



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI İLE
MEVSİMLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Cemil BİLİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE

**DÜZCE
2009**

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ ve YÖNTEM	12
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ	26
7. ÖZET	27
8. ABSTRACT	28
9. KAYNAKLAR	29
10. ÖZGEÇMİŞ	33

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertiroidi ve hipotiroidi en sık gördüğümüz tiroid fonksiyon bozukluklarıdır. Hipertiroidi baskılanmış tiroid stimulan hormon (TSH) ve artmış serbest tiroid hormon (sTH) düzeyleri ile karakterizedir. Hipotiroidi ise artmış TSH ve azalmış sTH düzeyleri ile seyreden klinik tablodur. Serbest tiroid hormon düzeylerinin normal olduğu, sadece TSH düzeylerindeki azalma veya artmanın olduğu tablolar da subklinik tiroid fonksiyon bozuklukları olarak isimlendirilir.

Her iki hastalıkta kendine has klinik bulgular ile karşımıza gelir. Hipertiroidizm de sık gördüğümüz semptomlar, terleme, sıcak intoleransı, incelmış cilt ve saçlar, Graves oftalmopatisi, taşikardi, dispne, diyare ve anksiyetedir. Hipotiroidide ise kaba cilt, saçlarda dökülme, soğuk intoleransı, bradikardi, kabızlık, depresyon sık görülmektedir (1,2).

İki hastalığında en önemli ortak özelliği multi sistemik tutulum yaparak bu sistemlere ait bulgular ile karşımıza gelmeleridir. Tanı koymada sıklıkla sorun yaşanmaz iken laboratuvar ve klinik bulgular en büyük yardımcılarımızdır. Tiroid fonksiyon bozukluklarının sıklığı bölgesel, toplumsal, beslenme durumu, yaş ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Batı toplumlarında özellikle Amerika Birleşik Devletlerin' de aşikar hipotiroidi sıklığı %0.1 -2 iken, subklinik hipotiroidi sıklığı ise %5'tir. Bu oran yaşlı popülasyonda %15' lere kadar ulaşabilmektedir. Aşikar hipertiroidi sıklığı %0.2 -1 iken subklinik hipertiroidi ise %0.7 -10 oranında görülmektedir (3,4).

Hipertiroidizmin nedenleri arasında en sık Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guatr, tiroiditler ve iyotlu ilaç kullanımı yer almaktadır (5,6). Günümüzde kontrast içerikli radyolojik tetkiklerin ve amiodaron gibi iyot içeriği yüksek olan ilaçların yaygın kullanımları özellikle yaşlı popülasyonda artan tirotoksikoz tablolarına yol açmaktadır. Bu sorun endemik guatr bölgelerinde daha da ciddi klinik sorunlara sebep olabilmektedir (7,8).

Tiroid fonksiyonları ile mevsimler arasındaki ilişki her zaman için araştırılmakta olan güncel konulardan olmuştur. Belirli dönemlerde bu grup hastaların sayısında artma ve azalma birçok araştırmacının dikkatini çekmekle beraber kesin etiyolojik faktörler henüz

belirlenememiştir. Hastalıkların tanı zamanları, mevsimler ve otoimmunité arasında ki ilişki araştırılan konuların başındadır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre orta derecede iyot eksikliği bölgesi olan ülkemizde ilaveten Düzce ve çevresinde guatr ve muhtemelen bu zeminde hipertiroidi ve hipotiroidi polikliniklerde en sık gördüğümüz hastalık gruplarındandır. Bu hastalar her dönemde görülse de, bazı aylarda artan sıklıkta polikliniğimize başvurmaları bizi tiroid disfonksiyonları ile mevsimler arasında olası bir ilişkiyi araştırmaya yöneltti. Bu bağlamda klinik gözlemlerimizi değerlendirmek ve doğruluğunu araştırmak için iç hastalıkları polikliniğimize 2007 yılında ilk defa başvuran hastalar incelenerek tiroid fonksiyon bozukluklarının tanı zamanları ile mevsimler arasındaki olası ilişkiyi araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Hastalıkları Fizyopatolojisi

2.1.1. Tiroid Hormon Sentezi ve Düzenlenmesi

Tiroid bezi, boynun ön tarafında sağ lob, sol lob ve istmustan oluşan yaklaşık 20 gram ağırlığında bir endokrin organdır. Histolojik olarak en küçük birimini folikül hücresi, bunu çevreleyen kolloid madde ve bitişğinde yer alan parafoliküler C hücreleri oluşturur. Tiroglobulin kolloid madde içinde bulunur ve tiroid hormonlarının depo görevini görür. Tiroid hormon sentezi için iyot elementine gerek vardır. L-tiroksin (tetraiodothyronine, T4)'in moleküler ağırlığının %65'ni ve L-triiodothyronine (T3)'nin %58'ni iyot oluşturuken bir erişkinin günlük iyot gereksinimi en az 75 mcg (ortalama 100 -150 mcg) 'dir. (1 kilogram tuzda 76 mg iyot bulunmaktadır) (9).

Dolaşımdaki inorganik iyot aktif olarak folikül hücresine transport olur (Na-I ve Apikal iyot transporter). Transfer olan inorganik iyot H_2O_2 varlığında tiroid peroksidaz enzimi (TPO) yardımıyla okside olarak organik iyot haline gelir. Bu işlemi takiben iyot tiroglobulinde bulunan tirozin rezidülerine bağlanarak monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşumunu sağlar (10).

Tiroglobulin içinde oluşan T3 ve T4 folikül hücresine girer; proteolizis sonrası dolaşıma salınır. Tiroid bezinden %80 oranında T4 salınırken %20 oranında T3 salınır. Perifer dokularda aktif form T3 hormonudur. Ayrıca periferde T4 hormonundan T3 dönüşümünü deiodinaz enzimi sağlar.

Tiroid stimulan hormonun yapısında alfa (α) ve beta (β) subunitler olup alfa subunit FSH, LH, hCG hormonlarıyla ortakdır. Beta subunit ise TSH' a özgüdür. T3 ve T4 hormonları negatif feed-back (negatif geri dönüşüm) ile TSH salınımını düzenlerler. Ayrıca hipotalamusta TRH salınımında inhibe ederek tiroid hormonlarının regülasyonuna katkıda bulunurlar (11).

Wolf-Chaikof etkisi, dolaşımda fazla miktarda iyot varlığında tiroid dokusundaki hormon sentezinde bir azalma olur. Bu durum, aşırı iyotun tiroid peroksidazı (TPO) baskılanması ile gerçekleşmektedir. Ancak kesin mekanizmalar tam aydınlatılamamıştır. Bu etki özellikle tirotoksikoz durumlarında tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Normal bir tiroid dokusu yaklaşık 10 günde bu baskılanmadan kurtularak fonksiyonlarını tekrar kazanır (12). **Jodbasedow etkisi**, aşırı iyot alınması durumlarında (kontrastlı maddeler, iyotlu ilaçlar, diyetsel iyot vs.) tiroid dokusunun hormon sentezini arttırarak hipertiroidi tablosunun ortaya çıkmasıdır. Bu etki açısından guatrli kişiler ötiroid bile olsa riskli grupturlar (13).

2.1.2. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

En sık gördüğümüz otoimmün tiroid hastalıkları Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditidir. İmmün mekanizmalar benzer olsa da klinik sonuçları farklılık gösterir. Örneğin, Graves hastalığında stimulan antikorlar tarafından hipertiroidi tablosu oluşturulurken, Hashimoto hastalığında ise blokan tipte antikorlar sebebiyle hipotiroidi tablosu oluşmaktadır. Otoimmün tiroid hastalıklarında ailesel geçişin HLA DQA1*501 pozitif olanlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tiroid otoantikorları pozitif kişilerde tiroid dışı diğer otoimmün hastalıklarla birliktelikte görülebilmektedir.

Dört önemli tiroid antijeni hastalıklardan sorumludur (14,15).

1-Tiroglobulin (TBG); Folikül lümeninde bulunan ve tiroid hormonlarını depo eden proteindir. Asetilkolinesteraz ile benzer yapıda olduğundan oftalmopatiye rol oynadığı düşünülmektedir.

2- TSH reseptör; Adenilat siklaz Gs' e bağlanarak etkir ve TSH gibi fonksiyon gösterir. Graves hastalığında rol oynar.

3- Tiroid Peroksidaz (TPO); İzofromlarından TPO-2 tiroid dokusunda bulunur ve TSH etkisi ile sentezi artar. (Hocam isoform 3 'ü bulamadım, bendeki kaynakta 2 diyor,bu yüzden cümleyi bu şekilde yazdım)

4- Sodyum-İyot transporter (NIS); Folikül hücresi bazal membranda bulunup iyot transportunu sağlar. Graves ve Hashimoto'da sırasıyla %10 ve %20 pozitif saptanmakla birlikte bu hastalıklarla ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Tiroid otoimmünitesinde önemli rol alan T hücreleri 2 tiptir. TH1, interferon gama, TNF alfa/beta, IL-1, IL-2 aracılığıyla destrüksiyona yapar. Bu hücre tipi Hashimoto tiroiditinde önemli rol oynar. TH2 ise destrüksiyonu engelleyen sitokinleri (IL-3-6 ve IL-10) salgılar. TH2 Graves hastalığında salgıladığı anti-inflamatuvar sitokinler sayesinde tiroid dokusunun sağlam kalmasını sağlar (16,17).

2.1.3.Tiroid Fonksiyon Testleri ve Yorumlanması

Radyoaktif İyot Uptake (RAIU):Radyoaktif madde alınımından 24 saat sonra tutulum ölçümü esasına dayanır. Normal değeri %5-30'dur.

Yüksek RAIU görüldüğü durumlar;

Hipertiroidizm

Nontoksik Guatr (Hashimoto erken dönem)

Aşırı hormon kaybı (Nefrotik sendrom, Kronik diyare)

İyot yetmezliği

Lityum kullanımı

Tiroiditlerin düzelme fazı

Düşük RAIU görüldüğü durumlar;

Hipotiroidizm

Kronik Hashimoto tiroiditi

Teknik hata

Tiroid hormon tedavisi

Struma ovarii
Aşırı iyot alımı
Subakut tiroidit
Ağrısız tiroidit
Postpartum geçici tirotoksikoz
Amiodaron indüklediği hipertiroidizm
İlaçlar (Steroidler, Thioamidler, Sülfanomidler, Salisilat kullanımı)
İyot klirensinde azalma (Kalp yetmezliği ve Böbrek yetmezliği).

Tiroid Antikorları: Anti-tiroglobulin (ATG) ve anti-mikrozomal (anti-TPO) en sık kullanılan antikorlardır. Amerika Birleşik Devletlerinde normal populasyonda bu antikorların pozitifliği %10-15 arasında görülmektedir. Antikor pozitifliği kadınlarda ve yaşlılarda daha fazladır. Otoimmün tiroid hastalığının varlığı için anti-TPO daha önemli olup, Hashimoto hastalığında %95 pozitif saptanırken bu oran Graves hastalığında %85'tir.

TPO antikor pozitif olan kişilerde lityum, amiodaron ve interferon kullanımı sonrası tiroid disfonksiyon riski daha fazladır.

Anti-TG ise özellikle tiroid kanser ve tedavi sonrasında takipte önemli bir antikordur.

Stimulan tipte TSH reseptör antikorları diğer iki antikordan farklı olarak Graves hastalığına daha özgüdür. Antikor düzeyi Graves hipertiroidizminin remisyonu hakkında bilgi verirken gebedeki hipertiroidizmin Graves hipertiroidizminden ayırımında da faydalıdır.

Tiroglobulin (TG): Vücutta sadece tiroid folikül hücrelerinden salgılandığı için özellikle tiroid kanseri izleminde çok yararlıdır. Ötiroid her insanda dolaşımında TG saptanabilir. Normal değeri 13.5 ng/ml' dir. Tiroid hacmi arttıkça TG düzeyide artar (her 1 gr tiroid dokusu 1-2 ng/ml TG salgılar). TSH reseptörlerinin stimülasyonu ile (Graves ve gebelikte oluşan hCG etkisi) TG düzeyleri artar. 5-Fluorouracil (5-FU) kullanımı, östrojen etkisi TG düzeylerini arttıran diğer nedenlerdir.

Serbest T3-T4 (sT3, sT4): Normal değer aralıkları sT3 için 0.2 -0.5 ng/dl, sT4 içinse 0.7 -2.1 ng/dl dir. Hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizminin tanısı ve takibinde kullanılır. Heparin kullanan hastalarda sT4 düzeyleri yanlışlıkla yüksek çıkabilir (4,18 -21).

2.2. Tiroid hastalıklarının sıklığı

Tiroid disfonksiyon sıklığı bölgesel, toplumsal, beslenme durumu, yaş ve cinsiyet farklılığına göre değişiklik gösterir. Batı toplumlarında özellikle Amerika Birleşik Devletlerinde aşikar hipotiroidizm sıklığı %0.1-2' dir. Subklinik hipotiroidi ise %5 sıklıkta görülür ancak, yaşlı popülasyonda %15' lere kadar ulaşabilmektedir. Klinik hipertiroidizm %0.2- 1 oranında görülürken, subklinik hipertiroidi ise %0.7- 10 oranında görülmektedir. Gerek hipertiroidizm gerekse hipotiroidizm kadın popülasyonunda erkeklere oranla 5–10 kat daha fazla görülür ve her iki cinsiyette yaşla birlikte sıklığı artar (2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerinde Türkiye orta derecede iyot eksikliği olan ülkeler arasında gösterilmektedir. Ülkemizde birçok bölgede iyot eksikliği ile birlikte endemik guatrda sık görülmektedir. Ancak bu verileri net bir şekilde gösteren prevalans ve insidans çalışmaları maalesef literatürde mevcut değildir. Şimşek ve arkadaşlarının yaptığı Düzce bölgesini içeren çalışmada konjenital hipotiroidizm (TSH>20 µ/mL) sıklığı %1.6 saptanmış iken, TSH değeri 5 mU/L ve üzeri ölçüt alındığında ise hipotiroidizm %26 oranında bulunmuştur (22).

2.3 Düzce Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Poliklinik verilerimiz

Düzce Tıp Fakültesi İç hastalıkları polikliniğinde yaptığımız çalışmada 2003 ve 2007 yılları arasındaki toplam 4803 erişkin hasta dosyası tarandı. Klinik gözlemlerimizle de uyumlu olan sonuçlarımızda gerek hipertiroidi gerekse hipotiroidi batı toplumlarına göre daha yüksek oranda saptandı. Dosyası taranan hastalardan hipotiroidizm hastaları, tiroidektomi ve RAI tedavi sonrası hipotiroidiler ve Hashimoto tiroiditinden oluşmaktaydı. Hipertiroidi hastaları ise Graves hipertiroidizmi, toksik nodül varlığı, ilaca bağlı tirotoksikoz, postpartum tiroidit ve diğer tiroiditleri de içermekteydi. Klinik hipertiroidi sıklığı %3.5 oranında, subklinik hipertiroidi ise %3.1 oranında bulundu. Klinik hipotiroidi ise %4.25 ve subklinik hipotiroidi %1.9 oranında saptandı (23). Veriler Tablo-1 'de bildirilmiştir.

Tablo-1 İç Hastalığı 2003 - 2007 yılları arası poliklinik verilerine göre tiroit fonksiyon bozuklukları sıklığı.

Toplam hasta	n= 4803		
Hipotirodi	n=290 %6,04	Subklinik n=86 %1.9	
		Klinik n=204 %4,25	Hashimoto n=142 %2.96
			Cerrahi n=55 %1,14
			RAI n=7 %0,1
Hipertiroidi	n=317 %6,6	Subklinik n=78 %3.1	
		Klinik n=90 %3,5	

2.4. Tiroid Hastalıklarının Tedavisi.

Klinik tirotoksikoz ve klinik hipotiroidizm tedavilerinde genel bir görüş birliği mevcuttur. Tirotoksikoz için tedavi seçenekleri, radyoaktif iyot tedavisi, antitiroid ilaçlar (propiltiourasil ve metimazol) ve cerrahi tedavidir. Tercih edilen tedavi yöntemi ülkeler ve bölgelere göre değişiklik gösterebilmektedir. Güncel tedavi klavuzlarında Graves hipertiroidisi ve toksik nodüle bağlı hipertiroidide radyoaktif iyot tedavisi ilk seçenek olarak önerilmektedir. Gebelerde radyoaktif iyot kullanımı kesin kontrendike iken tedavi olarak antitiroid ilaçlardan propiltiourasil veya cerrahi tedavi akılda kalması gereken tedavi seçenekleridir. Klinik hipotiroidide ise tiroid hormon (Levotiroksin) replasmanı vazgeçilmez tedavi seçeneğidir.

Subklinik tiroid fonksiyon bozukluklarında tedavi endikasyonları konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Hasta bazlı tedavi seçimi önerilmekte olup bu konuda en son 2005 yılında yayınlanan konsensus raporunda,subklinik hipertiroidi için tedavi endikasyonları kısaca; komorbid bir hastalığın bulunması (kalp yetmezliği, aritmi vs), osteoporoz veya osteopeni saptanması, tiroid sintigrafisinde sıcak nodül saptanması ve TSH değerinin ileri derecede baskılanmış olmasıdır (TSH<0.01 mU/L).

Subklinik hipotiroidi için tedavi endikasyonları ise TSH değerinin >10 mU/L olduğu durumlarda semptomların varlığı, hiperlipidemi, kardiyak risk faktörü bulunması, anemi, tiroid anikor pozitifliğidir.

TSH değer 4.5-10 mU/L arası değerlerde ise tedavi halen tartışmalı grubu oluşturmaktadır ancak gebe hipotiroidlerin tedavisi TSH >4.5 mU/L olan tüm değerlerde kesin olarak önerilmektedir (24, 25).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3. 1. Hasta Seçimi;

Düzce Üniverstesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde, 2006 Şubat -2007 Ocak döneminde polikliniğimize ilk defa başvuran ve daha önce hastalıkları bilinmeyen 2133 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar başvuru zamanlarına göre ayrılarak tiroid disfonksiyonu olanların tanı zamanları tespit edildi. Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda TSH, serbest T3-4, Tiroid antikor düzeyleri, ultrason ve tiroid sintigrafi bulguları saptandı. TSH değeri 0.27 – 4.7 ng/dL arası laboratuvarımızda normal kabul edilen aralıktı. TSH değeri 0.27ng/dL altındaki değerler tirotoksikoz, TSH değeri 4.7 ng/dL üzerindeki hipotiroidi kabul edildi. Serbest T3 ve serbest T4 normal değerleri ise sırasıyla 2.8 – 7.1 pmol/L ve 11.6 – 22 pmol/L di. Serbest T3 ve T4 düzeylerine bakılarak klinik ve subklinik ayrımı yapıldı.

Çalışma dışında bırakılma kriterleri;

- Daha önceden tiroidektomi yapılmış hastalar,
- Tiroid hormon replasmanı alan hipotiroidik hastalar,
- Antitiroid ilaç kullanım öyküsü olanlar,
- Antitiroid ilaç kullanmış remisyonda olan hastalar,
- Radyoaktif iyot tedavisi almışlar,
- Tiroid USG de nodül varlığı olup tiroid sintigrafisinde toksik nodül saptananlar.
- Diyabetik (tip-1) hastalar.

Klinik hipotiroidi hastalarında Hashimoto tanısı tiroid oto antikor (anti tiroglobulin ve/veya anti tiroid peroksidaz) pozitifliği ve tiroid ultrasonun da genişlemiş tiroid glandı, azalmış ekojenite ve homojen olmayan bir parankim tutulumu ile azalmış Doppler akım bulguları ile konuldu. Tirotoksikoz tanısı alan hastalarda serbest tiroid hormon düzeylerine ve klinik bulgulara göre subklinikler belirlendikten sonra ultrason ve sintigrafi ile toksik nodülü olanlar, tiroid dokusunda palpasyonda hassasiyet olanlar, gebelik ve son 3 ay içinde doğum

öyküsü olan, viral enfeksiyon veya boğazda hiperemi saptanan hastalar olası tiroidit tanılarını ile çalışmaya alınmadı. Hastanemizde radyoaktif iyot uptake'ini yapılamadığından dolayı tiroiditler klinik ve laboratuvar ile tanı konularak çalışma dışında bırakıldı. ATG ve/veya anti-TPO pozitif olan ve Doppler-ultrasonda homojen parankim tutulumu, diffüz kan akım artışı ve diffüz toksik guatr görünümü olanlar Graves hipertiroidizmi tanısı ile çalışmaya alındı. Eylül-Şubat arası soğuk mevsim dönemi, Mart-Ağustos arası ise sıcak mevsim dönemi kabul edildi.

3.2 Laboratuvar Değerlendirme;

Sabah açlık kan şekeri, glukoz, kreatinin, serum elektrolitleri, karaciğer enzim düzeyleri p800 sistemi (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) ile TSH (thyrotropin), serbest T4 (FT4), serbest T3 (FT3) düzeyleri e170 modular analitik (Roche/ Hitachi, Indianapolis, IN, USA) sistemi ile, serum hemogram düzeyleri ise while Sysmex XT 2000i (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) ile bakılarak ölçüm yapıldı.

3.3 Radyolojik Değerlendirme;

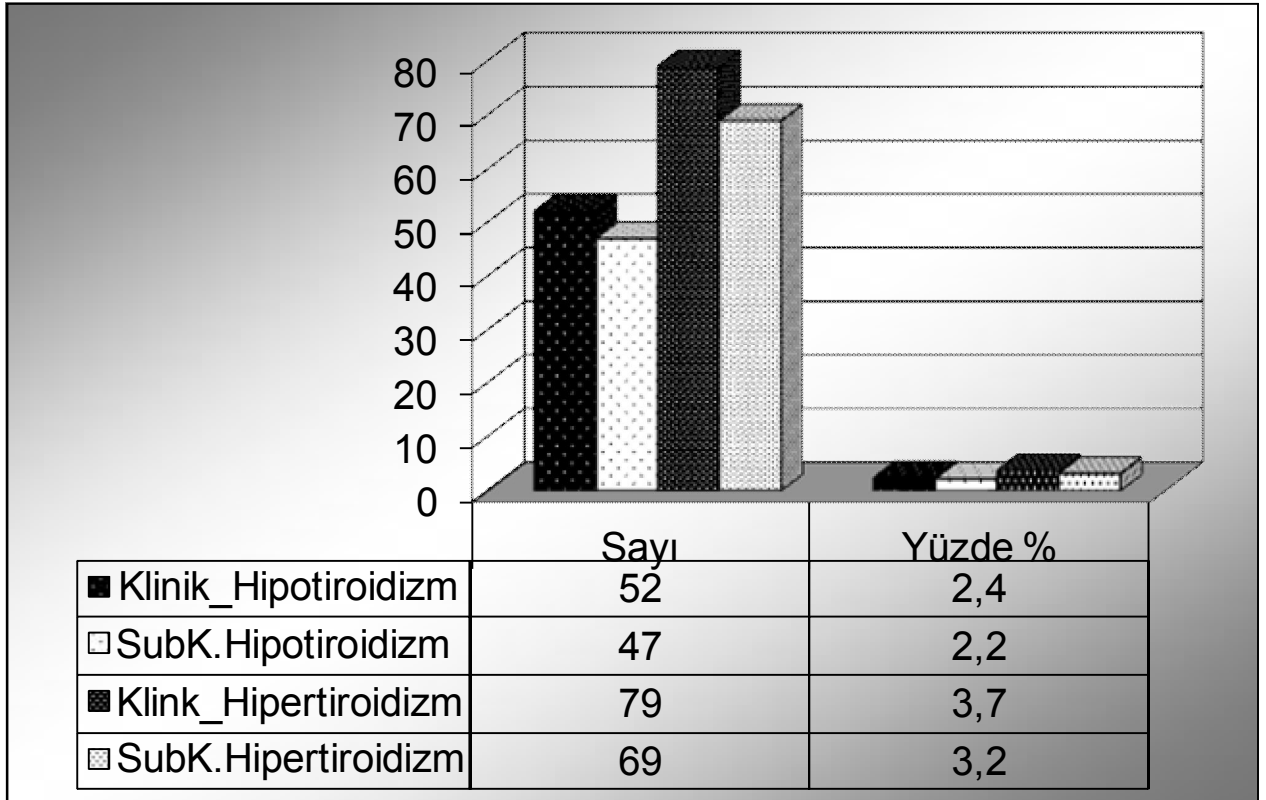
Tiroid incelemeleri B-Mod ultrasonografi ve dublex doppler incelemeleri (General Elektrik LOGİO3, Kore) 7.5 -13.5 MHz'lik multifrekans lineer array prob ile yapıldı. Tiroid ultrasonu ile tiroid volümü, tiroid parankimi, nodül varlığı ve Doppler görüntülemeleri yapıldı.

3.4 İstatiksel Değerlendirme;

Tanımlayıcı ve temel veriler, normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standard sapma ve normal dağılım göstermeyenlerde medyanve düşük- yüksek aralık olarak belirtildi. Grup karşılaştırmalarında, yine veri dağılımına göre parametrik test olarak Student's t-test veya non-parametrik Mann- Whitney U testi kullanıldı. Tüm *P* değerleri çift-yönlü olarak hesaplandı. İstatistik hesaplamalarda SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı.

4. BULGULAR

Polikliniğimize bir yıllık süre zarfında toplam 2133 hasta ilk defa başvuruda bulundu. Tirotoksikoz %3.7 (n=79) hastada, subklinik tirotoksikoz ise %3.2 (n=69) hastada tespit edildi. Toplamda ise %6.9 (n=148) hastada tirotoksikoz tanısı konuldu. Klinik hipotiroidi ise %2.4 (n=52) hastada mevcut iken %2.2 (n=47) hastadada subklinik hipotiroidi görüldü. Toplamda hipotiroidi tablosu ise %4.6 (n=99) hastada görüldü (**Grafik1**). Tiroid fonksiyon bozukluklarının mevsim ve aylara göre dağılımı ise **tablo 2**' de verildi.



Grafik-1.Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ve Sıklıkları (Toksik nodül, Tiroiditler, Tiroidektomi yapılmışlar, Tiroid hormon replasmanı veya antitiroid ilaç alanlar dahil edilmemiştir).

Tablo-2. Hastaların ve Hastahkların Mevsim ve Aylara göre Dağılımı.

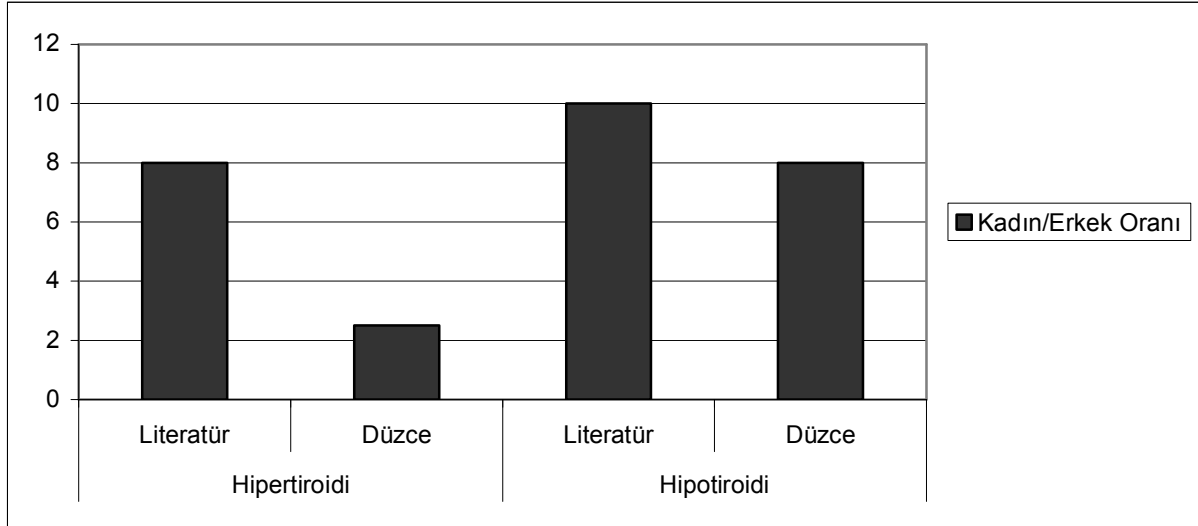
Ay	Hasta sayısı	Hipertiroidi			Hipotiroidi		
		Klinik	Subklinik	Toplam	Klinik	Subklinik	Toplam
Ocak	243	8	12	20	13	6	19
Şubat	150	6	5	11	7	1	8
Mart	140	7	8	15	6	2	8
Nisan	133	6	5	11	3	3	6
Mayıs	184	5	7	12	3	4	7
Haziran	161	7	7	14	3	3	6
Temmuz	160	1	3	4	3	3	6
Ağustos	168	2	4	6	1	0	1
Eylül	134	7	3	10	2	4	6
Ekim	128	5	4	9	2	8	10
Kasım	262	14	6	20	5	6	11
Aralık	270	11	5	16	4	7	11
Toplam	2133	79	69	148	52	47	99

Klinik gözlemlerimizle uyumlu olarak saptadığımız çalışma sonuçlarımızda gerek hipertiroidi gerekse hipotiroidi endemik iyot eksikliği ve guatr bölgesi olan Doğu Karadeniz’de sık görülmektedir. Tiroid disfonksiyon sıklığı özellikle erkek cinsiyeti etkileyecek şekilde hipertiroidi lehine oldukça yüksek bulunmuştur.

Tirotoksik hastaların yaş ortalaması 49.1(±11) olup, kadın erkek oranı 2.5/1, hipotiroidik hastaların ise 42 (±10) olup kadın erkek oranı 8/1 idi (Tablo3). Hipotiroidi ve hipertiroidide kadın erkek oranı literatür bilgisine göre 5-8/1 kadınlar lehine iken, bizim çalışmamızda hipertiroidi erkeklerde göreceli olarak daha yüksek oranda bulundu (**Grafik-2**) (3,4).

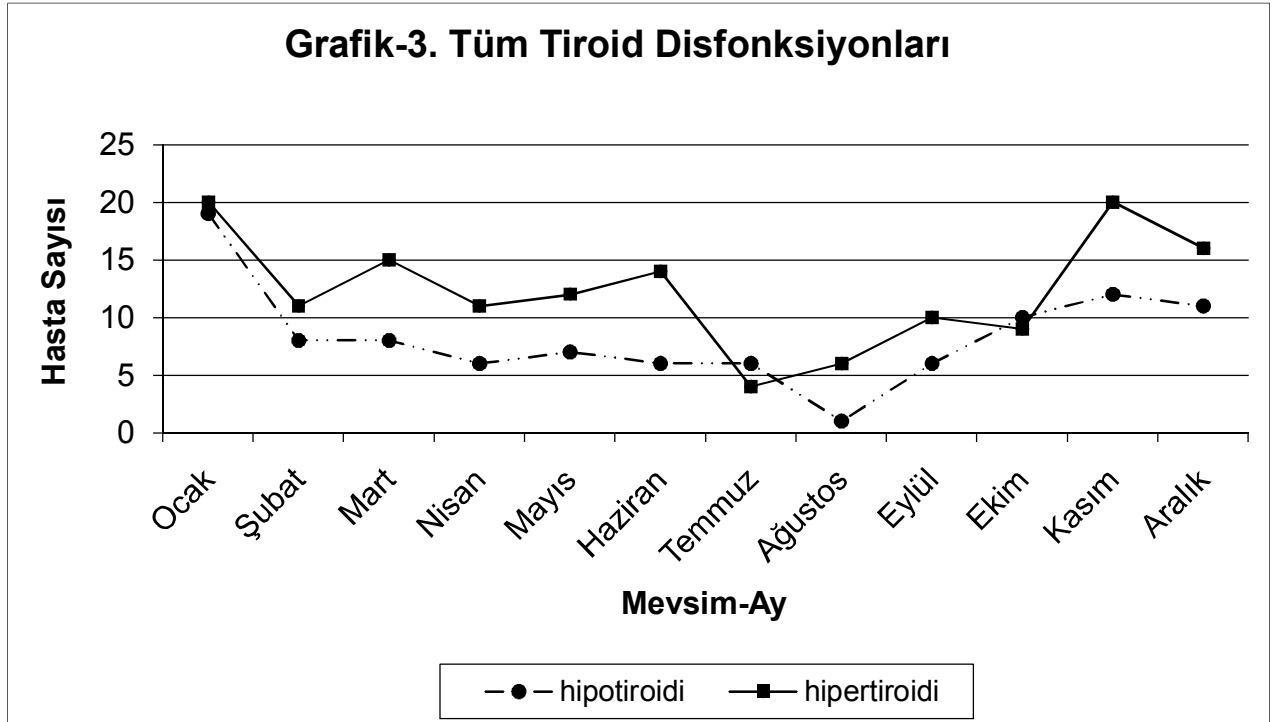
Tablo 3. Hastaların Demografik Özellikleri.

	Klinik Hipertiroidizm	Klinik Hipotiroidizm	Subklinik Hipertiroidizm	Subklinik Hipotiroidizm
Hasta sayısı	79	52	69	47
Yaş	48.5(±10)	40(±8)	49.8(±11)	43(±12)
Kadın/Erkek oranı	2.5/1	8/1	2.5/1	7/1
Hipertansiyon	5 (%6)	6 (%11)	4 (%5.7)	4 (%8.5)
Diyabetes Mellitus	1 (%1.2)	0 (%0)	2 (%2.8)	2 (%4)
Sigara kullanan hasta sayısı (%)	12 (%15)	10 (%19)	14 (%20)	8 (%17)



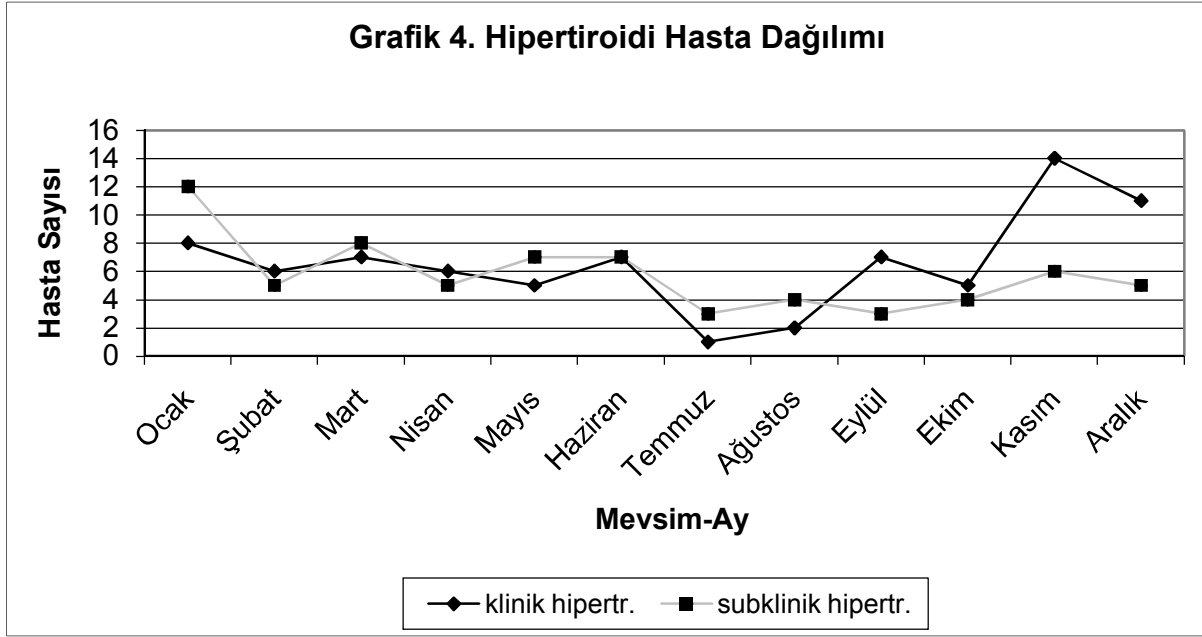
Grafik-2 Tiroid Bozukluklarının Cinsiyet Dağılımı

Tüm tiroid difonksiyonları değerlendirildiğinde, Eylül-Şubat arası 6 aylık soğuk mevsim periyodunda 151 hasta, Mart-Ağustos arası dönemde 96 hasta polikliniğimize başvuruda bulunduğu görüldü. Soğuk mevsim döneminde yaklaşık %50 (151/96) oranında daha fazla hasta sayısı saptandı ($P=0.047$). Bu fark hipertiroid hasta popülasyonunda daha da belirgindi (**Grafik 3**). Hem hipotiroidi, hem de hipertiroidi hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kışın kasım ve ocak aylarında pik yaptığı görüldü. Hipotiroid hastalarda, sıcak mevsim (Mart-Ağustos) döneminde 34, soğuk mevsim (Eylül-Şubat) döneminde 65 hasta ($P=0.022$) saptandı. Hipertiroid hastalarda ise bu sayı sırasıyla 86 hasta soğuk dönemde, 62 hasta ise sıcak dönemde görüldü ($P> 0.1$).



Tirotoksik hastalar kendi aralarında incelendiğinde hem klinik hem de subklinik hipertiroidide benzer bir mevsimsel dağılım görülmekle birlikte Eylül-Şubat döneminde %57' e %43 (86/62) oranında daha fazla hasta görüldü (Grafik 4) ($P > 0.1$). Klinik ve subklinik ayrımı yapıldığında ise klinik hipertiroidilerin soğuk mevsim dönemlerinde başvuru sıklığı istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak daha fazlaydı ($P=0.05$). Subklinik hipertiroidiler incelendiğinde ise Temmuz ve Ağustos aylarında belirgin bir azalma görülse de soğuk ve

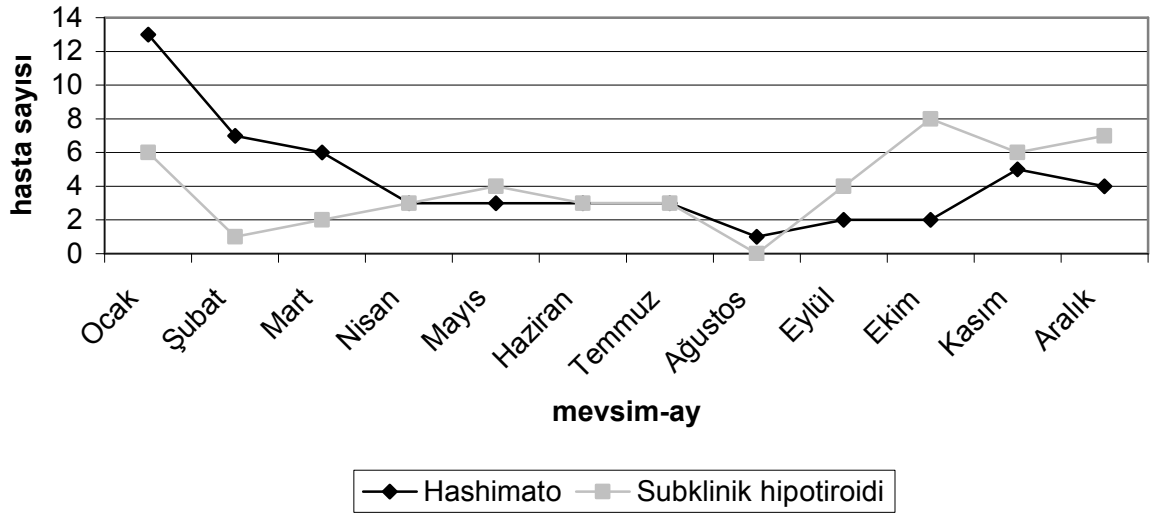
sıcak 6 aylık mevsim periyotları arasında fark bulunamadı ($P= 0.7$). Burada bizim bölgemiz açısından dikkati çeken konu, klinik hipertiroidi tanısının sonbahar ve kış döneminde literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak daha fazla görülmesiydi.



Hipotiroidi hastalarına baktığımızda ise, Eylül-Şubat dönemlerinde hipotiroidi hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla idi ($P=0.02$).

Klinik ve subklinik ayrımı yapıldığında soğuk mevsim döneminde subklinik hipotiroidi hasta sayısı daha fazla bulundu ($P=0.04$). Soğuk mevsim döneminde sıcak mevsime göre klinik hipotiroidi daha fazla olsa da, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.3$) (Grafik 5).

Grafik 5. Hipotiroidi hasta dağılımı



5.TARTIŞMA

Tiroid fonksiyon bozuklukları ülkemizde ve özellikle de endemik guatr bölgelerinde sık görülmektedir (26). Bu nedenle, hipertiroidi ve hipotiroidi klinik pratiğimizde sık karşılaştığımız hastalıklardır. Hastalar tüm mevsimlerde başvurabilse de bazı aylarda bu grup hastaların sayısındaki artış dikkat çekicidir. İyot eksikliği ve buna bağlı replasman yapılan ve endemik guatr bölgesi olan Düzce’de yaptığımız çalışma sonucunda, klinik hipertiroidler ve subklinik hipotiroidler soğuk mevsim dönemleri olan Eylül-Şubat ayları arasında anlamlı olarak daha fazla tanı almaktadır. Ayrıca bölgemizde hipertiroidizm, erkek hasta popülasyonunda literatür verilerine göre göreceli olarak daha yüksek oranda görülmektedir.

Hipertiroidizmin nedenleri arasında, Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guatr, tiroiditler ve iyotlu ilaç kullanımı en sık görülenlerdir (5,6). Günümüzde kontrast içerikli radyolojik tetkiklerin ve amiodaron gibi iyot içeriği yüksek olan ilaçların yaygın kullanımları özellikle yaşlı popülasyonda artan tirotoksikoz tablolarına yol açmaktadır. Bu sorun bizim gibi iyot eksikliği ve endemik guatr bölgelerinde daha ciddi klinik problemlere yol açmaktadır (7,8). Tiroid fonksiyonlarında artma ile mevsimler arasındaki ilişki her zaman ilgi çekici bir konu olmuş ve araştırılmıştır. Belirli dönemlerde bu grup hastaların sayısında artma veya azalma birçok araştırmacının dikkatini çekmekle beraber kesin etyolojik faktörler henüz belirlenememiştir. Güney kutbunda 183 hipertiroidik hastanın tanı zamanlarının incelendiği bir çalışmada, vakaların %58’ i bölgede yaz dönemine denk gelen Kasım-Nisan ayları arasında tanı aldığı saptanmıştır. Bu durumun hastaların sıcak hava nedeniyle hipertiroidi kliniğinde görülen sıcak intoleranslarında artma sonucunda olabileceği belirtilmiştir (27). Diğer bir çalışma, Yeni Zellanda’da tirotoksikoz hastalarında aynı şekilde sıcak iklim zamanlarında artma saptanmış, ayrıca bu çalışmada tirotoksikozlu hastalarda artmış iyot kullanımının da tirotoksikoza katkı sağladığı bulunmuştur (28). Cox ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 10 yıllık toplam 599 Graves hastasının analizinde tanı zamanları yaz döneminde 321:278 oranında bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada, özellikle iki ayda, Haziran ve Aralık aylarında vaka sayısında artış olduğu görülmüştür (29). Bizim çalışmamızda kışın daha fazla hipertiroidi vakasının görülmesi sıcak intoleransındaki artışın bizim hasta popülasyonumuzda fazla etkili olmadığını düşündürmek ile birlikte ayrıca erkek hasta popülasyonunun da fazla olması kadınlara göre erkeklerin semptomlara daha fazla dayanabilmesi ile ilişkili olabilirdi. Graves

hastalarının tedavi sonrası remisyonlarının takibine dayanan ve relaps zamanlarını inceleyen bir çalışmada ise, 52 relaps vakasının 35'nin (%67) ilkbahar ve yaz aylarında olduğu gösterilmiş (30). Bu konuda literatürde mevsimsel dağılım bakımından tiroid bozukluklarında fark bulan ve bulamayan birçok çalışma daha mevcuttur (31-34). Olası mekanizmalar tam olarak belli olmasa da, mevsimsel değişimin bazı hastalıklar için geçerli olduğu kabul edilmekte ve bu durumdan başlıca hava ısısı, allerjen uyarılar ve diyetel faktörler sorumlu tutulmaktadır.

Allerjen uyarılara ilişkin görüşte, immun sistem aktivasyonu düşünülmüştür. Takeoka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alerjik rinit ile tiroid oto antikorları arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada polen-spesifik IgE ile anti-TSH reseptör antikorları arasında paralel bir artış saptanmıştır. Burada göz ve burun ile bağlantılı lenf nodlarından bir veya birkaçının aynı zamanda tiroid glandından da drenaj alması durumunda, lokal antijenlerle lenfositlerin etkileşmesi sonucu hem burun ve göze, hem de tiroid glandına karşı antikor yanıtının oluşmasına yol açabileceği belirtilmiştir. Böylelikle T- helper hücrelerinden salınan IL-4 ve IL-13 gibi sitokinler, spesifik IgE yanında, IgG-1, IgG-3 ve IgG-4 oluşumuna yol açarak, farklı dokularda immun reaksiyona yol açabilmektedir (35). İmmün mekanizmaya ilişkin diğer bir görüşte, ishal salgılarına yol açabilen *Yersinia enterocolitica*'nın otoimmun tiroid hastalıklarına yol açabileceği düşünülmüştür (36). Çalışmamızda bulduğumuz soğuk dönemde hipertiroidi ve subklinik hipotiroid başvurma sıklığındaki artış nedenlerden biri bu olabilir. Ancak, 2007 yılı içinde poliklinik hastalarımızda ishal salgını veya eş zamanlı alerjik rinit kliniği saptanmamıştı. Mevsimsel ısı değişimlerinden özellikle sıcak mevsimlerde Graves ve tirotoksikoz tanılarının daha çok olduğunu saptayan çalışmaların ortak görüşü sıcak intoleransı olup hastalarda semptomların yazları daha belirgin olması da bu mevsimsel artışı açıklamaktadır (37,38). Ancak bu durumu tüm çalışmalar desteklememektedir. Bizim çalışmamızda bunu göstermektedir.

Olası diğer bir neden diyetel veya iyot içeren ilaçlara bağlı olarak iyot alımının artması ve bunun hipertiroidizmi tetiklemesidir. Aşırı iyot alımı, normal tiroid dokusunda geçici etkilere yol açmaktadır. Ancak endemik guatr bölgelerinde tiroid bozuklukları daha yaygın olduğundan, aşırı iyot kalıcı hipotirodizm veya hipertiroidizme yol açabilmektedir. Ford ve arkadaşları iyot alımı ile tirotoksikoz arasında bir ilişki bulamamışken, Nelson ve arkadaşları ile Philips ve arkadaşları, yaptıkları iki ayrı çalışmada aşırı iyot alımının tirotoksikozdaki artışı açıklayabilecek bir faktör olduğunu göstermişlerdir (28, 39, 40). Bizim çalışmamızdaki eksikliklerden biri, bölgemizdeki diyetel iyot tüketim miktarını gösterememiş olmamız ve dolayısıyla bu faktörü ispatlayamamış olmamızdır.

Özetle hipertiroidizm için ilaçlar, radyolojik tetkikler, çevresel ve diyetsel faktörler, özellikle de iyot alımı önemli etyolojik rol oynamaktadır. Ancak günümüzde tam aydınlatılmamış olası immun mekanizmalar, belki de bazı mevsimlerde oluşan ve henüz tespit edemediğimiz oto-antikorlar bu değişikliklere yol açıyor olabilir. Bizim verilerimizde, subklinik ve aşikâr hipertiroidi mevsimlere göre benzer dağılım gösterirken, Eylül-Şubat döneminde, Mart-Ağustos sıcak döneme göre sırasıyla %57 ve %43 daha fazla görülmektedir. Bu bulgularımız, güney yarımkürede sıcak hava dönemlerindeki hipertiroidi sıklığında artış olduğunu bildiren çalışmalarla çelişiyordu. Ancak bizim bölgemizin endemik guatr bölgesi olması ve daha önemlisi doğru sağlık politikalarımız sonucunda iyot replasmanı yapılması elde ettiğimiz bu farklı sonuçları açıklayabilir (41). Bilindiği gibi, iyot replasmanı yapılan yerlerde aylar hatta yıllar sonra hipertiroidi sıklığında artış tespit edilmiştir. Aynı zamanda, kış döneminde bölgemizde konserve yiyecekler ve turşu gibi yüksek tuz içerikli diyet tüketimi ve böylece diğer dönemlere göre alınan iyot miktarında artış, hipertiroidizm vakalarının artmasına yol açan sebeplerden biri olabilir.

Dikkat çekici bir diğer konu da, iyot replasman tedavisinin gerekliliği kadar, bu bölgedeki spesifik hasta grubunun iyotsuz tuza ulaşabilme olanağıdır. Bölgemizde iyotsuz tuz kullanım oranını poliklinik taramamızda %3–5 oranında bulurken, guatr oranının %20-30' larda ve ultrasonda nodül varlığının %35-45 civarında olduğunu saptadık. Hipertiroidi tedavisinde remisyon için bölgemizde ortalama 16–18 ay antitiroid ilaç kullanımı gerekmekte ve hastalarımızın %30–40' ın da bu süre 2 yılı geçmektedir. Bu durum, medikal tedaviye bağlı komplikasyonların da fazla görülmesine yol açmaktadır (42, 43). Örneğin hipertiroidi tedavisi alan hastalarımızda son bir yıl içinde propiltiyourasile bağlı pansitopeni %2.5, kolestatik hepatit %3.7 oranında görülmüştür. Cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisine direnç gösteren hasta popülasyonunun olduğu bir bölgede medikal tedaviye ek olarak iyot kısıtlı diyet verememek ciddi sorunlara yol açmaktadır.

Hipotiroidi hastaları için ise hem Hashimoto, hem de subklinik hipotiroidi hastalarının, soğuk havalarda olduğu dönem (Eylül-Şubat) ile sıcak iklimin hâkim olduğu dönemler (Mart-Ağustos) karşılaştırdığımızda, hasta sayısının kış ve sonbahar döneminde %65, yaz ve ilkbahar döneminde %35 olduğunu saptadık (hasta sayısı 86/62, $P=0.04$). Literatürde klinik hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizmin mevsimsel değişim gösterip göstermediği henüz araştırılmış bir konu değildi ve bizim çalışmamız bu konudaki ilk çalışma oldu. Krassas ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Graves hipertiroidizmi ve Hashimoto hipotiroidizmi hastalarının doğdukları aylar ve antikor titreleri ile tanı zamanlarına bakılmış, Temmuz ve Ağustos aylarında Hashimoto tanılarında bir artış gösterilmişti. Aynı araştırmacılar, bu artıştan viral enfeksiyonların sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir (44).

Konjenital hipotiroidizm ile mevsimler arası ilişki de sık olarak araştırılmış bir konudur. Hall ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Ekim-Aralık aylarında daha fazla hipotiroidi tanısının alındığı tespit edilmiş ve etnik gruplara göre yapılan analizlerde, akraba evlilik oranı yüksek olduğu populasyonlarda konjenital hipotiroidizmin daha fazla olduğu saptanmıştır (45). Bizim bölgemiz etnik gruplar açısından heterojen olmakla birlikte, akraba evliliği sık görülmektedir. Ancak çalışmamızda etnik grup veya akraba evliliği sorgulanmamıştı. Aynı konu ile ilgili başka bir çalışmada ise araştırmacılar mevsimlerden ziyade hava sıcaklığı ile konjenital hipotiroidi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamıştır (46). Bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidizmin sonbahar ve kış aylarında daha fazla bulunması soğuk intoleransı ile açıklanamazdı. Antikor titreleri ile ilişkiye bakamamış olmamız çalışmamızdaki bir eksiklik olmakla birlikte olası etkenlerden biri bu olabilirdi. Bölgemizde konjenital hipotiroidinin de sık olması, erişkinlerde guatrın sık görülmesi ve diyetsel faktörler olası etkenler olabilirdi. Belki de henüz tespit edemediğimiz otoimmünün antikorlar, Hashimoto ve subklinik hipotiroidide hipertiroididen daha fazla etkili olmaktadır. Bu hastalıkların da otoimmün hastalıklar olması bu tezimizi desteklemektedir. Otoimmun birçok hastalık için benzer çalışmalar yapılmıştır. İngiltere’de ilk kez polimyaljia romatika ve temporal arterit tanısı konulan 15,013 ve 3,928 hastanın tanı zamanları incelendiğinde, en yüksek tanı oranı yaz döneminde tespit edilmiş (47). Guillan Barre sendromu da benzer şekilde incelendiğinde, tanı oranı en yüksek ilkbaharda (%33), en düşük sonbaharda (%16) saptanmıştır (48). Tip 1 diabetes mellitus ve sistemik lupus eritematozusa bağlı evre 5 nefrit hastaları incelendiğinde ise, yine mevsimsel değişim ve hastaların doğum tarihleri ile tanı zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Özellikle otoimmün hastalıkların tanı zamanlarıyla mevsimsel dağılım arasındaki ilişkiler halen birçok araştırmaya konu olmaya devam etmektedir (38, 49, 50).

Bu çalışmaların hiçbirisinde olası mekanizmaları açıklayan yeterli ve kesin veriler olmasa da, bizim çalışmamız ve diğer tüm çalışmalarda ortak görüş otoimmün komponenti olan hastalıkların birçok çevresel ve diyetsel durumdan kolayca etkilenmekte olduğu şeklindedir. Eş zamanlı hastalıklar antikor yanıtlarına yol açarak, otoimmün diğer hastalıkların başlamasına ve/veya alevlenmesine yol açabilmektedir Çalışmamız, tiroid

disfonksiyonlarının mevsimlerle ilişkisini, genel olarak tiroid fonksiyon bozuklukları ve klinik ve subklinik bozukluklar şeklinde ayrı ayrı değerlendiren bu alandaki ilk çalışmadır. Henüz tespit edemediğimiz ve yukarıdaki faktörlerden etkilenen otoantikörlerin, diyetsel ve diğer faktörlerin mevsimsel değişiklikler üzerindeki etkilerini araştırarak daha ileri çalışmalara ihtiyacımız vardır.

6. SONUÇ

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde, 2006 Şubat -2007 Ocak döneminde polikliniğimize ilk defa başvuran ve daha önce hastalıkları bilinmeyen 2,133 hasta dosyası retrospektif olarak incelendiği çalışmamızda tirotoksikoz %3.7 oranında, subklinik tirotoksikoz ise %3.2 hastada saptanırken, toplamda %6.9 (n=148) hastada hipertiroidi tablosu görüldü. Klinik hipotiroidi ise %2.4, subklinik hipotiroidi %2,2 oranında görülürken, toplam hipotiroidi hasta oranı %4.6 (n=99)' idi.

Tiroid fonksiyon bozuklukları ülkemizde oldukça sık görülmekle birlikte endemik guatr bölgelerinde daha da fazla görülmektedir. Bu nedenle hipertiroidi ve hipotiroidi sık karşılaştığımız hastalıkların başında gelmektedir. Her dönemde yaygın görülse de bazı aylarda bu grup hastaların sayısındaki artış dikkat çekicidir. Endemik iyot eksikliği ve guatr bölgesi olan Düzce'de yaptığımız çalışma sonucunda, klinik hipertiroidiler ve subklinik hipotiroidiler soğuk mevsim dönemleri olan Eylül-Şubat ayları arasında daha fazla tanı almaktadır. Bölgemizde dikkat çekici başka bir sonuç ise hipertiroidizmin erkek hasta popülasyonunda daha yüksek oranda görülmesidir. Olası mekanizmalar tam olarak belirli olmasa da, mevsimsel değişimin bazı hastalıklar için geçerli olduğu kabul edilmekte ve bu durumdan başlıca hava ısısı, allerjen uyarılar ve diyetel faktörler sorumlu tutulmaktadır.

Endemik guatr ve uzun yıllar iyot replasmanı yapılan yerlerde diyetel faktörler her türlü tiroid hastalığını tetikleyebilir ve değişik prevalans ve insidansların oluşmasına sebep olabilir.

7. ÖZET

Amaç: Klinik gözlemleriz doğrultusunda tiroid fonksiyon bozuklukları ile mevsimler arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yöntem: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde, 2006 Şubat -2007 Ocak döneminde polikliniğimize ilk defa başvuran ve daha önce hastalıkları bilinmeyen 2133 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar başvuru zamanlarına göre ayrılarak tiroid disfonksiyonu olanların tanı zamanları tespit edildi.

Bulgular: Tüm tiroid difonksiyonları değerlendirildiğinde eylül-şubat arası 6 aylık soğuk mevsim periyodunda tüm tiroid fonksiyon bozuklukları yaklaşık %50 (151/96, $P = 0.04$) daha fazladır. Hipotiroid hastalarda sıcak mevsim (Mart-Ağustos) döneminde 34, soğuk mevsim (Eylül-Şubat) döneminde 65 hasta ($P = 0.022$), hipertiroid hastalarda ise (Mart-Ağustos) döneminde 62, soğuk mevsim (Eylül-Şubat) döneminde 86 hasta olup ($P > 0.1$) istatistiksel olarak anlam yoktu.

Sonuç: Endemik guatr ve uzun yıllar iyot replasmanı yapılan yerlerde diyetsel faktörler her türlü tiroid hastalığını tetikleyebilir ve değişik prevalans ve insidansların oluşmasına sebep olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidizm, hipotiroidizm, mevsimsel değişim.

İletişim-Adres: Cemil Bilir, 0505-201-4666

Sultan Orhan mh. 1145 sk No:14/2 Gebze/KOCAELİ

8. ABSTRACT

Aim: We investigated the relationship between thyroid dysfunction and seasonal variation in our clinical practice.

Methods: The charts of the 2133 patients who presented for the first time to our Internal Medicine Clinic at Düzce University School of medicine between Feb 2006 to Jan 2007 has been evaluated retrospectively. Among these, patient charts with newly diagnosed thyroid dysfunction were classified according to the month of diagnosis.

Results: In general, all thyroid dysfunctions were about 50% more common during the cold seasons between Sep to Feb compared to warm seasons between March to Aug. (151 vs 96, respectively, $p = 0.047$). Hypothyroidism was more commonly diagnosed during the cold seasons compared to warm seasons (65 vs 34, respectively, $p = 0.022$). On the other hand, there was not significant difference in new diagnosis of hyperthyroidism between warm and cold seasons (62 vs 86, respectively, $P = 0.29$).

Conclusion: Dietary and immunologic factors display significant differences among cold and warm seasons. This might have an impact on thyroid disorders in endemic goiter regions with mild iodine deficiency and dietary iodine replacement program.

Key words: Hyperthyroidism, hypothyroidism, seasonal variation.

Contact-Adress: Cemil Bilir, 0505-201-4666

Sultan Orhan mh. 1145 sk No:14/2 Gebze/KOCAELİ

9. KAYNAKLAR

- 1- Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *The American journal of medicine* 1989 Nov; 87(5):558–61.
- 2- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab* 1994.78:1026.
- 3- Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall IR, Nikolai TF. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995 Mar.8; 273(10):808-12.
- 4- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb; 87(2):489-99.
- 5- Radosavljevic VR, Jankovic SM, Marinkovic JM. Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 1996 Jun; 134(6):699-701.
- 6- Nolte Muller R, Siggelkow H, Emrich D, Hufner M .Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 1996 Mar; 134(3):337-41.
- 7- Ursella S, Testa A, Mazzone M, Gentiloni Silveri N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006 Sep-Oct; 10(5). 269-78.
- 8- Fricke E, Fricke H, Esdorn E, Kammeier A, Lindner O, Kleesiek K, Horstkotte D, Burchert W. Scintigraphy for risk stratification of iodine-induced thyrotoxicosis in patients receiving contrast agent for coronary angiography: a prospective study of patients with low thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Dec; 89(12):6092-6.
- 9- Özata M, Baloğlu H, Narin Y, Akın L, Yönel A, Urhan M. Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım.1.Baskı Şubat 2005. İstanbul. Syf: 13-20.

- 10- Dunn JT. Biosynthesis and secretion of thyroid hormones. *Endocrinology*. 4th edition. Editors: Degroor LJ, Jameson JL, WB Saunders Co. Philadelphia 2001; 1290-1300.
- 11- Germain DL. Thyroid hormone metabolism. *Endocrinology*. 4th edition. Editors: Degroor LJ, Jameson JL, WB Saunders Co. Philadelphia. 2001; 1320-1326.
- 12- Eng P, Cardona G, Fang S, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin W, Braverman L (1999). "Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein". *Endocrinology* 1999; 140 (8): 3404–10.
- 13- El-Shirbiny AM, Stavrou SS, Dnistrian A, Sonenberg M, Larson SM, Divgi CR (November 1997). "Jod-Basedow syndrome following oral iodine and radioiodinated-antibody administration". *J. Nucl. Med.* 1997; 38 (11): 1816–7.
- 14- Özata M, Baloğlu H, Narin Y, Akın L, Yönel A, Urhan M. *Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım*. 1. Baskı Şubat 2005. İstanbul. syf 24-26.
- 15- Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SHS. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinology Metab* 2002; 87:5385-5397.
- 16- Gardas A, Lewartowska A, Sutton BJ, Pasięka Z, McGregor AM, Banga JP. Human thyroid peroxidase (TPO) isoforms, TPO-1 and TPO-2: analysis of protein expression in Graves' thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov; 82(11):3752-7.
- 17- Carayon P, Ruf J. Thyroperoxidase and thyroid autoimmunity. *Colloque Inserm Vol 207*. John Libbey Eurotext ltd. Paris, 1990.
- 18- Özata M, Baloğlu H, Narin Y, Akın L, Yönel A, Urhan M. *Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım*. 1. Baskı Şubat 2005. İstanbul. Syf 33-40.
- 19- Gittoes NJL, Frankyn JA, Sarne DH, Refetoff S, Shepard MC. Thyroid function tests. *Endocrinology*. 4th edition. Editors: Degroor LJ, Jameson JL, WB Saunders Co. Philadelphia. 2001; 1361-1398.
- 20- Dayan CM. Interpretation of thyroid dysfunction tests. *Lancet* 2001. 357:619-624.
- 21- Shani D, Brand DA, Patirck PA. Unrecognized thyroid dysfunction in patients with cancer. *Support Care Cancer* 2003; 1:63-65.
- 22- Simsek E, Karabay M, Kocabay K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. *Int J Clin Pract.* 2005 Mar; 59(3):336-41.

- 23- Cinemre H, Bilir C, Gökosmanoğlu F, Aytuğ ÖN. Endemik guatr bölgesinde tiroid disfonksiyon prevalans ve insidansı; Retrospektif çalışma. 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 5-9 Eylül 2007; poster no: 121-syf:211.
- 24- No Author. Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004 Jan 20; 140(2):125-7.
- 25- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004 Jan 14; 291(2):228-38.
- 26- Erdogan G, Erdogan MF, Emral R, Bastemir M, Sav H, Haznedaroglu D et al. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest.* 2002 Mar; 25(3):224-8.
- 27- Ford HC, Seasonality Of Thyrotoxicosis In Wellington. *NZ Med J.*1988 Feb 24; 101(840):72-3.
- 28- Ford HC, Johnson LA, Feek CM, Newton JD. Iodine Intake and the Seasonal Incidence of Thyrotoxicosis In New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf).*1991 Mar; 34(3). 179-81.
- 29- S.P.Cox, D.I.W. Phillips, C.Osmond. Does Infection Initiate Graves Disease?: A Population Based 10 Year Study. *Autoimmunity.* 1989; 4: 43-49.
- 30- Misaki T, Iida Y, Kasagi K, Konishi J. Seasonal variation in relaps rate of graves disease after thionamide drug treatment. *Endocrin journal* 2003; 50(6): 669-672.
- 31- Westphal SA. Seasonal variation in the diagnosis of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Jul; 41(1):27-30.
- 32- Buchinger W, Semlitsch G, Pongratz R, Harwalik B, Rainer F. Seasonal variations in the diagnosis of hyperthyroidism. *Acta Med Austriaca.* 2000; 27(2):51-3.
- 33- Brownlie BE, Wells JE. The epidemiology of thyrotoxicosis in New Zealand: incidence and geographical distribution in north Canterbury, 1983-1985. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990 Aug; 33(2):249-59.
- 34- Facciani JM, Kazim M. Absence of seasonal variation in Graves disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2000 Jan; 16(1):67-71.
- 35- Takeoka K, Hidaka Y, Hanada H, Nomura T, Tanaka S, Takano T et al. Increase In Serum Levels Of Autoantibodies After Attack Of Seasonal Allergic Rhinitis In Patients With Graves' Disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132:268–276.
- 36- Shenkman L, Bottone EJ. Antibodies to *Yersinia enterocolitica* in thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1976 Dec; 85(6):735-9.

- 37- Grover V, Lipton RB, Sclove SL. Seasonality of month of birth among African American children with diabetes mellitus in the city of Chicago. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004 Mar; 17(3). 289-96.
- 38- The Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM. Songini M, Casu A, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001 Jun; 14(6). 781-3.
- 39- Nelson M, Phillips DI. Seasonal variations in dietary iodine intake and thyrotoxicosis. *Hum Nutr Appl Nutr.* 1985 Jun; 39(3):213-6.
- 40- Phillips DI, Nelson M, Barker DJ, Morris JA, Wood TJ. Iodine in milk and the incidence of thyrotoxicosis in England. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988 Jan; 28(1):61-6.
- 41- Erdogan G, Erdogan MF, Delange F, Sav H, Gullu S, Kamel Moderate to severe iodine deficiency in three endemic goitre areas from the Black Sea region and the capital of Turkey. *N. Eur J Epidemiol.* 2000; 16(12):1131-4.
- 42- Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004 Nov; 61(5):589-94.
- 43- Van Staa TP, Boulton F, Cooper C, Hagenbeek A, Inskip H, Leufkens HG. Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: incidence and risk factors. *Am J Hematol* 2003 Apr; 72(4). 248-54.
- 44- Krassas GE, Tziomalos K, Pontikides N, Lewy H, Laron Z. Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population. *Eur J Endocrinol.* 2007 Jun; 156(6):631-6.
- 45- England. Hall SK, Hutchesson AC, Kirk JM. Congenital hypothyroidism, seasonality and consanguinity in the West Midlands. *Acta Paediatr.* 1999 Feb; 88(2):212-5.
- 46- Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Saito T, Aoki K. Seasonality in the incidence of congenital hypothyroidism in Japan: gender-specific patterns and correlation with temperature. *Thyroid.* 2007 Sep; 17(9):869-74.
- 47- Smeeth L, Cook C, Hall AJ. Incidence Of Diagnosed Polymyalgia Rheumatica And Temporal Arteritis In The United Kingdom 1990-2001 *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug; 65(8):1093-8.

- 48- Markoula S, Giannopoulos S, Sarmas I, Tzavidi S, Kyritsis Ap, Langos G .
Guillain-Barre Syndrome in Northwest Greece Acta Neurol Scand 2007 Mar.
115(3):167-73.
- 49- Mckinney Pa, Eurodiab Seasonality of Birth Group. Seasonality Of Birth In
Patients With Childhood Type 1 Diabetes In 19 European Region. Eurpe and
Diabetes. Diabetologia 2001 Oct; 44 Suppl 3. B67-74.
- 50- Schlesinger N, Schlesinger M, Seshan Sv. Seasonal Variation Of Lupus Nephritis:
High Prevalance Of Class V Lupus Nephritis During The Winter And Spring. J
Rheumatol 2006 Sep; 33(9):1913-4.

10. ÖZGEÇMİŞ

CEMİL BİLİR

Doğum Tarihi: Mayıs 22, 1980
Doğum Yeri: Gebze, TÜRKİYE.
Adres: Sultan orhan mh.
1145 sk.No:14
Kocaeli-Gebze/ Türkiye
Telefon +90(262)646-1503
Cep:+90(505)201-4666
E-mail: cebilir@yahoo.com

EĞİTİM

Süre	Okul	Diploma
1991-1998	Gebze Anadolu Lisesi (İngilizce)	Ortaokul ve Lise
1998-2004	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıp Doktoru
2005-2009	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları asistanlığı

ÇALIŞMA YERLERİ

Süre	Kurum	Bölüm
2005-	Düzce Üniversitesi	İç Hastalıkları AD.
2009-	İstanbul Tıp Fakültesi	Romatoloji ve Hematoloji,
2009-	Cleveland Clinic-USA	Yoğun Bakım ve Gastroenterohepatoloji

BİLİMSEL ETKİNLİKLER

Asistanlığım süresince birçok bilimsel toplantıya katıldım.
Yurt dışı dergilerde yazarların içinde ismimin bulunduğu toplam 9 adet makale,
Yurt içi dergilerde yazarların içinde ismimin bulunduğu toplam 15 adet makale,
Ulusal ve uluslararası kongrelerde sunulmuş 4 adet sözlü sunum,
Ulusal kongrelerde poster bildirisi olarak yaklaşık 80 adet bildiri,
Etik ve Hayvan deneyleri sertifikam bulunmaktadır.