdir. Klinik ağırlıkta hafif veya orta ağırlıkta da olabilir. Hipotiroidi safhasını ise 3-6 ay kadar süren bir iyileşme safhası takip eder. Bu safhada kanda tiroid hormon parametreleri normaldir. Ancak sintigrafik iyileşme 1 yıla kadar uzayabilir. Tiroid antikorları etiyolojiye göre değişir. Hashimoto hastalığındaki yükseklik devam edecektir; buna karşın diğer sebeplere bağlı olanlarda hastalık esnasında yükselmiş ise 1-2 yıl içinde normalleşir. De Quervain, sessiz tiroidit, postpartum tiroiditte ise %5-15 devamlı bir hipotiroidi kalabilir (57).

Bunların fizik muayenede ortak özellikleri guatr kıvamının sert olmasıdır. Bu sertlik, genelde Hashimoto hastalığında elastik-sert kıvamdan, De Quervain hastalığında kaya gibi sert olmaya kadar değişebilir (57).

Laboratuvar olarak T_3/T_4 oranı 20'nin altında, fT_3/fT_4 oranı ise 1.5-1.8 altındadır. USG'de; heterojen eko dağılımı, bazı olgularda da hipoekojenite görülür.

Sintigrafi ve uptake tetkikinde; düşük uptake, heterojen aktivite dağılımı görülecektir. Sintigrafi tanıda çok yardımcıdır. İyot ve iyotlu maddeler kontamine olmamış bir guatrıda yukarıdaki sintigrafik özellikler, hücre ve folikül yıkımı ile ilgili tirotoksikoz lehine önemli bir kanıttır (57).

Hücre yıkımı ağırlıklı tirotoksikozda Hashimoto hastalığındaki tirotoksikoz, sessiz tiroidit ve De Quervain hastalığı ilk sırayı alır (57).

Hashimoto Hastalığında Tirotoksikoz (Hashitoksikoz)

Hashimoto hastalığı değişken klinik tabloyla seyreden bir hastalıktır. Hasta tiroid fonksiyonu açısından, ötiroid, subklinik veya klinik hipotiroidik, subklinik veya klinik tirotoksik olabilir. Hashimoto hastalarında tirotoksikoz da oldukça sıktır. Genelde subklinik tirotoksikozdur. Ancak klinik tirotoksikoz da nadir olmayarak görülebilir. Genç ve orta yaşlarda daha sıktır. Yaş ilerledikçe, Hashimoto hastalarında subklinik ve klinik hipotiroidiye meyil artmaktadır (63,66).

Sessiz Tiroidit

Painless veya silent tiroidit olarak da isimlendirilebilir. Hastalık genelde birden başlar. Çoğu kez başlangıç hafif, hafif-orta şiddette bir tirotoksikozdur. Hastalığın seyrinde klinik ve laboratuvar olarak, tirotoksik, hipotiroidik ve iyileşme safhaları bulunmaktadır (63).

Post Partum Tirotoksikoz

Postpartum dönemde çeşitli otoimmün hastalıklarda alevlenme görülmektedir. Bu bağlamda tiroid otoimmün hastalık panelinde de bir artış, bir alevlenme görülebilmektedir. Bunun sebebi, gebelik süresince baskılanmış immün sistemin doğumdan sonra normale dönmesi, hatta bazılarında normalden aşan bir rebound göstermesidir. Otoimmün hastalık patogenezinin sahip kişilerde bu rebound esnasında tüm otoimmün hastalıklarda bir alevlenme görülebilecektir. İnsidans %5 civarındadır. Postpartum tirotoksikozlar, doğum sonrası 3. ve 4. aylar civarında en sık görülür, ancak daha erken veya daha geç de olabilir (66).

De Quervain Tiroiditi (Subakut Granulomatoz Tiroidit)

Tanısı genelde zor olmayan tiroidittir. Hastalık genelde boyun ön bölgesinde birden ortaya çıkan bir ağrıyla başlar. Ağrı genelde çok şiddetlidir. Çeneye vurduğunda diş ağrısı, kulağa yayıldığında otit ağrısı gibi algılanabilir. Göğüs ön bölümüne yayılabilir. Ancak az sayıda olguda ağrı künt ve daha hafif olabilir. Muayeneye gelmeden önce aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) alanlarda da ağrı daha hafif veya hiç olmayabilir. Halsizlik, kırıklık vardır. Dalgalı bir ateş görülebilir. 37-38 derece civarında günün belli saatlerinde yükselen bir dalgalanma gösterir. Çarpıntı şikayeti vardır (57).

Muayenede ağrı sebebiyle zor yapılan tiroid palpasyonu tiroid glandının taş gibi sertleştiği görülür. Taşikardi vardır. Labortauvar değerlendirilmesinde fT4 ve fT3 yükseldiği, TSH'nın baskılandığı saptanır. fT3/fT4 oranı 1.5-1.8 altındadır (57).

Sedimantasyon genelde 100 mm/saat civarındadır. Ancak daha az sayıda olguda orta derecede de yükselmiş olabilir. Sintigrafik uptake çok düşük olup % 1'ler civarındadır. Sintigrafide tiroid imajı yok denecek kadar yetersizdir (57).

Bu tirotoksik safha, 3-6 hafta kadar sürer. Sonra hipotiroid safhaya geçer. Tedavi olmayanlarda ağrı devam ettiğinden hipotiroidik tablo çoğu kez gözden kaçır. Ancak laboratuvar olarak TSH yükselmesi, daha sonraki günlerde de fT4 düşmesi ile ortaya konabilir. Sintigrafide de uptake hafifçe artmış, tiroid imajı kısmen de olsa görülebilir duruma gelmiştir. Bu safha da 2-4 hafta kadar sürer ve iyileşme süreci başlar. İyileşme sürecinde, tedavi edilmeyenlerde bu safhada ağrı eskiye oranla hafiflemiş ve künt bir vasıf kazanır. Ancak ilerleyen haftalarda daha da azalarak kaybolur. Buna karşın palpasyonla tiroid bezinin sertliği çok daha uzun sürer, aylarca devam edebilir. Çarpıntı, halsizlik kalmamıştır. Sedimantasyon normalleşmiştir. Sintigrafik görünüm ve uptake giderek artar. Sintigrafide tama yakın iyileşme bir yılı bulabilir. Hastaların yaklaşık olarak % 5 kadarında kalıcı hipotiroidi olabilir (57).

Amiodaron kullananlarda, interferon kullananlarda ve yüksek doz iyot alanlarda da geçici klinik veya subklinik tirotoksikozlar olabilir. Bunlar geçicidir. Beta-bloker kullanımı çoğu kez yeterli olur (57).

2.4.8. Diğer Sebepler Bağlı Tirotoksikozlar

Santral Hipertiroidi

Fizyolojik anlamda olmayan TSH artımı sonucu oluşan hipertiroididir. Negatif geri bildirim koşulları çalışmamaktadır (67). Bu durumun iki temel sebebi bulunmaktadır:

TSHoma:

Nadir bir hastalıktır. 1960' larda ilk defa tarif edilmiş olup, bugüne kadar bildirilen hasta sayısı 500'ün altındadır. Hastalığın ana hatlarını uyumsuz TSH salgısı belirler. Yani ft_3 ve ft_4 artmış, TSH baskılanmamıştır, yüksek veya normaldir (68).

Adenomun TSH salgı kapasitesi ile büyüme ağırlığı paralel değildir. Genelde TSH salgı kapasitesi daha düşüktür. Bu sebeple klinik olarak saptanabilecek hipertiroidi oluşuncaya kadar, tümör çapı 10 mm üstüne çıkmaktadır. Nitekim %90 olguda tümör makroadenomdur, yani 10 mm'den büyüktür. Bunların %70'nde suprasellar invazyon yapmıştır. Hipofizdeki tümör %72 olguda sadece TSH, ancak %28 olguda TSH'ya ilaveten diğer hipofizer hormonları da salgılayabilir, bunlar: %16 olguda hCG, %11 olguda PRL, %1 olguda da gonadotropinlerdir (67,68).

Adenomun oluşması ile ilgili çalışmalarda açık bir sonuç yoktur. TRH sinyal yolu proteinlerinden birinde otomatik uyarı üreten bir mutasyon veya TSH salgısını baskılama sisteminde fonksiyonu yok eden bir mutasyon öngörülmektedir. Pit-1 yolunda mutasyon öngörüsü ağırlıktadır. Ancak tüm olgularda bu gösterilememiştir (67).

TSHoma hücreleri immun boyalarla incelediğinde iki tip hücre görülmektedir. Bir grup TSH üretebilmekteyken, diğer bir grup hücre ise sadece TSH-alfa subuniti üretebilmekte, TSH-beta subunitini üretememektedir. Beta subunit için pit-1 gerekmekte, alfa subuniti için gerekmemektedir (67).

Tedavide beta-bloker kullanımı çoğu kez yeterli olur.

1. Hipofizer Tiroid Hormon Cevapsızlık Sendromu (PRTH: Pituitary Resistans Thyroid Hormones)

Hipofiz ve hipotalamusta tiroid hormon (TH) rezistansı bazı dokuları kandaki tiroid hormon düzeyine duyarsızlaştırır. Bu kan T_3 ve T_4 düzeyi ile hipofiz arasındaki negatif feedback ilişkisini bozacaktır. Hipofizden TSH salgısı, ancak daha yüksek kan T_3 ve T_4 düzeyleriyle baskılanabilecektir. T_3 ve T_4 'ün bu yüksek kan düzeyi hipertiroidiye sebep olacaktır. Bunlarda jeneralize TH rezistansı da olabilir, ancak hipofizdeki rezistans daha ağırlıktadır. Kan T_3 ve T_4 düzeyi yüksek, TSH normal veya yüksek olacaktır. Buradaki TSH'nın baskılanmamış olması, uyumsuz TSH salgısı anlamındadır. Sellar ve suprasellar bölgede tiroid hormon reseptör beta-2 mutasyonu (THR-beta2) görülür (67).

Klinik olarak hipertiroidi ortaya çıkacaktır. Olguların %65-90'nda diffüz bir guatr, %75 olguda taşikardi, %68 olguda hiperkinetik bir davranış, %60 olguda da emosyonel bozukluklar olur. Göz açıklığında artma ve parlak bakış bulunur, ancak Graves hastalığına özgü oftalmopati yoktur (67).

Hipertiroidik bir klinik, yüksek T_3 ve T_4 , normal veya yüksek TSH değeri ile birlikte TSH alfa/TSH oranının 1'den küçük olması ve hipofiz MR'da tümör saptanmaması PRTH tanısı koyduracaktır. TRH uyarısına cevap görülür, yüksek doz T_3 ile TSH cevabı görülmez, yüksek doz T_3 ile de TSH salgısı baskılanmaz. GRTH (generalize resistans tiroid hormon) ise PRTH'dan farkı, kliniğin ötiroid veya hipotiroid olmasıdır (67).

Tiroid Hormon Kullanımına bağlı Tirotoksikoz (T_4 factitia, T_3 factitia)

Tiroidi hormonlarının kullanımında sıklıkla tirotoksikoz görülebilmektedir. Kullananların yaklaşık yarısında subklinik tirotoksikoz bulunur. Tiroid hormon kullanan hastaların bir bölümünde, kullanım sebebi TSH baskılanmasıdır. O zaman bu sonuç doğaldır. Ancak TSH baskılanması için verilmeyenlerin de oldukça büyük bölümünde TSH baskılanmış bulunur. Klinik tirotoksikoz ve ft_3 veya ft_4 'ün biri veya her ikisinde yükseklikle beraber klinik tirotoksikoz belirtilerinin varlığı da ilaç kullananlarda çok nadir değildir. Şikayetlerin şiddeti, ilacın dozuyla ilgilidir. Çok yüksek dozlar, genelde hastanın kullanımı yanlış anlamasından doğmaktadır. L-tiroksin (L- T_4), L-tirodotironin (L- T_3) veya bunların kombine preparatları (L- T_4 / L- T_3 = 4/1) kullanılmaktadır (57).

L-T₄ factitiada TSH baskılı FT₄ ve FT₃ yüksektir. L-T₃ factitiada ise, TSH yine baskılı, FT₄ düşük, ancak FT₄ son derece yüksektir. Serum tiroglobulin düzeyi düşüktür. Doppler USG'de hastalığa özgü bir değişiklik bulunmaz, belki kanlanma azalmıştır. I¹³¹ uptake veya Tec-uptake son derece düşüktür. Sintigrafide tiroid imajı yoktur. Ayrıca tanıda bu bu sintigrafi bulgusuyla beraber anamnezde yüksek doz tiroid hormonu kullanımı önemlidir (63).

İyod Basedow

Özellikle iyot eksikliğine bağlı endemik bölgelerde, yaygın iyot profilaksisi uygulandığında, tirotoksikoz olgularının arttığı net olarak saptanmıştır. Özellikle bu artış ilk yıllarda daha belirgindi. Sonra fark giderek azalmıştır. Bir diğer gözlemede ameliyat bölgesinin temizliğinde tendürdiyodun sık kullanıldığı yıllarda, ameliyathane personeline Graves hastalığının daha sık görülmesi, daha inatçı seyretmesi ve antitiroid tedaviye kısmen dirençli olmasıdır. İnsan çalışmalarında ve hayvan deneylerinde yüksek doz iyodun immun sistemi modifiye ettiği gösterilmiştir. Ancak hastalığa yatkın kişilerde tirotoksikozu sebep olduğu düşünülmektedir. Düşük uptake değeri, idrar iyodunun artmış olması tanı koydurucudur (63).

2.5. DENGE ve STABİLİTE

İnsan vücudu için denge; gövdenin yerçekimi, internal ve eksternal kuvvetlere karşı stabil kalma yeteneğidir. Bunu sağlayan temel faktör ise istemli ya da refleks olarak ortaya çıkan kas aktivitesidir. Vücudun destek sistemi olan iskelet sistemi koordine kas aktivitesi olmadan yerçekimine karşı dik duramaz (69).

Diğer bir deyişle denge vücudun statik ya da dinamik pozisyonlarda en az kas aktivitesi ile kontrol edilebilme, vücut kütlelerini ya da vücut ağırlık merkezini destek taban üzerinde tutma yeteneğidir (70). İnsan vücudunun günlük yaşamdaki tüm aktiviteleri değişik oranlarda denge ve koordinasyon gerektirir ve direkt ya da indirekt olarak tüm iskelet sistemi kaslarını ilgilendirir. Çevresel faktörlere karşı dengeyi sürdürebilmek en temel motor becerilerdendir. Denge ve stabil postür yeteneği çoğu hareketin gerçekleşmesi ile entegre bir fonksiyondur. Herhangi bir sebeple denge bozulduğunda otomatik postural düzeltme ile (denge reaksiyonları)

düşme önlenir (71). Günlük hayatta çok komplike motor görevler hiç düşünülmeden ve otomatik olarak gerçekleşir. Bu organizasyon motor sisteme sürekli olarak akan vizüel, somatosensorial ve vestibuler bilgiye dayalı olarak gerçekleşir. Motor sistem yanıtı, otomatik hareketler, refleks yanıtlar ya da istemli hareketler şeklindedir. Çoğu motor davranış istemli ve refleks motor fonksiyonların kombinasyonu şeklinde oluşur. Refleks aktivite, afferent uyarana cevap olarak ortaya çıkan ve oluşları sırasında modifiye edilemeyen, koordine paternde istemsiz kas kasılması ve gevşemesi şeklinde hareket paternleridir. Refleks aktivitelerin nörolojik organizasyonu daha çok spinal kord düzeyinde ve beyin sapındadır. İstemli motor aktivite, başlatılması için herhangi bir afferent uyaran gerektirmeyen, oluşu sırasında modifiye edilebilen, dikkat ve motivasyonun etkilediği hareketlerdir. İstemli bir motor aktivite sık olarak tekrarlandığında otomatik hareketler haline gelmeye başlar. Denge kontrolü için çok sayıda sensorial input; görsel, vestibuler, proprioseptif ayrıca kas iskelet sistemi ve kognitif sistemlerin etkileşimi gereklidir (72).

Görsel sistemler; görme fonksiyonları destek tabanında ortaya çıkabilecek çevresel değişimleri önceden algılama ve önlem alma olanağı sağladığından görme ile ilgili santral ve periferik merkezler önemlidir. Görme; çevresel unsurlar, yüzey özellikleri ve mesafe hakkında bilgi sağlamasının yanı sıra vücut komponentlerinin pozisyonu ve birbirleri ile ilişkisi (uzaysal algılama) ve gerekli hareket miktarı hakkında bilgi sağlar (71).

Vestibuler sistemler; vestibuler sistem vücudun ya da çevrenin hareketi sırasında uygun görsel algılamayı sağlar. Semisirküler kanallar, utrikul ve sakkul aracılığı ile uzaysal pozisyon, başın hareketi, doğrusal ve açısal akselerasyon hakkında bilgi sağlar. Vestibuler refleksler (vestibulo-okuler, otolith, vestibulospinal) baş hareketi sırasında gözler ve gövdeyi stabilize ederek denge ve koordinasyona katkıda bulunur. Proprioseptif sistemler; propriosepsiyon eklem pozisyon hissi ve hareket hissini içeren özel bir duyu çeşidi olarak tanımlanmıştır. Görsel ve vestibuler merkezler de vücut pozisyonu ve denge hakkında santral sinir sistemine afferent olarak bilgi gönderirler (73). Periferik propriosepsiyon, sinovyal eklemin mekanoreseptörleri, basınç reseptörleri, kutanöz duyuyu içeren çeşitli duyu reseptörleri, kas içcikleri ve golgi tendon organını içerir (74).

Motor kontrol denge ve koordinasyon için esastır. Motor kontrol santral ve periferik sinir sinir sisteminin anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünü ve yeterliliğini gerektirir. Spinal kord santral sinir sistemi organizasyonunun en alt seviyesindedir, çok sayıda mono ve polisaptik refleksi içerir. Kas iskelet sistemi fonksiyonel bütünlüğü, yeterli kas gücü ve endüransı, ekstremite­lerin anatomik bütünlük ve simetrisi, eklem fleksibilitesi, normal fizyolojik hareket açıklığı, normal tonus, denge ve postural stabilite sağlanması için gereklidir. Motor kontrol hiyerarşisinde planlanan hareketin spesifik hareketler halinde programlanmasında striatum, globus pallidum, subtalamik nukleus, substansia nigra, kaudat nukleus, putamen gibi ekstrapiramidal integrasyon sistemleri, beyin sapı çekirdekleri önemlidir (61). Serebro-serebellum ise hareketin başlatılması, planlanması ve koordinasyonunda önemli rol oynar (60).

2.5.1. DENG VE KOORDİNASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Postüral kontrol ve denge kontrolü paralel terimler olarak kullanılmakta ve vücudu denge noktasında tutabilme veya o noktaya geri getirebilme olarak ifade edilmektedir (65). Ağırlık merkezini sabit destek yüzeyi içerisinde tutabilme yeteneği statik denge olarak tanımlanmaktadır. Ağırlık merkezini hareketli destek yüzeyi sınırları içerisinde tutabilme yeteneği ise dinamik denge olarak tanımlanmaktadır (66).

İnsan vücudunda postürü bozan herhangi bir durumdan vücudu haberdar ederek, bir seri denge mekanizmasının ortaya çıkmasını sağlayan fizyolojik bir yapılanma mevcuttur. Vizüel, vestibüler ve somatosensoryel sistemler hızlı ve doğru bilgiyi sağlayarak postural stabiliteyi sürdürmede rol oynarlar. Bu sistemlerden gelen bilgiler serebellumdan gelen verilerle kortikal seviyede birleşirler. Bu gelişmiş oryantasyon sayesinde kişiler günlük işlerden karmaşık görevlere kadar tüm görevleri kolaylıkla yapabilirler (67).

Vücudun hareket halinde veya hareketsizken dengede kalışı ağırlık merkezi, yerçekimi hattı ve destek yüzeyinin ilişkisiyle sağlanır. Ağırlık merkezi bir cisim meydana getiren tüm parçaların konsantre olduğu varsayılan noktadır. Dik

pozisyonda bir insanda ağırlık merkezinin sakral ikinci vertebranın önyüzünde olduğu belirlenmiştir (67). Ağırlık merkezi kişinin pozisyonuna göre ve hareketle yer değiştirir. Yer çekimi hattı ise ağırlık merkezinden geçen ve doğrultusu yer kürenin merkezine doğru olan çizgidir. Bu çizgi ayakta dik sabit duran kişide verteksten başlar, mastoid çıkıntı üzerinden, omuz ekleminin hemen önünden, kalça ekleminin içinden, diz eklemi merkezinin hemen önünden ve ayak bileğinin önünden geçer. Destek yüzeyi bir cismin yere temas eden tüm noktaları ve bu noktalar arasında kalan bölgedir. Ayakta duran bir kişide her iki ayağın dış yüzü ile topuklar ve başparmaklar arasında kalan alandır. Dengeli duruşta yer çekimi hattının zeminle kesiştiği nokta destek yüzeyinin içine düşer (67).

Postüral kontrolü değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem hasta dik ayakta durma pozisyonundayken vücut hareketlerinin özellikle de salınımının incelenmesidir. Vücudun salınımını ölçmek için postürografi tekniği kullanılmaktadır. Posturografi tekniği duyu ve motor bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılır (68). Duyu bozukluklarının değerlendirilmesinde hastanın farklı koşullar altındayken vizüel, vestibuler ve somatosensoriel bilgilerinin denge için kullanım etkinliği değerlendirilir. Motor bozukluklarının değerlendirilmesinde ise statik ve dinamik hareketlerde otomatik ve istemli motor sistemlerinin denge ve mobilite yanıtlarını kontrol etmedeki etkinliği test edilmektedir. Postüral kontrol değerlendirilirken en sık kullanılan postürografik ölçü basınç merkezidir. Basınç merkezi, destek yüzeyinde vertikal kuvvetlerin uygulandığı noktadır. Basınç merkezini değerlendirmek için çoğunlukla kuvvet platformları kullanılmaktadır (68).

Denge ve postürün değerlendirilmesinde kullanılan bilgisayarlı sistemlere, kuvvet pertürbasyon platformları, Kinestetik beceri eğitim sistemi 3000 (KBE3000, Med-Fit Systems Inc. Fallbrook, CA, USA) örnek verilebilir. Emed-SX sistemi (Novel GmbH, Munich, Germany) ve Biodex Stability System (Biodex Inc., Shirley, New York) gibi ayak basıncını ölçen pedobarografi cihazlarını kullanarak dengeyi dolaylı olarak gösterebilen basınç merkezi salınımını değerlendirmek mümkündür (65,69).

Dengeyi değerlendirmek için kullanılan çok sayıda klinik test arasında, aktiviteye spesifik denge güvenlik skalası (ABC), Tinetti testi, Berg denge ölçeği, tek

bacak üzerinde durma testi, fonksiyonel uzanma testi, zamanlı ayağa kalkma-yürüme testi ve Biodex Stability System sayılabilir (70).

2.5.2. DENGENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TEST VE ÖLÇEKLER

Tinetti Denge ve Yürüme Testi

Yaşlı bireylerde kullanımı yaygın olan klinik denge değerlendirme yöntemidir. Denge ve yürüyüş değerlendirmelerini içermektedir. Düşme riskini tanımlamada yüksek duyarlılık (% 95) ve güvenilirliği (% 83) bulunmaktadır (81,82).

Berg Denge Ölçeği (BDÖ)

Tinetti denge testine göre daha yüksek güvenilirliği bulunmaktadır (% 98). Kişinin fonksiyonel işler yaparken dengesini koruyabilme yeteneğini ölçmeyi hedefleyen basit, güvenli ve kısa bir denge testidir. On dört maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerde destek alanın giderek azaldığı, pozisyonun korunmasının zorlaştığı hareketler incelenir ve her madde kendi içinde 0 ile 4 arasında puanlanır. Otururken ayağa kalkma, desteksiz ayakta durma, desteksiz oturma, ayaktayken oturma, transferler, gözler kapalı ayakta durma, bacaklar birleşikken ayakta durma, ayaktayken öne uzanma, yerden cisim alma, arkaya dönerek bakma, 360 derece dönme, sağlam taraf tabure üzerinde durma, bir ayak önde durma ve tek ayak üstünde durma fonksiyonları değerlendirilir. Berg denge ölçeğinin yaşlı bireylerde kullanımı yaygın olup, skor 45 ve üzerinde ise dengenin iyi olduğu kabul edilir (82,83).

Fonksiyonel Uzanma Testi

Dengenin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer test olan fonksiyonel uzanma testinde (FUT) ayakta duruş pozisyonunda bireyin destek yüzeyi üzerinde stabilitesini koruyarak horizontal planda öne doğru uzanabildiği maksimum mesafe ölçülmektedir. Aynı test yanlara doğru uzanabildiği mesafenin ölçülmesinde de kullanılmaktadır. Testin geçerliliği, tekrarlanabilirliği, gözlemciler arası güvenilirliği gösterilmiştir (81,84,85). Kişinin ayakları sabitken maksimum öne uzanma mesafesi ölçülür. Hastadan kolunu omuz ekleminde 90 derece fleksiyona gelecek şekilde

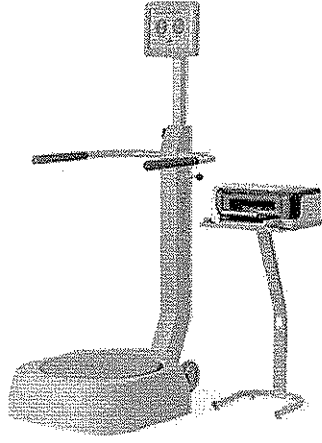
kaldırıp dengesini kaybetmeden, duvara temas etmeden ve adım atmadan uzanabileceği en uzak mesafeye uzanması istenir. Bu ölçüm 3 kez tekrarlanıp ortalaması alınır. Onbeş cm ve altındaki değerler düşme riskinin önemli ölçüde arttığını, 15-25 cm arası değerler orta derecede düşme riski olduğunu göstermektedir (86,87).

Zamanlı Kalkma Yürüme Testi

Zamanlı kalkma yürüme testi (ZKYT), denge fonksiyonunu değerlendirmede kısa, basit, güvenilir bir testtir. Kişiden oturduğu sandalyeden kalkması, 3 metre ileri doğru yürümesi, olduğu yerde 180 derece dönmesi ve sandalyeye doğru geri yürüyüp oturması istenir. Kişi bu görevi gerçekleştirirken kronometre ile zaman tutulur. Testi tamamlarken geçen süre ile fonksiyonel mobilite düzeyi arasında anlamlı ilişki vardır. Testi 20 saniyeden kısa sürede tamamlayan kişilerin; transferlerde bağımsız oldukları, Berg denge ölçeğinden yüksek puan aldıkları ve toplum içinde hareket için gerekli yürüme hızında (0.5 m/sn) yürüdükleri görülmüştür. Testi 30 saniye ve üzerinde tamamlayan kişilerin ise günlük yaşam aktivitelerinde daha bağımlı, ambulasyon için yardımcı cihazlara gerek duyan ve Berg denge ölçeğinden düşük puan alan kişiler olduğu izlenmiştir (88,89).

Biodex Stability System (BSS)

Biodex Stability System [(BSS) Biodex Inc., Shirley, New York], yüzeyi 20°'ye kadar eğilebilen hareketli ve dengenin objektif olarak değerlendirilebilmesini sağlayan bir bilgisayar yazılımı ile bağlantılı denge platformundan oluşmaktadır. Söz konusu olan sistemle Genel Stabilite İndeksi (GSİ), Antero-Posterior Stabilite İndeksi (APSI), Medio-Lateral Stabilite İndeksi (MLSI) ve Düşme Riski İndeksi (DRİ) değerlendirilebilmektedir. Genel stabilite indeksi genel denge yeteneğini, medial-lateral stabilite indeksi yan tarafa denge yeteneğini, ön-arka stabilite indeksi ön-arka denge yeteneğini ifade etmektedir. Bu testler sonucunda elde edilen yüksek değerler dengede bozulmayı ve artmış düşme riskini ifade etmektedir (90,91).



Şekil 1. Biodex Balance System SD

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğinde takip edilen toplam 60 hasta (E/K oranı=1/2) ile yaş ve cinsiyet uyumlu 50 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların %50'si hipotiroidi, %50'si hipertiroidi tanısı ile izlenmekteydi.

Hastalar fT4 ve TSH değerlerine göre klinik olarak hipotiroidi, hipertiroidi ve ötiroidi olarak yorumlandılar. TSH $> 10 \mu\text{IU/L}$ ve fT4 $< 0.92 \text{ ng/dl}$ saptanan ve klinik ve laboratuvar olarak hipertiroidi tanısı alan olgular "hipertiroid" grup, TSH $0.27-4.2 \mu\text{IU/L}$ ve fT4 değerleri normal saptanan olgular "ötiroid" grup, TSH $< 0.27 \mu\text{IU/L}$ ve fT4 $> 1.7 \text{ ng/dl}$ saptanan ve klinik ve laboratuvar olarak hipertiroidi tanısı alan olgular "hipertiroid" grup olarak adlandırıldı.

Çalışma dışında bırakılan hastalar;

- 1) Nörolojik
- 2) Psikiyatrik
- 3) Ortopedik
- 4) Kas-iskelet sistem problemi olanlar
- 5) Bel ve diz operasyonu geçirenler
- 6) Diyabetik nöropatisi
- 7) Vertigo sorunu olanlar, çalışma dışında bırakıldılar.

Postural denge, Biodex Stability System [(BSS) Biodex Inc., Shirley, New York] kullanılarak yapılan testler ile değerlendirildi. BSS, yüzeyi 20° 'ye kadar eğilebilen

hareketli ve dengenin objektif olarak değerlendirilebilmesini sağlayan bir bilgisayar yazılımı ile bağlantılı denge platformundan oluşmaktadır. Söze konu olan sistemle Genel Stabilite İndeksi (GSİ), Antero-Posterior Stabilite İndeksi (APSI), Medio-Lateral Stabilite İndeksi (MLSI) ve Düşme Riski İndeksi (DRİ) değerlendirilebilmektedir. Genel stabilite indeksi genel denge yeteneğini, medial-lateral stabilite indeksi yan tarafa denge yeteneğini, ön-arka stabilite indeksi ön-arka denge yeteneğini ifade etmektedir. Bu testler sonucunda elde edilen 0'a yakın değerler denge kontrolünün iyi ve düşme riskinin düşük olduğunu ifade ederken, değerlerin giderek artması dengede bozulmayı ve artmış düşme riskini göstermektedir (90,91). Düşme riski testi için platform düzeyi 8 olarak belirlendi ve tüm hastalar aynı platform düzeyinde test edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normallik değerlendirilmesine göre bağımsız örnek T testi veya Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının değerlendirilmesinde kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekanslar ve yüzdeler şeklinde verilmiştir. p değeri 0.05'ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc, an IBM Co, Somers, NY). Parametreler arasındaki ilişkiyi bulmak için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

3.1.2. Tiroid Hormonlarının Ölçümü

Olguların laboratuvar ölçümlerinde fT4 ve TSH için Roche'un Cobas® kitleri ve bu kitlere uyumlu Cobas 601® cihazı kullanıldı. Bu kitlerin 2,5 ve 97,5 persantil dilimlerine karşılık gelen normal değerleri fT4 için 0,93-1,7 ng/dl, TSH için ise 0,27-4,2 µIU/ml olarak saptanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 hasta ve 50 sağlık kontrol dahil edildi. Hipertiroidi, hipotiroid ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla; $37,87 \pm 10,6$, $37,07 \pm 10,3$ ve $36,14 \pm 8,52$ yıldı. Hipertiroidi grubunda hastaların 19'u (%62,7) kadın, 11'i (%36,3) erkek, hipotiroidi grubunda 21'i (%69,3) kadın, 9'u (%29,7) erkek ve kontrol grubunun 24'ü (%48) kadın, 26'si (%52) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (ki kare $p=0.256$). Hipertiroidi, hipotiroid ve kontrol gruplarının boy ortalamaları sırasıyla; $164,93 \pm 7,04$ cm, $166,3 \pm 8,03$ cm ve $165,16 \pm 6$ cm; vücut ağırlıkları sırasıyla $72,96 \pm 10,1$ kg, $72,80 \pm 7,56$ kg ve $71,06 \pm 10,8$ kg, VKI ortalamaları ise sırasıyla 26.89 ± 4.18 kg/m², 26.37 ± 3.22 kg/m² ve 25.92 ± 3.65 kg/m² ölçüldü. Her iki hasta ve kontrol grubu arasında yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKI bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testi sonuçları.

| | GRUP | | | P |
|--|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------|
| | Hipertiroid n(%) N=30 (%27.3) | Hipotiroid n(%) N=30 (%27.3) | Kontrol n(%) N=50 (%45.5) | |
| Yaş (yıl) | 37.87 ± 10.65 | 37.07 ± 10.33 | 36.14 ± 8.52 | 0.734 |
| Cinsiyet | | | | |
| Kadın | 19 (%62.7) | 21 (%69.3) | 24 (%48) | 0.256 |
| Erkek | 11 (%36.3) | 9 (%29,7) | 26 (%52) | |
| Boy (cm) | 164.93 ± 7.04 | 166.3 ± 8.03 | 165.16 ± 6.03 | 0.703 |
| Vücut Ağırlığı (kg) | 72.96 ± 10.14 | 72.80 ± 7.56 | 71.06 ± 10.88 | 0.628 |
| Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²) | 26.89 ± 4.18 | 26.37 ± 3.22 | 25.92 ± 3.65 | 0.524 |
| TSH (mIU/ml) | 0.11 ± 0.16 | $31.43 \pm 26,80$ | $1.89 \pm 0,98$ | <0.001* |
| ft4 (ng/dl) | 2.57 ± 1.3 | 0.78 ± 0.27 | 1.2 ± 0.15 | <0.001* |

* $p<0.001$

Hasta ve kontrol gruplarının denge testi sonuçları karşılaştırıldığında hipotiroidi ve hipertiroidili hastaların denge testi sonuçları kontrol grubunda anlamlı

ölçüde farklıydı. Ancak her iki hasta grubundaki denge testi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışma grubunun denge testi sonuçları tablo 2’de özetlenmiştir. Hipotiroidi ve hipertiroidi grupları denge testleri açısından kontrol grubuyla kıyaslandığında; genel stabilite indeksi ve antero-posterior stabilite indekslerinin istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$). Benzer şekilde, medio-lateral stabilite indeksi ve düşme riski indeksi açısından değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0.001$ ve $p<0.001$).

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının denge testi sonuçları.

| | Grup | | | |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------|
| | Hipertiroid n(%) N=30 (%27.3) | Hipotiroid n(%) N=30 (%27.3) | Kontrol n(%) N=50 (%45.5) | |
| Genel Stabilite İndeksi | 0.88±0.66 | 0.83±0.56 | 0.48±0.1 | <0.001* |
| Antero posterior indeks | 0.71±0.62 | 0.66±0.45 | 0.34±0.12 | <0.001* |
| Medio-Lateral İndeks | 0,41±0.21 | 0.41±0.35 | 0.24±0.11 | 0.001* |
| Düşme Riski İndeksi | 2.78±1.52 | 2.41±1,4 | 1.25±0.49 | <0.001* |

* $p\leq 0.001$

Korelasyon analizlerinde; her iki hasta grubunda da TSH ve FT4 düzeyleri ile denge testleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi ($p>0.05$). Her iki hasta grubunda denge testi sonuçları ile yaş, VKI arasında anlamlı pozitif korelasyonlar mevcuttu ($p<0.05$). Korelasyon analiz sonuçları Tablo 3 ve 4’de özetlenmiştir. Hipotiroidi grubunda medio-lateral indeks hariç diğer denge parametreleri ve VKI arasında ve yaş ile antero-posterior indeks ve düşme riski arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi (Tablo 3).

Tablo 3: Hipotiroidizm grubunda denge testi sonuçları ile TSH, ST4, VKI, yaş ve boy arasındaki korelasyonlar

| | TSH | | ft4 | | VKI | | Yaş | | Boy | |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|--------|-------|
| | r | p | r | p | r | P | r | P | R | P |
| Genel Stabilite İndeksi | 0.032 | 0.856 | 0.128 | 0.501 | 0.375 | 0.041* | 0.315 | 0.090 | 0.202 | 0.284 |
| Antero Posterior İndeks | 0.056 | 0.769 | 0.158 | 0.406 | 0.519 | 0.003* | 0.398 | 0.030* | 0.305 | 0.102 |
| Medio-Lateral İndeks | 0.058 | 0.761 | 0.015 | 0.936 | 0.109 | 0.598 | 0.123 | 0.518 | 0.025* | 0.894 |
| Düşme Riski İndeksi | 0.221 | 0.241 | 0.329 | 0.076 | 0.488 | 0.006* | 0.444 | 0.014* | 0.145 | 0.444 |

*p<0.05

Hipertiroidi, denge parametreleri ve VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi. Düşme riski indeksi hariç diğer denge parametreleri ve yaş pozitif korelasyon gösterdi (Tablo 4).

Tablo 4: Hipertiroidizm grubunda denge testi sonuçları ile TSH, ST4, VKI, yaş ve boy arasındaki korelasyonlar

| | TSH | | ft4 | | VKI | | Yaş | | Boy | |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|--------|-------|
| | r | P | r | P | r | P | r | P | R | P |
| Genel Stabilite İndeksi | 0.032 | 0.856 | 0.128 | 0.501 | 0.381 | 0.038* | 0.415 | 0.022* | 0.121 | 0.523 |
| Antero Posterior İndeks | 0.056 | 0.769 | 0.158 | 0.406 | 0.347 | 0.060* | 0.416 | 0.026* | 0.192 | 0.308 |
| Medio-Lateral İndeks | 0.058 | 0.761 | 0.015 | 0.936 | 0.543 | 0.002* | 0.423 | 0.002* | -0.252 | 0.179 |
| Düşme Riski İndeksi | 0.221 | 0.241 | 0.329 | 0.076 | 0.530 | 0.002* | 0.270 | 0.149 | -0.166 | 0.380 |

*p<0.05

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Denge, insan vücudunun günlük yaşamdaki tüm aktivitelerini yapabilmesi ve sürdürebilmesi için direkt veya indirekt çok sayıda sensorial input; görsel, vestibuler, proprioseptif verilerin ayrıca kas iskelet sistemi ve kognitif sistemlerin koordinasyonu ile gerçekleşir. Hipertiroidi ve hipotiroidi ise, toplumda oldukça sık görülen hastalıklardır. Tiroid hormonları bilindiği gibi pek çok sistem üzerinde etkili olduğundan, vücut metabolizmasının kontrolünden sorumludurlar. Bu nedenle tiroid hastalıklarında pek çok sistem etkilenmektedir. Daha önceki çalışmalarda tiroid disfonksiyonunda miyopati ve nöropati temeline dayanan kas iskelet sistemi hastalıkları ve romatolojik hastalıklardaki sıklığı ve üst ekstremiteye sınırlı bazı kas iskelet sistemi hastalıkları ile birlikteliği rapor edilmiştir (92).

Hipertiroidik hastalarda tiroid hormonunun santral sinir sistemindeki nörotransmitterler üzerindeki olası etkisi nedeni ile progressif güçsüzlük gelişir, özellikle alt ekstremitelerde spastisite, hiperrefleksi, patolojik refleksler vardır. Tedavi edilmeyen hipertiroidizmde motor nöron hastalığına benzer klinik tablolar oluşur. Tedavi edilmeyen hipertiroidide ajitasyon, deliryum, huzursuzluk, hiperkinezi, apati, letarji, progresif demans ve depresyonun eşlik edebildiği mental durum bozukluklarına rastlanabilmektedir (94). Hipertiroidizmde özellikle proksimal miyopati görülür. Kas güçsüzlüğü, ağrı ve sertlik tirotoksikozun sık semptomlarıdır. Genellikle proksimal kasları tutan, yavaş progresif bir tablodur. Miyopatinin şiddeti, tiroid hormon seviyesi ve disfonksiyonu ile ilişkili değildir. Kas tutulumu oldukça nonspesifiktir ve hipertiroidizmin diğer belirtileri olmaması tanıda geç kalınmasına neden olur. Tirotoksikozda, miyopati ve periyodik paralizi görülebilir (93).

Hipotiroidi hastalarının %75'inde, hipertiroidi hastalarının ise %67'sinde nöromusküler semptomlar görülmektedir. Ancak hipertiroidide nöropati seyrek görülür. Özellikle alt ekstremitelerde hakim şiddetli polinöropati vakaları bildirilmiştir. Mononöropatiler nadir olsa da, özellikle KTS olmak üzere, peroneal ve fasiyal paralizi, meralgia parestetika tanımlanmıştır (95).

Hipotiroidiye bağlı nörolojik bozukluklar oldukça iyi bilinmektedir. Literatürde tiroid disfonksiyonuna bağlı nöromusküler bozuklukların prevalansı %20-80 arasında belirtilmektedir. Mental ve lökomotor hareketlerde yavaşlama, miyopati, mono ve polinöropatiler, serebellar ataksi, psikomotor yavaşlama, uyuklama, letarji,

dikkat ve konsantrasyon bozukluğu gibi birçok nöropsikiyatrik semptom görülebilir. Hipotiroidizmde %3–5 oranında da psikoz görülebilir. Uyku apnesi, nadir olarak kraniyal sinir tutulumu, senkop ve epileptik nöbetler de görülebilir. Nöromuskuler semptom ve bulguların şiddeti, hormon yetersizliğinin süresi ve derecesi ile ilişkilidir. Polinöropati %20–70 ve miyopati %35–88 oranında görülür (93,96,97).

Yazıcı S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada guatr tanısı alan 123 hasta romatolojik semptom ve bulgular açısından değerlendirildiğinde olguların % 75.06'sında (93) halsizlik, % 69.91'de (86) yorgunluk, %37.39'unda (46) egzersiz intoleransı, %26.82'sinde (33) sabah tutukluğu, % 19.51'inde (24) kas hassasiyeti, % 18,69'unda (23) kramp, % 18.69'unda (23) yaygın ağrı, %4.06'sında (5) proksimal kas güçsüzlüğü tespit edilmiş. Hipotiroidili olguların % 75'inde (3) halsizlik, yorgunluk, % 50'sinde (2) sabah tutukluğu, % 50'sinde (2) kramp, % 25'inde (1) yaygın ağrı vardı. Hipertiroidili olguların ise %96.15'inde (25) halsizlik, % 84.61'inde (22) yorgunluk, % 53.84'ünde (14) egzersiz intoleransı, %15.38'de (4) proksimal kas güçsüzlüğü, % 34.61'inde (9) kas hassasiyeti, % 23.07'sinde (6) kramp saptanmıştır (98).

Lord ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada duyu azalma, alt ekstremitte kaslarındaki zayıflık ve reaksiyon zamanında artış yaşlılarda postural bozukluğa neden olan en önemli faktörler olarak saptanmıştır (99). Yine aynı çalışma grubunun daha sonraki yıllarda yaptığı bir çalışmada alt ekstremitte kaslarını kuvvetlendirmeye yönelik yapılan egzersizlerle yaşlı bireylerde denge bozukluklarında düzelmeye ve düşme riskinde azalma saptanmıştır (100).

Japonya'da periferik nöropatisi olan hastalarla yapılan bir çalışmada proksimal ve distal kas kuvvetleri, duyu bozuklukları ile düşme arasındaki ilişki araştırılmış, derin duyu kayıpları ve ataksik yürüme paternlerinin düşme için en riskli durum olduğu bildirilmiştir (101).

Richardson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 50 ve 75 yaşları arasında polinöropatili hastalarda denge bozukluğuna bağlı düşme riskinin vücut kitle indeksi ve polinöropati şiddeti ile ilişkili olarak artmış olduğu bulunmuş ancak yaşla istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır (102).

Wolfson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada denge bozukluğu ve düşme ile ayak bileği kuvvetinde azalma arasında kuvvetli bir ilişki saptanmış, kas kuvvetlendirmeye yönelik egzersizlerin proprioseptif keskinlik üzerine olumlu etkisinin olabileceği belirtilmiştir (103).

Hipotiroidide görülen miyopatinin klinik spektrumu çeşitlilik göstermekte olup tendon reflekslerinde gevşeme ve proksimal kas güçsüzlüğü biyokimyasal ciddi hipotiroidizmle paralellik göstermektedir (104). Kas güçsüzlüğü ve yorgunluk hem hipotiroidide, hem de hipertroidide yaygındır (105). Geleneksel görüşe göre hipertroidideki güçsüzlük miyopati kabul edilse de, elektrodiagnostik çalışmalarda bu doğrulanmamıştır. Bu durum elektrodiagnostik açıdan doğru olmasa da, tiroid hormonlarının, miyofibriller ve kalsiyum regülatör proteinlerini de içeren çok sayıda gen transkripsiyonunda rolü olduğu kabul edilmektedir (106). Duffy ve arkadaşları miyopatik değişikliklerin, tedavinin 5-6. ayından sonra düzelmeye başladığını saptamışlardır (107).

Hipotiroidizm semptomları fibromiyalji ile benzerlik gösterdiğinden tiroid hormonlarının eksikliği ile fibromiyalji arasında nedensel bir ilişkinin bulunabileceği düşünülmektedir. Hatta fibromiyaljinin hipotiroidinin bir belirtisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (108). Fibromiyalji, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, yaygın ağrı ve hassas noktaların varlığı ile karakterize, inflamatuvar olmayan, kronik bir kas-iskelet sistem hastalığıdır (109). Yapılan çalışmalarda bir grup fibromiyalji sendromlu hastada çeşitli endokrinolojik bozukluklar saptanmıştır (110). Bu hastalarda en sık gösterilen endokrinolojik bulgunun TSH yanıtında küntleşme olduğu bildirilmiş olup bu durumun TRH'a TSH yanıtını etkileyebileceği bildirilmiştir.

Miyofasial ağrı sendromlu (MAS) ve Fibromiyalji (FMS) hastalarda yapılan kas gücü ve egzersiz sonrası yorgunluğun araştırıldığı bir çalışmada kontrol grubundan, FMS'li olguların ise MAS'lı olgulardan anlamlı düzeyde daha yüksek Berg skalası puanlarına sahip olduğu görülmüştür. MAS'lı ve FMS'li hastaların sağlıklı kişilerden daha çok yorulduğu ancak en ciddi yorgunluk şikayetinin FMS'li hastalarda olduğu kanısına varılmıştır. Yorgunluk şikayetinin MAS'da daha nadir ancak FMS'de daha sık rastlanan bir bulgu olduğu vurgulanmaktadır (109). FMS'li hastalardaki yorgunluğun alışılmışın dışında, anormal olduğu ve tüm vücuda

yayıldığı belirtilmektedir (111). Araştırmada motor fiziksel uygunluk düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla FMS, MAS ve sağlıklı olguların statik ve dinamik denge ölçümleri yapılmıştır. Denge puanları yönünden en kötü düzeylerin FMS'li olgulara ait olduğu saptanmıştır. Sağlıklı olgularla, MAS'lı olgular denge yönünden birbirine benzer bulunurken FMS'li olgular her iki gruptan da anlamlı düzeyde yüksek puanlar elde etmişlerdir. Bu sonuçlar bize FMS'li olgularda statik ve dinamik dengede bozukluklar olduğunu düşündürmüştür.

Sinir-kas fonksiyonlarının incelendiği prospektif bir çalışmada, hipotiroidili hastaların %75'inde, hipertiroidik hastaların %67'sinde nöromuskuler semptomlar saptanmıştır (107). Egzersiz intoleransı kalsiyum metabolizmasındaki bozukluğun yanı sıra, aktin-miyozin etkileşiminde rol alan proton ve monovalan fosfat iyonlarının anormal akümüülasyonu da oluşabilir (112). Hem hipotiroidide, hem de hipertiroidideki biyoenerjik bozukluk yeterince anlaşılammıştır. Olasılıkla bu patolojinin farklı mekanizmalara dayandırılabilceği bildirilmektedir (105).

Tiroid hormonundaki düzensizlikler inflamatuvar hastalıklara da eşlik edebilmektedir. Hipotiroidide eklem effüzyonu, sinovyal kalınlaşma çoğunlukla kaydedilmiştir. Ayrıca TSH'ın fazla salınımının sinovyal membranda adenilat siklaz aktivitesini artırarak eklemde effüzyona yol açabileceği ileri sürülmüştür (105). Romatoid artrit hastalarında yapılan denge testlerinde ise dengenin etkilendiğini ve düşme riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Tiroid hormonundaki düzensizliklerin inflamatuvar hastalıklarda eşlik edebildiği romatolojik tutulumla da dengeye etki ettiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatürde hipotiroidi ve hipertiroidin denge ile ilişkisini değerlendiren çalışmaya rastlanamadı. Ancak hipotiroidi ve hipertiroidi kliniğinde rastladığımız bulgulardan nöropati, miyopati, fibromiyalji, romatolojik bulgular gibi bazı bulguların dengeye olan etkilerini araştıran çalışmalar mevcut olup bu araştırmalarda da dengenin negatif olarak etkilendiği tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda hipertiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun statik denge indeksi (SDİ) skor ve postural salınıma bağlı basınç merkezinin yer değiştirme miktarları incelendiğinde genel stabilite indeksi ve antero-posterior indeksi değerleri hasta grupta daha yüksek bulundu. Aynı şekilde medio-lateral indeksi ve düşme riski değerleri de hasta grupta yüksek ve anlamlı bulundu. Hasta grup ile kontrol grubunun

yaş, boy ve vücut ağırlığı ortalamaları arasında istatistiksel farklılık izlenmedi. Hipertiroidi denge parametreleri ve VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi. Düşme riski indeksi hariç diğer denge parametreleri ve yaş pozitif korelasyon gösterdi.

Hipotiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun statik denge indeksi (SDI) skor ve postural salınımına bağlı basınç merkezinin yer değiştirme miktarları incelendiğinde genel stabilite indeksi ve antero-posterior indeksi değerleri hasta grupta daha yüksek bulundu. Aynı şekilde medio-lateral indeksi ve düşme riski değerleri de hasta grupta yüksek ve anlamlı bulundu. Hasta grup ile kontrol grubunun yaş, boy ve vücut kitle indeksi ortalamaları arasında istatistiksel farklılık izlenmedi. Hipotiroidi grubunda medio-lateral indeks hariç diğer denge parametreleri ve VKİ arasında ve yaş ile antero-posterior indeks ve düşme riski arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi.

Denge kaybı nedeniyle gelişebilecek düşmelere bağlı fraktür özellikle yaşlı hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu çalışmada hem hipotiroidi hem de hipertiroidide denge bozukluğu olduğu gösterilmiştir.

Tiroid hormonlarının hedef organlardaki birçok etkileri gibi denge üzerine olan etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak çalışmamız, özellikle yaşlı hastalarda düşme ve fraktür nedeniyle artan mortalitenin önlenmesinde, hipotiroidi ve hipertiroidili hastalara kısa sürede etkili tedavilerin yapılmasının gerekliliğini göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Erol Ç. İç Hastalıkları. 1. Baskı-2008 MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2008;2:3703-19.
2. Kabalak T. Tiroid anatomi ve Embriyolojisi. Tiroid El Kitabı. İzmir Güven Kitapevi. 2009;3-9.
3. Yetkin E, İçöz G, Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G. Tiroidin anatomisi, histolojisi ve benign tiroid patolojilerinde cerrahi tedavi. Klinik tiroid. 2000;437-438.
4. Braverman LE, Utiger RD, Capenn C.C. Normal development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. The Thyroid. Lippincott. 2000;8:4-24.
5. Gürcan Ü. Tiroid embriyolojisi ve gelişim anomalileri. Tiroid hastalıkları ed. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara. 2000;1-10.
6. Kabalak T. Tiroid hormonu. Tiroid El Kitabı. İzmir Güven Kitapevi. 2009;25-29
7. Dunn JT ve ark. The prevention and manegement of iodide induced hyperthyroidism and its cardiac futures. Thyroid. 1998;8(1):101-6.
8. Koloğlu EG. Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. MN Medikal & Nobel. Ankara 2005;240:158-168.
9. Alagöl F, Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Tiroid hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001;121:95-103.
10. Lazarus JH. Sporadic and post partum thyroiditis. Lewis E. Braverman and Robert D. Utiger Werner and Ingbar. The Thyroid. 2005;9:524-35.
11. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B ve ark. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocrine-Review. 2002; 23(1):38-89.
12. Brant GA. The molecular basis of thyroid hormone action. New England Journal of Medicine. 1994;331:847-853.
13. Kabalak T. Tiroid hormonu. Tiroid El Kitabı. İzmir Güven Kitapevi. 2009; 31-32.
14. Braverman LE, Utiger RD, Kopp P. Thyroid hormone synthesis. Werners and Ingbar's. The Thyroid. 2013;10:48-74.
15. Braverman LE, Utiger RD, Carosso N. Thyroid hormone synthesis. Werners and Ingbar's. The Thyroid. 2013;10:32-48.
16. Masini-Repiso A.M ark. Biochemical and functional changes during the bovine fetal thyroid development. Thyroid. 1998;8(1):71-80.

17. Wiersinga WM, Aldo Pinchera. Functional anatomy, physiology and pathophysiology. *Endocrinology and Metabolism*. 2001;139-151.
18. Wolff J. In my view, a miss for NIS. *Thyroid*. 2002;12(4): 295-297.
19. Marino M. ve ark. Megalin in the thyroid physiology and pathology. *Thyroid*. 2001;11:47-56.
20. Braverman LE, Utiger RD, Hector M, Targovnik. Thyroglobulin structure function and biosynthesis. *Werners and Ingbar's. The Thyroid*. 2013;10:74-93.
21. Moya CM. ve ark. Identification and characterisation of a novel large insertion/deletion polymorphism of 1464 base pair in the human TG gene. *Thyroid*. 2003;4:319-323.
22. Taurog A.M, Braverman LE, Utiger RD. Hormonesynthesis: Thyroid iodine metabolism. *Werners and Ingbar's. The Thyroid*. 2000;8:61-74.
23. Ralph P. ve ark. The TSH receptor and thyroid disease. *Billiere's Clin. Endoc. Metab*. 1996;10(1):9-27.
24. Basil Rapaport, Braverman LE, Utiger RD. The thyrotrophine receptor. *Werners and Ingbar's. The Thyroid*. 2000; 8:219-223.
25. Latrofa F. ve ark. Evidence that the thyrotropin receptor protease is membrane associated and is not within lipid rafts. *Thyroid*. 2004;14(10):801-5.
26. Tanaka K. ve ark. Reassessment of the location of the thyrotrophin receptor 50 aminoacid insertion provides evidence in favor of a second downstream cleavage site. *Thyroid*. 2001;11(2):111-4.
27. Bianco AC, Larsen PR, , Braverman LE, Utiger R. Intracelüler pathways of iodothyronine metabolism. *Werners and Ingbar's. The Thyroid*. 2005;9:109-35.
28. Germain DLSt, Leslie DeGroot, J.Larry Jameson. Thyroid hormone metabolism. *Endocrinology*. 2006:1861-62.
29. Yiğit G. Yiğit R. *Tiroid Fizyolojisi: Tiroid hastalıkları ed. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, AB Ofset Basın Yayın Matbaacılık ve Ambalaj Sanayi, Ankara*. 2000;28-65.
30. Balint K. *Endocrine Physiology The Thyroid Gland, The McGraw-Hill Companies Phidelpia*. 2000;307-360.
31. Nussey S, Whitehead S. *Endocrinology An Integrated Approach Bios Scientific Publishers Ltd. Oxford*. 2001;71-77.

32. Stockigt JR. Free Thyroid Hormone Measurement. *Endocrinol. Metab. Clinics North America*. 2001;30(2):265-89.
33. Ross DS. Serum thyroid stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol. Metab. Clinics of North America*. 2001;30(2):245-64.
34. Laurence MD, Carole AS. Laboratory Medicine Practice Guidelines Laboratory Support for the Diagnosis of Thyroid Disease. Pre- Analytic Factors. The National Academy of Clinical Biochemistry. Durik Advertising Inc. 2003;6: 46-84.
35. Saravanan P, Dayab CM. Thyroid Autoantibodies. *Endocrinol. Metab. Clinics of North America*. 2001;30(2):315-37.
36. Torrens JI, Bruch H. Serum thyroglobuline measurement. *Endocrinol. Metab. Clinics North America*. 2001;30(2):429-67.
37. Stockigt JR. Free Thyroid Hormone Measurement. *Endocrinol. Metab. Clinics North America*. 2001;30:265-88.
38. Gittoes N.J.L, Franilyn Sarne D.H, Refetoff S., Sfeppard M.C., Leslie J. DeGroot, J. Larry Jameson. Thyroid Function Tests: *Endocrinology*. 2001;4:1361-62.
39. Kabalak T. Tiroid Hastalıklarında Laboratuvar. *Tiroid El Kitabı. İzmir Güven Kitapevi*. 2009;69-88.
40. Demers L. M, Spence C. Laboratory Support For The Diagnosis And Monitoring Of Thyroid Disease *Laboratory Medicine Practice Guidelines*. 2003;58(2):138-40.
41. Hay J. D, Klee G. G, Thyroid Dysfunction. *Endocrinol. Metab. Clinics of North America*. 1988;17(3):473-509.
42. Singer P, Stephan Falk. Clinical Approach to Thyroid Function Testing. *Thyroid Disease*. Lippincott-Raven. 1997;2:41-2.
43. McIver B, Morris J. The Pathogenesis of Graves Disease. *Endocrinol. Metab. Clinics of North America*. 1998;27-73.
44. Hegedüs L. Thyroid ultrasound *Endocrinol. Metab. Clinics North America*. 2001; 30(2):339-60.
45. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle Aspiration Biopsy of The Thyroid. *Endocrinol. Metab. Clinics North America*. 2001;30(2):361-400.
46. Meier DA, Kaplan MM. Radiiodine uptake and Thyroid scintiscanning. *Endocrinol. Metab. Clinics North America*. 2001;30(2):291-313.

47. Erol Ç. İç Hastalıkları. 1. Baskı-2008 MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, Cilt 2. 2008;3713-3716.
48. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In Harrison's Principles of Internal Medicine. 2001;2060-2084.
49. Dillman WH. The Thyroid. In Cecil Textbook of Medicine. 2004;1391-1411.
50. Greenspan FS. The thyroid gland. In Basic and Clinical Endocrinology/ MC Graw-Hill. 2004;215-294.
51. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York. 2007;8:209-280.
52. Physiology Arthur C Guyton. Textbook of Medical Physiology 7nd ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2001:1291-1301.
53. William F Ganong. Ganong Medical Physiology 16nded, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV. 2002:345-356.
54. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. Annu Rev physiol. 2000;62:439-66.
55. Cherly L, Dabon M, Martin I ve ark. Clinical and diagnosis of thyrotoxicosis. Endocrinol. and Metab. Clinics of North America. 1998;27(1):25-35.
56. Levis E. Braverman ve Robert G. Utiger. Thyrotoxicosis. Levis E. Braverman and Robert G. Utiger. Werner-Ingbar. the Thyroid. 2005;9:453-57.
57. Kabalak T, Tiroid El Kitabı. İzmir Güven Kitabevi. 2009;395-508.
58. Michele Marine, Luca Chiovato, Aldo Pinchera. Stresful life events and Graves' Disease. Eur J Endocrinol. 1996 Jun;134(6):680-2.
59. Irwin Klein ve ark. Thyrotoxicosis and heart. Endocrinol. and Metab. Clinics of North America. 1998;27(1):51-62.
60. Bartalena L, Vitti P, Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. Aldo Pinchera. Endocrinology and Metabolism. 2001;161-2.
61. Gough SCL. The genetic of Graves Disease. Endocrinol and Metab. Clinics North America. 2000;29(2):255-66.
62. Kabalak T, Tirotoksikozlar, Graves Hastalığı. Taylan Kabalak, Candeğer Yılmaz, Mehmet Tüzün. Endokrinoloji El Kitabı. 2003;225-8.

63. Henneman G, Graves Disease Leslie De Groot, J. Larry Jameson. *Endocrinology* Volume. 2006;2:2043-5.
64. Larsen P.R, Ingbar S.H, The Thyroid Gland. Wilson-Foster. *Textbook of Endocrinology*. 1992;8:420-455.
65. Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L ve ark. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(6):2270-4.
66. Amino N, Hidaka Y, Chronic thyroiditis. Leslie De Groot and J. Larry Jameson. *Endocrinology*. 2006;5:2055-7.
67. Micheal T. Central hyperthyroidism. *Endocrinol and Metab. North America*. 1998; 27(1):187-203.
68. Ogawa Y. Intracellular small TSH secreting pituitary adenomas, 2 case reports *No Shinkei Geka*. 2007;35(7):679-84.
69. Lazar RB. *Principles of Neurologic Rehabilitation*. Mc Grow Hill. Newyork. 1998;173-98.
70. Beyazova M, Gökce-Kutsal Y. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi. Ankara. 2000;46-426.
71. Akman MN, Karataş M. *Temel ve Uygulanan Kinezyoloji Haberal Eğitim Vakfı*. Ankara . 2003;47-9.
72. Hall KE, Liu J. Impaired inhibitory G protein function contributes to increased calcium currents in rats with diabetic neuropathy. *J Neurophysiol*. 2001;86:76-77.
73. Lephard SM, Pincivero DM, Giraldo JL, The role of Proprioception in the management and Rehabilitation of athletic injuries. *The America Journal of Sports Medicine*. 1997;25(1):130-137.
74. Hassan BS, Mocket S, Doherty M. Static Postural Sway, proprioception and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subject. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:612-618.
75. Karlsson A, Frykberg G. Correlation between force plate measures for assessment of balance. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2000;15(5):365-9.
76. Pollock AS, Durward BR, Rowe PJ, Paul JP. What is balance? *Clin Rehabil*. 2000; 14(4):402-6.

77. Öken Ö. Postür. Beyazova M, Kutsal YG (Editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. İkinci baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitapevleri. 2011;243-58.
78. Duarte M, Freitas SM. Revision of posturography based on force plate for balance evaluation. *Rev Bras Fisioter.* 2010;14(3):183-92.
79. Hansen MS, Dieckmann B, Jensen K, Jakobsen BW. The reliability of balance tests performed on the kinesthetic ability trainer (KAT 2000). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2000;8(3):180-5.
80. Balaban B, Nacı B, Erdem HR, Karagöz A. Denge Fonksiyonunun Değerlendirilmesi. *FTR Bil Der JPMRS.* 2009;12:133-9.
81. Mancini M, Horak FB. The relevance of balance assessment tools to differentiate balance deficits. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010;46(2):239-48.
82. Horak FB. Clinical assessment of balance disorders. Review. *Gait Posture.* 1997;(6):76-84.
83. Kornetti DL, Fritz SL, Chiu YP, Light KE, Velozo CA. Rating scale analysis of the Berg Balance Scale. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(7):1128-35.
84. Howe TE, Rochester L, Jackson A, Banks PM, Blair VA. Exercise for improving balance in older patients. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2007;17(4):CD004963
85. Browne JE, O'Hare NJ. Review of the different methods for assessing standing balance. *Physiotherapy.* 2001;87(9):489-495.
86. Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional reach: a new clinical measure of balance. *J Gerontol.* 1990;45(6):192-7.
87. Isles RC, Choy NL, Steer M, Nitz JC. Normal values of balance tests in women aged 20-80. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(8):1367-72.
88. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther.* 2000;80(9):896-903.
89. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142-8.
90. Cachupe JCW, Shifflet B, Kahanov L, Wughalter EH. Reliability of biodex balance system measures. *Meas Phys Edu Exerc Sci.* 2001;5:97-108.
91. Aydog E, Aydog ST, Cakci A, Doral MN. Dynamic postural stability in blind athletes using the biodex stability system. *Int J Sports Med.* 2006;27:415-418.

92. Akın S, İnanır A. Guatr Hastalarında Kas İskelet Sistemi Bulgularının Değerlendirilmesi. (Cukurova Medical Journal). 2013;38(2):261-269.
93. Tonner D.R. Schlechte J.A. Neurological complications of thyroid and parathyroid disease. Med Clin North Am. 1993;77:251-263.
94. Abend W.K, Tyler H.R. Thyroid disease and the nervous system. Neurology and General Medicine. Churchill Livingstone, New York. 1995;18:333-347.
95. Klein I, Ojamaa K. Tiroid (neuro)myopathy. The Lancet, Commentary. 2000;356-614.
96. Braverman LE, Utiger RD. The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. Werner and Ingber's. 2005;9(22):453-456.
97. Chi Lin C, Tsan K.W, Chen P.J. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. Chest. 1992;102:1663-67.
98. Yazıcı S, Yağlı M, Ataoğlu S. Guatrlı Hastalarda Romatolojik Semptom ve Bulgular. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;1:16-21.
99. Lord S.R., Clark R.D. Postural stability and associated physiological factors in a population of aged persons. J.of Gerontology. 1991;46(3):69-76.
100. Lord S, Castell S. Physical activity program for older persons: effect on balance, strenght, neuromuscular control and reaction time. Arch phys med rehabil. 1994;78:208-212.
101. Oka N, Sugiyama H, Kawasaki T. Falls in peripheral neuropathy. Rinsko shinkeigaku. 2005;45(3):207-10.
102. Richardson JK. Factors associated with falls in older patients with diffuse polyneuropathy. J. Am Geriatr soc. 2002;50:1767-73.
103. Wolfson L, Judge J, Whipple R. Strenght is major factorsin balance, gait and occurance of falls. J. Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1995;50:64-67.
104. Bhansali A, Chandran V, Rewesh T, Kashyap A, Pash RI. Acut myoedema: an unusual presenting manifestation of hypothyroid myopathy. Postgrad Med J. 2000;76:99-100.
105. Argov Z, Renshaw PF, Boden B, Winokur A, Bank WJ. Effects of thyroid hormones on skeletal muscle bioenergetics. In vivo phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study of humans and rats. J Clin Invest. 1988;81:1695-701.

106. Klein I, Kaje O. Thyroid (neuro) myopathy. *Lancet*. 2000;19:356(9230):614-16.
107. Duffy RF, Van den Bosch J, Laman DM. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:750-5.
108. Carrette S, Lefrançois L. Fibrositis and primary hypothyroidism. *The Journal of Rheumatology*. 1988;15:1418-21.
109. Cantürk F. Fibromiyalji ve diğer eklem dışı romatizmaları. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Tıp Kitapevi, Ankara. 2000;1654-60.
110. Clauw DJ. Fibromiyalgi. (In) Ruddy S, Harris Jr, Sledge CB, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. WB Saunders Company. Philadelphia. 2001;6:417-28.
111. Ream R, Richardson A. Fatigue: a concept analysis. *International Journal of Nursing Studies*. 1996;33:519-529.
112. Echeverry DM, Kedlaya Divakara. Hypothyroid myopathy. *Ann Med Interna*. 2001;18:345-6.