

ISBN: 978-625-95643-1-9



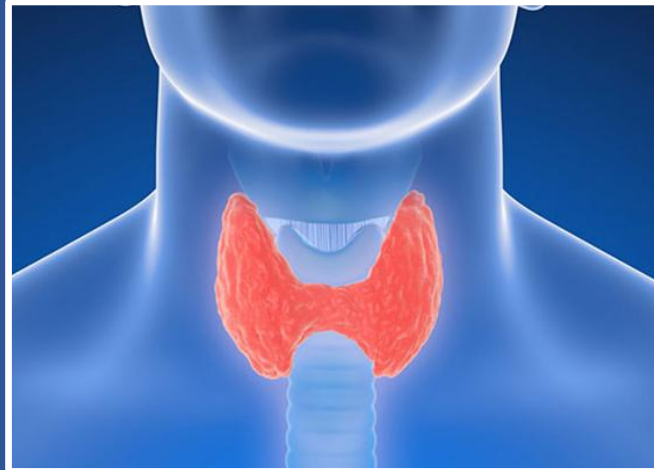
SAĞLIK BİLİMLERİ  
ÜNİVERSİTESİ



GÜLHANE  
TIP FAKÜLTESİ

## MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM SERİSİ

### TİROİD HASTALIKLARI



#### EDİTÖRLER

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK  
Prof. Dr. Sedat YILMAZ  
Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK  
Prof. Dr. Meltem AYLI  
Prof. Dr. Özgür KARTAL  
Doç. Dr. Yusuf Serdar SAKİN

#### SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK



Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yayınları

**Kitap Adı**

Tiroid Hastalıkları

**Editörler**

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK

Prof. Dr. Sedat YILMAZ

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

Prof. Dr. Meltem AYLI

Prof. Dr. Özgür KARTAL

Doç. Dr. Yusuf Serdar SAKİN

**Sayı Editörü**

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

**ISBN: 978-625-95643-1-9**

**Baskı-Cilt**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Gülhane Basımevi – Ankara

ANKARA 2025

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**  
**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**TİROİD HASTALIKLARI**

**EDİTÖR**

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

**YAZARLAR**

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK

Doç. Dr. Coşkun MERİÇ

Doç. Dr. Cem HAYMANA

Doç. Dr. Şafak AKIN

Uzm. Dr. Burcu CANDEMİR

Uzm. Dr. Bağdagül YÜKSEL GÜLER

Uzm. Dr. Mithat ESER

Uzm. Dr. Bora TOROS

Uzm. Dr. Sakine GÜZEL ESEN

Uzm. Dr. Zuhale DAĞ

Uzm. Dr. İbrahim Burak BAHÇECİOĞLU

# İÇİNDEKİLER

## Ön Söz

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

**4** Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması

Uzm. Dr. Burcu CANDEMİR

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

**17** Hipotiroidi

Uzm. Dr. Mithat ESER

Doç. Dr. Cem HAYMANA

**33** Hipertiroidi

Uzm. Dr. Bağdagül YÜKSEL GÜLER

Doç. Dr. Coşkun MERİÇ

**46** Tiroiditler

Uzm. Dr. Mithat ESER

Doç. Dr. Cem HAYMANA

**60** Tiroid Nodülü

Uzm. Dr. Sakine GÜZEL ESEN

Doç. Dr. Şafak AKIN

**73** Tiroid Nodüllerinde Cerrahi Gerekliklik ve Yaklaşım

Uzm. Dr. İbrahim Burak BAHÇECİOĞLU

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK

**79** Yaşlıda Hipotiroidi ve Hipertiroidi

Uzm. Dr. Mithat ESER

Doç. Dr. Cem HAYMANA

**91** Gebelik ve Tiroid Hastalıkları

Uzm. Dr. Zuhale DAĞ

Doç. Dr. Coşkun MERİÇ

**101** Tiroid Kanseri

Uzm. Dr. Bora TOROS

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

**121** Tiroid Acilleri

Uzm. Dr. Sakine GÜZEL ESEN

Doç. Dr. Şafak AKIN

## ÖN SÖZ

Değerli meslektaşlarım,

Tiroid hastalıkları, İç Hastalıkları ve Endokrin polikliniklerindeki hasta yükünün önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Çoğunlukla hipotiroidi, hipertiroidi ve tiroid nodülü nedeniyle değerlendirdiğimiz hastalar bulunmakla birlikte zaman zaman gebelik dönemi ve yaşlı hastalarda olduğu gibi daha karmaşık ve özellikli değerlendirme gereken hasta grupları ile de karşılaşmaktayız. Yine tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de her geçen yıl görülme sıklığı giderek artan tiroid kanserleri de sık değerlendirdiğimiz hasta gruplarını oluşturmaktadır. Daha nadir olarak gördüğümüz tiroid acilleri ise poliklinik ve klinik pratiğimizin her anında karşılaşabileceğimiz hasta gruplarıdır.

Bu geniş hastalık grubunu pratik olarak daha kolay değerlendirebilmek amacı ile meslektaşlarımızdan oluşan bir yazar grubu ile güncel makaleler ışığında bu kitabı oluşturduk. Bu kitabın çıkmasında emeği geçen tüm meslektaşlarımıza teşekkür ediyorum.

Sevgi ve saygılarımla.

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

Editor

# **TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN YORUMLANMASI**

Uzm. Dr. Burcu CANDEMİR

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

## **GİRİŞ**

Tiroid fonksiyon bozuklukları toplumda yaygın olarak görülmekte olup klinik bir tanıya varmak için anamnez, fizik muayene ve tiroid fonksiyon testlerinin (TFT) birlikte değerlendirilmesi gerekir. TFT'nin doğru değerlendirilmesi için tiroid hormonlarının sentez ve salınım mekanizmaları ile bunları etkileyen faktörlerin iyi bilinmesi gerekmektedir.

## **TİROİD HORMONLARININ SENTEZİ**

Tiroid bezi, gebeliğin yaklaşık 3. haftasında farinks tabanındaki foramen çekumdan köken alarak tiroglossal kanal boyunca trakeanın önüne iner ve ortalama 7. haftada C5-T6 vertebralar düzeyinde sternohyoid ve sternotiroid kasların arkasında yerleşir. Gebeliğin yaklaşık 12. haftasında fetal tiroid iyot tutmaya ve tiroid hormonu sentezlemeye başlar. Erişkinde tiroid bezi 10-30 gr ağırlığında olup alçak küboidal epitel (tirosit) ile döşeli follikül denilen yapılardan oluşur.

Tiroid hormonlarının sentez ve salınımı hipotalamo-hipofizer aksın kontrolündedir. Hipotalamus tarafından salgılanan Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz bezini uyarak Tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanmasını sağlar. Bu da tiroid bezinden tiroid hormonlarının sentez ve salınımını uyarır. Tiroid hormonları artınca 'negatif feedback' ile TSH baskılanır.

Tiroid bezinin follikül lümeni tiroglobulinden zengin kolloid ile doludur. Tiroglobulin, tirositlerde sentezlenerek kolloid içine salgılanır. Tiroid hormonları follikül lümeni içerisinde kolloidin tirositlere komşu bölgelerinde tiroglobuline bağlı şekilde sentez edilir ve kolloidin merkezine doğru itilir. Tiroid hormon sentezinin ana bileşeni 'iyot' tur. Tiroid bezinde hormon sentez basamakları aşağıda özetlenmiştir;

- 1-İyodürün tirositlerin bazal membranından aktif transport ile hücre içine alınması (Sodyum-iyot simporter aracılığıyla)
- 2-Tirositin apikal membranına Pendrin ile taşınan iyodürün oksidasyonu ve tiroglobuline bağlanarak organifikasyonu (Tiroid peroksidaz tarafından katalizlenir)
- 3-İyodo-tirozin moleküllerinin tetraiyodotiroin (T4, L-tiroksin) ve triiyodotironin (T3) oluşturmak üzere bağlanarak eşleşmesi (coupling, Tiroid peroksidaz tarafından katalizlenir)

4-Tiroglobulinin apikal membrandan hücre içine tekrar alınarak proteolizi ve sentezlenen T4 ve T3'ün dolaşıma salınması

Tiroid bezi tarafından sentezlenen ve salgılanan tiroid hormonlarının yaklaşık % 80-85'ini T4 ve %15-20 kadarını T3 oluşturur. Tiroid hormonları dolaşımda yüksek oranda proteine bağlı (%99,8) formda bulunur ve sadece serbest formlar reseptörlere bağlanma yeteneğine sahiptir. T4'ün tamamı tiroid bezinde sentezlenirken T3'ün yaklaşık %20'si tiroid bezinde sentezlenir ve çoğu periferik dokularda T4'ten dönüşüm ile oluşur. T4, tip-1 deiyodinaz (5' monodeiyodinaz: D1) enzimi ile daha aktif formu olan T3'e dönüşür. Periferdeki T3'ün %80'i bu dönüşümle olur. Tiroid hormonlarının periferik dokulardaki etkilerinden T3 sorumludur. Az miktarda T4 ise Tip-3 deiyodinaz (5 monodeiyodinaz: D3) aracılığıyla inaktif form olan reverse T3'e (rT3) dönüşür.

## **TİROİD FONKSİYONLARINI DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN TESTLER**

Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılabilecek testler;

Serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi,

Serum serbest T4 (sT4) ve T3 (sT3) düzeyleri,

Serum total T4 (TT4) ve T3 (TT3) düzeyleri,

Tiroid peroksidaz antikorları (anti TPO),

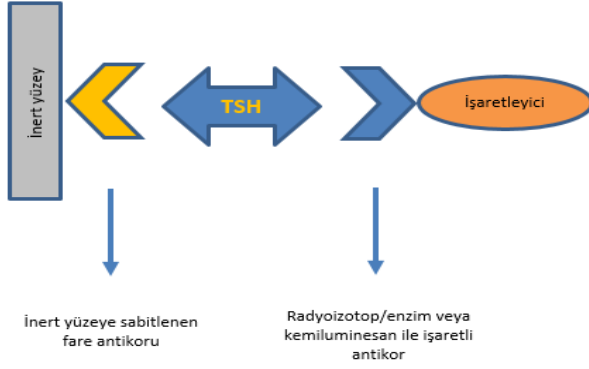
Tiroglobulin antikorları (anti TG),

TSH reseptör antikorlarıdır (TRab)

## **TİROİD STİMLAN HORMON (TSH)**

Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan test serum TSH ölçümüdür. TSH salgısı tiroid hormonlarının dolaşımdaki miktarı ile yakın ilişki içerisindedir. Serbest hormon düzeyleri ile TSH arasında logaritmik-lineer bir ilişki vardır. Örneğin, sT4 düzeyindeki en küçük değişiklikler bile büyük TSH değişimlerine neden olur. Bu sayede TSH, serbest hormon değişikliklerinin en erken belirteci olarak görev yapar.

Günümüzde serum TSH ölçümü için 3. jenerasyon immunoradyometrik (IRMA) ve immunokemiluminisans (ICMA) yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin duyarlılıkları 0,01 mIU/mL 'den daha azdır. Bu yöntemlerle serum TSH değerinin normal aralığı 0,35-4,5 mIU/mL arasında kabul edilir (Resim 1).



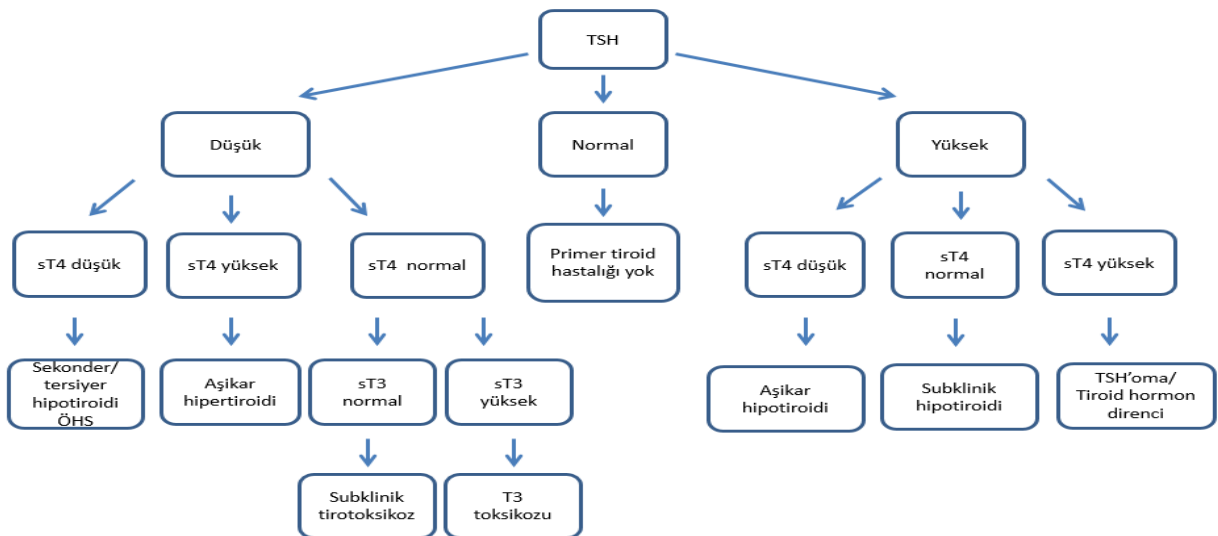
**Resim 1. Serum TSH ölçümü**

Hipotalamo-hipofizer aks sağlam ise TFT değerlendirmesinde en duyarlı test serum TSH ölçümüdür. Klinik pratikte laboratuvar değerlendirmesi ilk basamakta serum TSH ölçümü ile başlar ve TSH düzeyine göre sonraki algoritma takip edilir (Resim 2). Genel olarak TSH düzeyinin normal bulunması primer tiroid hastalıklarını ekarte ettirir.

Serum TSH düzeyi yüksek saptanırsa bunun geçici olabileceği düşünülerek 1-3 ay sonra sT4 ile birlikte ölçüm tekrarı yapılmalıdır. Fizyolojik TSH değişiklikleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Tekrarlanan ölçümlerle subklinik hipotiroidi saptanırsa otoimmün tiroiditi değerlendirmek için anti-TPO da bakılmalıdır.

Serum TSH düzeyinin baskılı olması halinde; aritmi gelişimi gibi bazı komplikasyonların riski düşükse 3-6 ay sonra, yüksek ise 2-6 hafta sonra TSH ve sT4 tekrarlanmalıdır. Persistan olduğu anlaşılırsa ayırıcı tanıya yönelik tetkikler yapılmalıdır.

Aşkar tiroid disfonksiyonu saptanması halinde ise hem tirotoksikoz hem de hipotiroidi için beklenmeden ayırıcı tanıya yönelik testler başlatılır.



**Resim 2. Serum TSH düzeyine göre ayırıcı tanı algoritması**

Serum TSH düzeyi değerlendirilirken fizyolojik değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır. TSH düzeyi sirkadiyen ritim gösterir. Maksimum seviyelerine sabahın erken saatlerinde ulaşır ve öğleden sonra azalarak düşer. Bu sirkadiyen ritim genelde normal aralığın dışında TSH değerlerine neden olmamakla birlikte, TSH düzeyinde ortalama 0,95 mIU/mL ile 2,0 mIU/mL arasında bir varyasyona neden olabilir. Sabah saatlerinde TSH düzeyi hafif yüksek olan hastaların %50'sinde öğleden sonraki ölçümler normal bulunabilir. Ayrıca, aynı kişide de farklı günlerde yapılan TSH ölçümleri normal aralıkta kalmak şartıyla %40-50 oranında değişebilir. Serum trigliserid düzeyi 700 mg/dl'den yüksek ise ölçülen TSH değerleri normalden düşük çıkabilir. Unutulmaması gereken önemli bir nokta da ilerleyen yaşın TSH üzerindeki fizyolojik artış yönündeki etkisidir.

### **Tiroid stimulan hormon ölçümünde bazı sorunlar**

Bazı özel durumlarda klinik durum ve serbest hormon düzeyleri ile TSH düzeyi arasında uyumsuzluk olabilir. TSH ölçümünde sorun yaratan bazı durumlar Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. TSH ölçümünde sorun yaratan durumlar**

|                                |                                        |
|--------------------------------|----------------------------------------|
| Heterofil antikorlar           | TSH salgılayan adenom (TSHoma)         |
| Makro TSH                      | Tiroid dışı ciddi sistemik hastalıklar |
| Biotin tedavisi                | Merkezi ilaç etkileri                  |
| Santral hipotiroidi            | Gebelik                                |
| Tiroid hormon rezistansı (THR) |                                        |

### ***Heterofil antikorlar***

İmmünoterapi, aşı, kan transfüzyonu, tanısal görüntülemelerde fare monoklonal antikorların kullanılması, mikrobiyal ajanlara ve yabancı hayvan proteinlerine maruziyet, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar ve bazı kanser tedavileri kanda Immünglobulin-G (IgG) veya Immünglobulin-M (IgM) yapısında heterofil antikorların gelişimine yol açabilir. Heterofil antikorlar, TSH ölçümünde kullanılan antikorların TSH ile bağlanma bölgelerine bağlanarak sandviç formasyonunun oluşmasını engelleyebilir ve yalancı düşük sonuçlara neden olabilir. Tam tersine hem işaretleyici hem de sabit yüzeye bağlı yakalayıcı antikora aynı anda bağlanarak ortamda fazla antijen varmış gibi algılanmasına ve yalancı yüksek sonuçlar elde edilmesine de yol açabilir. Bu antikorları elimine etmenin en pratik yolu, hasta serumu ile non-immünize fare serumunu 1 saat oda sıcaklığında inkübe etmektir. Ayrıca günümüzde kullanılan birçok ticari kite "heterofil antikor bloke edici ajanlar" eklenmiştir.

### ***Makro-TSH***

Makro-TSH; IgG yapısındaki Anti-TSH antikorları ile TSH kompleksinin oluşturduğu makromoleküldür. Normalde TSH molekülü 28 kDa büyüklüğündeyken makro-TSH molekülü 150 kDa büyüklüğündedir. Makro-TSH böbrekten atılamayacak kadar büyük bir kompleks olduğu için TSH düzeyi makroprolaktinemide olduğu gibi yalancı yüksek ölçülebilir. Biyolojik inaktif olup immunoaktiftir. Makro-TSH varlığı jel filtrasyon kromatografisi ile saptanabilir.

### ***Biyotin tedavisi***

Sandviç tekniğinde kemilüminesans immün ölçüm (CLIA-ECLIA) kullanan bazı yöntemlerde antikor işaretleyicisi olarak biyotin kullanılır. Multipl skleroz, biyotinidaz eksikliği gibi bazı hastalıkların tedavisinde yüksek doz biyotin kullanılmaktadır. Serum örneğindeki yüksek miktarda biyotin, biyotinlenmiş antikorların yerine hastanın TSH molekülü ile bağlanarak sandviç oluşumunu engeller. Böylece yanlış düşük sonuç alınmasına neden olur. TSH ölçümünde biyotin interferansını engellemek için biyotin kullanan hastalarda son dozdan en az 8 saat sonra numune alınmalıdır.

### ***Santral hipotiroidi***

Tiroid fonksiyon testlerinin güvenilir bir şekilde yorumlanması için intakt bir hipotalamus-hipofiz-tiroid aksına ihtiyaç vardır. Hipotalamo-hipofizer hastalıkların çoğu hipotiroidizm ile prezente olur ve bunların çoğunda ana neden empty sella ve hipofiz makroadenomlarının bası etkisine bağlı hipopituitarizmdir. Santral hipotiroidi tanısı için tek başına TSH ölçümü yeterli olmaz ve beraberinde sT4 ölçümü de gerekir. Santral hipotiroidi prevalansının % 0,05-0,1 arasında olduğu bilinmektedir. Yani tek bir santral hipotiroidi vakasını saptayabilmek için yaklaşık 1500 hastaya TSH ile birlikte sT4 ölçümü gerekmektedir. Bu da normal bir TSH sonucunun güvenilirliğini doğrulamak için sT4 ölçümü eklemenin maliyet etkinliği açısından önemli sorunları gündeme getirir.

### ***Tiroid hormon rezistansı***

Tiroid hormon rezistansı, genellikle T3 hormon reseptörünün beta ( $\beta$ ) genindeki bir mutasyonun neden olduğu, tiroid hormonlarına karşı hedef dokuların cevabında azalma ile giden bir sendromdur. İlk kez 1967’de Retetoff tarafından tanımlanmış ve 2014’te ‘bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı’ olarak adlandırılmıştır. Otozomal dominant geçişlidir, kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Tiroid hormon rezistansının en önemli özelliği klinik belirtilerin

azlığı ve ileri yaşta tanı almaz. Bazı olgularda hipotiroidi ve hipertiroidi semptomları bir arada olabilir.

Olguların %85-90'ında guatr vardır. Tiroid hormon rezistansında salgılanan TSH'nin biyoaktivitesi normal TSH'dan daha yüksektir. Bu da TSH hafif yüksek olmasına rağmen nasıl guatr geliştiğini açıklar. Taşikardi, emosyonel labilite, hiperaktivite, öğrenme güçlüğü, sağırılık, kısa boy, kemik yaşında gerilik, tekrarlayan kulak ve boğaz enfeksiyonları, pektoral kasların belirginliği, kraniostoz görülebilir.

Tiroid hormon rezistansı tanısı için yüksek sT3 ve sT4 seviyeleriyle birlikte baskılanmamış (normal veya hafif yüksek) TSH düzeyi gereklidir. Ayrıca, T3 supresyon testinde (Werner testi) TSH düzeyinin baskılanması ve TRH stimülasyon testine normal veya abartılı TSH yanıtı da tanı için önemlidir.

### ***TSH salgılayan adenom (TSHoma)***

Tiroid hormon rezistansının ayırıcı tanısının yapılması gereken en önemli durum TSH salgılayan hipofizer adenomlardır. TSHoma, sporadik gelişen bir hipofizer adenomdur. Hastaların çoğunda hipertiroidi semptom ve bulguları vardır ve tiroid hormonlarının yüksekliğine rağmen TSH baskılanmaz. TSH uyarısına bağlı diffüz nodüler guatr gelişebilir. THR'den ayrımı zor olabilir fakat ayırım için bazı testler yardımcı olabilir. Örneğin, TSHomalarda T3 supresyon testinde TSH baskılanmaz ve TRH stimülasyonu ile TSH artmaz.

### ***Tiroid dışı ciddi sistemik hastalıklar (Ötiroid hasta sendromu, düşük T3 sendromu)***

Tiroid dışı ciddi hastalıklarda, T3 düşüklüğü ile beraber tiroid dışı hastalık bulgularının eşlik ettiği, hipotalamo-hipofizer-tiroid aksında fonksiyonel bir bozulma ile karakterize bir tablodur. Düşük T3'ün artmış katabolizmaya karşı bir kompensasyon yanıtı olduğu düşünülmektedir. En sık izlenen hormon profili; normal TSH, normal/yüksek T4, düşük T3, yüksek rT3'tür. Ciddi akut hastalığı olan bir kişide, ilk izlenen ve en sık rastlanan tiroid hormon bozukluğu total ve serbest T3 düşüklüğüdür.

Normalde T4'ün büyük kısmı periferik dokularda Tip 1 deiyodinaz enzimi ile T3'e dönüştürülür. Çok az bir kısmı ise tip 3 deiyodinaz ile rT3'e dönüşür. Akut ciddi stres durumlarında endojen hiperkortizolizm, tümör nekrozis faktör ve Interferon alfa gibi etkenler tip1 deiyodinaz aktivitesini baskılar. Deiyodinaz aktivitelerindeki değişiklik ile T4'ün daha aktif olan T3'e dönüşümü engellenir. Bu nedenle başlarda T4 tarafında birikim olur ve TSH baskılanır. Daha sonra T4, rT3 dönüşümü ile tüketilir. Hipotalamo-hipofizer aksta fonksiyonel bozukluk nedeniyle TSH artış yanıtı verilemez ve TSH bir süre baskılı kalabilir. İlerleyen dönemlerde ise aksın toparlanmasıyla düşük tiroid hormonu düzeylerine yanıt olarak TSH

düzeyinde abartılı artış yanıtı başlayabilir. Ötiroid hasta sendromunda TSH değeri tipik olarak  $< 0,1$  mIU/ml'nin altına düşmez veya 10 mIU/mL'nin üzerine çıkmaz. Bu durumun tedavisinde mevcut bilgiler ışığında tiroid hormonu replasmanı önerilmemektedir.

Kuvvetli tiroid disfonksiyonu şüphesi olmaması durumunda, ciddi hastalığı olan ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi önerilmez. Hastanede yatarken veya yakın zamanda hastaneden taburcu edilen bir hastada minimal anormal TSH düzeyi saptanırsa birkaç hafta içinde TFT tekrar edilmelidir.

### ***Santral etkili ilaçlar***

Bazı ilaçlar TSH'nin santral sekresyonunu baskılayarak TFT'yi etkiler. Merkezi etki ile TSH baskılanmasına neden olan ilaçlar arasında dopamin, bromokriptin, levodopa, glukokortikoidler, retinoik asit deriveleri ve somatostatin analogları sayılabilir. Fakat ilaçların neden olduğu inhibisyonun derecesi santral hipotiroidizme yol açacak kadar fazla değildir. Metoklopramid ve amfetaminler ise TSH düzeyini artırır.

### ***Gebelik***

Gebelik, tiroid morfolojisi ve fizyolojisinde önemli değişikliklere yol açar ve TFT'yi değerlendirmek zorlaşır. Bu nedenle gebelikte tiroid ile ilgili fizyolojik değişikliklerin iyi bilinmesi gerekir.

Konsepsiyon gerçekleştikten sonra, artan östrojen etkisi altında tiroid bağlayıcı globülin (TBG) seviyesi 6-8. haftadan itibaren yükselmeye başlar. Serbest tiroid hormon fraksiyonlarında yeterliliği sağlamak adına tiroid bezinden T4 ve T3 salgısı artar. Gebelik boyunca total T4 ve T3 düzeyleri yüksek seyreder. Diğer yandan İnsan koryonik gonadotropin (hCG) düzeyi 6-8. haftadan itibaren pik yaparak artar. hCG'nin alfa subuniti, luteinize edici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve TSH ile homologdur. Yani artan hCG, TSH reseptörlerini uyarabilir ve tiroid hormon sentezini artırır. Artan tiroid hormonları negatif feedback etki ile TSH sekresyonunu inhibe eder. Bu değişikliklerin toplam etkisi sağlıklı gebelerin % 10-20'sinde geçisi gestasyonel tirotoksikoz tablosuna yol açar. 10-12 hafta civarında hCG'nin pikini tamamlamasıyla TSH baskılanması da giderek ortadan kalkar.

### **SERBEST TİROKSİN (sT4)**

Serum TSH düzeyinden sonra en çok kullanılan tiroid fonksiyon testi sT4 düzeyidir. sT4 ölçümünün altın standardı "equilibrium dializi" olmakla beraber özel laboratuvarlar dışında yapılamamaktadır. Sıvı kromatografi-kütle spektrometri (LC-MS/MS) yöntemi ise equilibrium dializi ile iyi korelasyon göstermekte ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu

yöntemle sT4 düzeyi için normal aralık 9-30 pmol/L (0,7-2,5 ng /dl) kabul edilir. Ancak sT4 ölçümünde kullanılan direkt analog immünometrik yöntemler çok iyi standardize edilmemiştir. Bu yöntemler özellikle kritik hastalarda, açlıkta, heparin, furosemid gibi ilaçlar kullananlarda, hipoalbuminemide ve gebelikte ilerleyen trimesterlarda tiroidin gerçek durumunu yansıtamayabilir. Yüksek doz biyotin alanlarda immünometrik yöntemlerle ile interferans olduğundan sT4 değerleri yalancı olarak yüksek ölçülebilmektedir. Bu nedenle yüksek doz biyotin kullananlarda sT4 ölçümü için en az 2 gün kesildikten sonra sT4 ölçümü tekrarlanmalıdır.

Serum TSH düzeyi ile primer tiroid hastalıkları %90'dan fazla oranda dışlanabildiğinden rutin değerlendirmede her zaman sT4 ölçümü önerilmez. Ancak bazı durumlarda TSH'ın yanına eklenmesi gerekir.

sT4 ölçüm endikasyonları şunlardır;

- Baskılanmış TSH varlığında hipertiroidizmin derecesini değerlendirmek için,
- Hafif derecede yükselmiş TSH varlığında subklinik hipotiroidizm tanısını doğrulamak için,
- Hipotiroidi semptomlarının varlığında TSH düzeyi baskılı saptandığında,
- Anti-tiroid ilaç tedavisine ve radyoaktif iyot tedavisine yanıtı değerlendirmede, (TSH tedaviden sonraki ilk aylarda güvenilir olmayabilir)
- Bilinen hipofiz hastalığı olan hastalarda L-tiroksin tedavisini izlemede (TSH güvenilir değildir)

Normalde T4'ün %99,98'i bağlayıcı proteinlere bağlı olup çok küçük bir kısmı serbest formda bulunur. Tiroid hormonlarının yaklaşık %70-75'i tiroksin bağlayıcı globüline (TBG), %15'i albümine ve %10 kadarı da transtiretine bağlanır. Bu nedenle serbest hormon düzeyleri serumdaki bağlayıcı proteinlerden özellikle de TBG düzeyinden etkilenir. TBG artışında serbest hormon düzeyleri azalacak ve TBG azaldığında ise tersi olacaktır. Tablo 2'de TBG değişikliklerine yol açan nedenler verilmiştir.

**Tablo 2. Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG) Düzeylerini Etkileyen Nedenler**

| <i><b>TBG'de azalmaya yol açan nedenler</b></i>                                                                                                                                                                                                    | <i><b>TBG'de artışa yol açan nedenler</b></i>                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Konjenital<br>Androjenler<br>Glukokortikoidler<br>Anabolik steroidler<br>L-asparaginaz, Nikotinik asit<br>Hipoproteinemi (malnutrisyon, protein kaybettiren enteropatiler, nefrotik sendrom, ağır kronik hastalıklar)<br>Diyaliz tedavisi<br>Siroz | Hereditör (X-linked)<br>Östrojen<br>Tamoksifen, raloksifen<br>Eroin, metadon<br>Gebelik<br>İlaçlar (Klofibrat, fenotiazin, 5-florourasil)<br>Östrojen salgılayan tümörler<br>Hepatitler (akut, kronik, aktif)<br>İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) |

## SERBEST TRIİYODOTİRONİN (sT3)

Triiyodotironin düzeyi TFT değerlendirmesinde ilk basamakta önerilmemektedir. Bunun bazı nedenleri vardır. Hipertiroidide tiroid bezinde sentezlenen T3 oranı artar, hatta Graves'te total T3 (ng/dl)/ total T4 (mcg/dl) oranı 20'nin üzerine çıkabilir. Fakat destruksiyona bağlı tirotoksikozlarda T3'deki artış T4 artışından daha az olur. Ayrıca hafif hipertiroidilerde T4 normalken T3 yüksekliği görülebilir. Bu durumlar değerlendirmeyi zorlaştırabilir. Hipotiroidide ise periferik dokularda da T3 üretiminin olması kafa karıştırıcıdır. Çünkü hafif vakalarda T4'ün hafifçe düşmesi T3 düzeyinde kompensatuvar bir artışa yol açmakta ve T3 hafif yüksek bulunabilmektedir. Bu durum ise yanlışlıkla T3-toksikozu gibi yorumlanabilir. Halbuki hipotiroidi derinleştikçe kompensasyon yetersiz kalacak ve T4 daha da düştüğünde T3 düşüşü de başlayacaktır. Diğer yandan her T3 düşüklüğü hipotiroidi anlamına da gelmez. Tiroid dışı ciddi sistemik hastalıklarda deiyodinaz aktivitesindeki değişiklikler nedeniyle sT3 düzeyi düşük ölçülebilir.

Serbest T3 ölçümü ancak hastada tirotoksikoz saptanırsa gerçek hipertiroidi ile destruksiyon kaynaklı tirotoksikozların ayrımı için endikedir. sT3 düzeyi için normal aralık 2-5 pg/ml (3,5-7,7 pmol/L) arasında kabul edilir. sT3 (pg/ml)/ sT4 (ng/dl) oranı 3'ün üzerindeyse hipertiroidi; 1,5'in altında ise destruktif tirotoksikoz lehine düşünülür <sup>20</sup>. Ancak bu oran total hormon düzeylerindeki TT3/TT4 >20 oranı kadar güvenilir değildir. Tablo 3'de sT3 ölçüm endikasyonları verilmiştir.

**Tablo 3. Serbest T3 ölçüm endikasyonları**

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| T3 toksikozu                                                          |
| Hipertiroidi ile tirotoksikoz ayrımı                                  |
| Hipertiroidi tedavisine cevabı değerlendirmek                         |
| Amiodarona bağlı tirotoksikozlarda serbest T4 normal/düşük saptanırsa |
| T4→T3 dönüşümünü bozan durumların varlığında                          |

## TOTAL T4 (TT4) ve T3 (TT3) ÖLÇÜMÜ

Serum TSH düzeyinden sonra tiroid disfonksiyonunun değerlendirilmesinde ikinci basamak test total hormon düzeyleri, özellikle de TT4 düzeyidir. Total T3 ve T4 düzeyleri direkt kompetitif kemiluminometrik yöntemlerle ölçülür. Normal aralıklar değişken olmakla birlikte TT4 için 5 -11 mcg/dL (64-142 nmol/L) ve TT3 için 70-190 ng/dL (1.1-2,9 nmol/L) kabul edilir. Ancak total hormonların taşıyıcı proteinlere bağlı değişkenlikler göstermesi ve tirotoksikoz ve hipotiroidinin sT4 düzeyi ile daha iyi korele olması nedeniyle bazı özel durumlar dışında total

hormon düzeyleri kullanılmamaktadır. Örneğin, gebelikte serbest hormon düzeyi normal aralıkları belli değildir ve gebelikte total hormon düzeyleri daha güvenilirdir. Fakat östrojenin indüklediği TBG artışına bağlı olarak TT4 düzeyinde yalancı yükseklikler görülebilir. Bu nedenle gebelerde TT4 ancak 1,5 kattan fazla artarsa patolojik kabul edilir.

Hipertiroidi ile tirotoksikoz ayrımı için sintigrafi gibi tetkiklerin kontrendike olduğu durumlarda total hormon düzeylerinden faydalanılabilir. Hipertiroidide tiroid bezinde sentezlenen T3 oranı artar ve Graves hastalığında TT3 (ng/dl)/ TT4 (mcg/dl) oranı 20'nin üzerine çıkabilir. Subakut tiroidit gibi destrüktif tirotoksikozlarda ise TT4 artışı TT3'e göre daha fazla olur.

TT4 ölçümü gereken durumlar arasında;

- Gebelik
- Ötiroid hasta sendromu
- T4-T3 uyumsuzluğu varlığı
- Serbest T3 ve T4 yüksekken TSH 'ın baskılanmaması
- Klinik ile uyumsuz biyokimyasal sonuçların varlığı
- Çocuklarda TFT bozukluğu
- Yüksek dozda heparin kullanımı
- Furosemid kullanımı sayılabilir.

## **TİROİD PEROKSİDAZ (anti-TPO) ve TİROGLUBULİN ANTİKORLARI (anti-TG)**

Tiroid peroksidaz, tiroitin özellikle apikal membranında yer alan, tiroid hormon sentezinde çeşitli basamakları katalizleyen anahtar enzimlerden biridir. Anti-TPO IgG yapısında olup komplemanı bağlayabilir. Anti-TPO antikorlarının varlığı, otoimmün tiroid hastalığının, özellikle Hashimoto tiroiditinin ayırt edici özelliği olmakla birlikte postpartum tiroidit ve Graves hastalığında da saptanabilir. Anti-TPO pozitifliğinde hem ötiroid bireylerde hem de subklinik hipotiroidisi olan hastalarda aşık hipotiroidiye ilerleme şansı daha yüksektir. Ancak normal popülasyonunda %10-15 kadarında anti-TPO pozitifliği bulunabildiğinden her bireyde rutin anti-TPO taraması gerekmez. Anti-TPO ölçümünün önerildiği durumlar Tablo 4'te verilmiştir.

Otoimmün tiroid hastalığı olup anti-TPO pozitif olan bireylerin çoğunda anti-TG de pozitif saptanacaktır. Anti-TPO negatifken anti-TG pozitif olan hastalar ise otoimmün tiroiditlerin yalnızca %1,5-5 kadarını oluşturur. Bu nedenle otoimmün tiroidit tanısında anti-TG ölçümü rutinde önerilmez. Yalnızca differansiye tiroid kanserlerinin takibinde tiroglobulin sonucunun güvenilirliğini sağlamak için beraberinde anti-TG ölçümü yapmak yararlıdır.

**Tablo 4. Anti-TPO ölçümünün önerildiği durumlar**

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Subklinik hipotiroidi                                                                    |
| İnertilite veya tekrarlayan abortus öyküsü                                               |
| Otoimmün tiroid hastalığı olan gebelerde postpartum tiroidit riskini değerlendirmek için |
| Amiodaron, lityum, interferon ve interlekin-2 gibi ilaçlar başlanmadan önce              |
| Differansiye tiroid kanseri takibinde tiroglobulin ile birlikte anti TG ölçümü           |

### **TSH RESEPTÖR ANTİKORU (TRab)**

Serum TSH reseptör antikorları, Graves hastalığında TSH reseptörüne karşı gelişen immünizasyona bağlı gelişir. Stimulan, blokan ve nötral olmak üzere farklı biyolojik aktivitelere sahip alt tiplerden oluşur. Stimulan antikorlar TSH reseptörlerinin aktivitesini artırarak tiroid hormon sentez ve sekresyonunu artırırken, blokan antikorlar TSH antagonisti gibi davranır. Nötral antikorlar reseptörü aktive veya inhibe etmez fakat reseptörün yapısındaki menteşe bölgelerinin apoptozuna yol açabilir.

TSH reseptör antikoru ölçümü için iki temel yöntem bulunmaktadır. Üçüncü jenerasyon ölçüm yöntemleri, kemiluminesan veya radyoizotop ile işaretlenmiş bir monoklonal anti-insan TSH reseptör antikorunun veya işaretlenmiş TSH'nin bir rekombinant TSH reseptörüne bağlanmasının inhibisyonunu ölçen yarışmalı yöntemlerdir. Bu testlerde >1,5 IU/L değeri pozitif kabul edilir. Fakat oldukça yaygın ve pratik olmasına rağmen stimulan veya blokan TRab ayrımı yapılamaz.

Üçüncü jenerasyon yöntemlerden 'Biyoassay' kullananlarda TRab'nin hücre içi cAMP seviyesini doğrudan veya dolaylı olarak artırma yeteneği ölçülür. Örneğin, hamster over hücrelerinde stimulan tipte TRab, cAMP üretimini artırırken blokan antikorlar azaltır. Biyoassay kullanan yöntemlerde Tiroid Stimulan İmmünoglobulin (TSİ) saptanır ve antikor tipleri arasında ayrım yapılabilir. Bu yöntemler Graves hastalığı için %96-97'lik bir duyarlılığa ve %99'luk bir özgüllüğe sahiptir.

Klinik ve sintigrafik bulgular ile Graves hastalığı tanısı konulabiliyorsa TRab ölçümüne gerek duyulmaz. Fakat TRab ölçümünün gerekli olduğu bazı durumlar bulunmaktadır (Tablo 5).

**Tablo 5. TSH reseptör antikoru ölçümünün önerildiği durumlar**

|                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Egzoftalmi ayırıcı tanısı (ötiroid Graves ile idiyopatik ayrımında)                                                         |
| Pretibial miksödem ayırıcı tanısı                                                                                           |
| Tirotoksikoz ayırıcı tanısında klinik ve görüntüleme bulguları yeterli değilse                                              |
| Gravesli gebelerde neonatal tirotoksikoz riskini belirlemede                                                                |
| Antitiroid ilaç verilen Graves hastalığında remisyon kararını vermede                                                       |
| Laktasyon nedeniyle radyonüklid tetkik yapılamayan postpartum kadınlarda Graves hastalığı ile postpartum tiroidit ayrımında |

## SONUÇ

Tiroid fonksiyon bozuklukları toplumda sık gözlenmekte ve değerlendirilmesinde tiroid fonksiyon testleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bireyin tiroid durumu hakkında karar vermek için anamnez, muayene bulguları ve TFT birlikte değerlendirilmelidir.

Klinik bulgular ile laboratuvar testlerinin uyumsuz bulunduğu durumlarda heterofil antikorlar gibi testleri etkileyen faktörler akla gelmelidir. Ayrıca TFT yorumlanırken bireyin içinde bulunduğu şartlar (akut hastalık, ilaç kullanımı...) göz önünde bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1.Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. Mar 2017;27(3):315-389.
- 2.Sheehan MT. Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed - A Review for Primary Care. *Clin Med Res*. Jun 2016;14(2):83-92.
- 3.Persani L, Terzolo M, Asteria C, Orlandi F, Angeli A, Beck-Peccoz P. Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep 1995;80(9):2722-8.
- 4.Keffer JH. Preanalytical considerations in testing thyroid function. *Clin Chem*. Jan 1996;42(1):125-34.
- 5.Sviridonova MA, Fadeyev VV, Sych YP, Melnichenko GA. Clinical significance of TSH circadian variability in patients with hypothyroidism. *Endocr Res*. 2013;38(1):24-31.
- 6.Franklyn JA. The thyroid--too much and too little across the ages. The consequences of subclinical thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jan 2013;78(1):1-8.
- 7.Stockigt JR, Lim CF. Medications that distort in vitro tests of thyroid function, with particular reference to estimates of serum free thyroxine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Dec 2009;23(6):753-67.
- 8.Mills F, Jeffery J, Mackenzie P, Cranfield A, Ayling RM. An immunoglobulin G complexed form of thyroid-stimulating hormone (macro thyroid-stimulating hormone) is a cause of elevated serum thyroid-stimulating hormone concentration. *Ann Clin Biochem*. Sep 2013;50(Pt 5):416-20.
- 9.Piketty ML, Polak M, Flechtner I, Gonzales-Briceño L, Souberbielle JC. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med*. May 1 2017;55(6):780-788.
- 10.Cannavò S, Curtò L, Venturino M, et al. Abnormalities of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with primary empty sella. *J Endocrinol Invest*. Mar 2002;25(3):236-9.
- 11.Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro M. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. Feb 2009;53(1):31-9.
- 12.Onigata K, Szinnai G. Resistance to thyroid hormone. *Endocr Dev*. 2014;26:118-29.
- 13.Önnestam L, Berinder K, Burman P, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb 2013;98(2):626-35.
- 14.Farwell AP. Nonthyroidal illness syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. Oct 2013;20(5):478-84.
- 15.Alkemade A, Unmehopa UA, Wiersinga WM, Swaab DF, Fliers E. Glucocorticoids decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab*. Jan 2005;90(1):323-7.
- 16.Ohzeki T, Hanaki K, Motozumi H, et al. Efficacy of bromocriptine administration for selective pituitary resistance to thyroid hormone. *Horm Res*. 1993;39(5-6):229-34.
- 17.Samuels MH, Henry P, Ridgway EC. Effects of dopamine and somatostatin on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. Jan 1992;74(1):217-22.
- 18.Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Jun 2001;30(2):265-89.
- 19.Rajatanavin R, Liberman C, Lawrence GD, D'Arcangues CM, Young RA, Emerson CH. Euthyroid hyperthyroxinemia and thyroxine-binding prealbumin excess in islet cell carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. Jul 1985;61(1):17-21.
- 20.Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. Oct 2016;26(10):1343-1421.
- 21.Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Mar 2005;19(1):1-15.

- 22.Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. Jan 2016;26(1):1-133.
- 23.Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. Jun 2013;98(6):2247-55.
- 24.Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. Dec 2012;12(2):107-13.

# HİPOTİROİDİ

Uzm. Dr. Mithat ESER

Doç. Dr. Cem HAYMANA

## TANIM

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile giden bir hastalıktır.

**Primer hipotiroidi:** Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı,

**Sekonder hipotiroidi:** TSH yetersizliğine bağlı,

**Tersiyer hipotiroidi:** TRH yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan hipotiroididir.

Sekonder ve tersiyer hipotiroidiye, santral sinir sisteminden kaynaklandığı için santral hipotiroidi adı da verilmektedir. Çoğu zaman hipotiroidiye özgü klinik belirti ve bulgular olmadığı için, tanı tamamen biyokimyasal testlere dayanılarak konulur. Primer aşikâr hipotiroidi de serum sT4 düzeyi düşük, serum TSH yüksektir. Serum sT4 düzeyinin normal, serum TSH düzeyinin yüksek olduğu durumlar subklinik hipotiroidi olarak tanımlanır. Santral (sekonder, tersiyer) hipotiroidi de ise serum sT4 düzeyinin düşük olmasına karşın, serum TSH düzeyi buna uygun olarak yükselmemiştir.

## ETYOLOJİ

Hipotiroidi, nadiren HPT eksenindeki herhangi bir bozukluktan kaynaklanabileceği gibi olguların yaklaşık %99'u tiroid bezinden kaynaklanan primer hipotiroididir. Hipotiroidi tanısı konulan her olguda, hipotiroidinin nedeni mutlaka belirlenmelidir. Nedeni belirlemek aşağıda belirtilen açılardan önemlidir; 1) Sessiz (ağrısız) tiroidit gibi tiroiditlerin geçici hipotiroidileri olabilir. Bunların önemli bir kısmında tedavi gerekmez, 2) İlaça bağlı olabilir, tedavide ilacı kesmek yeterli olabilir, 3) Hipotalamus veya hipofiz bezi hastalığının ilk belirtisi olabilir.

Ciddi iyot eksikliği (İE) bölgelerinde hipotiroidinin en sık görülen nedeni İE'dir. Ciddi İE'nin olmadığı yerlerde hafif, orta İE ve iyot fazlalığı olan bölgelerde en sık görülen neden ise kronik otoimmün tiroidit olan Hashimoto tiroiditidir. OİTH, kadında erkeklere oranla 7-8 kat daha fazla görülmektedir. Hipotiroidi; tiroid cerrahisi, RAI tedavisi sonrası da gelişebilmektedir. Postpartum, sessiz, subakut veya sitokin aracılıklı tiroiditler sırasında kalıcı veya geçici hipotiroidi oluşabilmektedir. Daha az sıklıkla infiltratif ve infeksiyöz hastalıklar, boyun bölgesinin dışarıdan ısıtılması, tiroid disgenezi, tiroid hormon sentezinde

biyokimyasal kusurlar hipotiroidiye neden olabilir. Antitiroid ilaçlar, lityum, doğal veya sentetik guatrojenik kimyasallar, TKİ, IL-2 ve IF- $\alpha$  gibi ilaçların kullanımı da hipotiroidi yapabilmektedir.

Santral hipotiroidi, yetersiz TSH salınımı sonucu açığa çıkmaktadır. Hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofarinjioma vs.), inflamatuvar (lenfositik, granülatöz), infiltratif hastalıkları, hemorajik nekroz (Sheehan sendromu), cerrahisi veya ışınlaması santral hipotiroidiye neden olabilmektedir. Santral hipotiroidili olgularda serum TSH düzeyi düşük, normal, nadiren de hafifçe yüksek olabilmektedir. Bu olgularda serum sT4 düzeyi düşüklüğünün saptanması önemlidir. Hipotiroidili olguların önemli bir kısmına OİTH söz konusu olduğu için otoimmün kökenli bazı hastalıklar, örneğin; Tip 1 diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, myastenia gravis, çölyak hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus hipotiroidiye eşlik edebilir. Hipotiroidi nadir olarak da tiroid hormonuna doku düzeyinde direnç sonucu ortaya çıkabilmektedir. Hipotiroidi nedenleri Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1: Hipotiroidi Nedenleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primer hipotiroidi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)</li><li>▪ Tiroid cerrahisi</li><li>▪ RAI veya boyuna radyasyon tedavisi sonrası</li><li>▪ Ciddi İE veya iyot fazlalığı</li><li>▪ Tiyonamidler, lityum, amiodaron, IF-<math>\alpha</math>, IL-2, perklorat, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)</li><li>▪ Riedel tiroiditi, fibröz tiroidit, hemokromatozis, sarkoidozis</li><li>▪ Postpartum tiroidit</li><li>▪ Sessiz (ağrısız) tiroidit</li><li>▪ Subakut (granülatöz) tiroidit</li><li>▪ Doğumsal tiroid agenezisi, disgenezisi veya tiroid hormon sentezinde kusurlar</li></ul> |
| <b>Santral hipotiroidi (Sekonder, Tersiyer)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofarinjioma vb.)</li><li>▪ İnflamatuvar hastalıklar (lenfositik, granülatöz)</li><li>▪ İnfiltratif hastalıklar</li><li>▪ Hemorajik nekroz (Sheehan sendromu)</li><li>▪ Hipofiz veya hipotalamus cerrahi veya ışınlaması</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Tiroid hormon direnci</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

## HİPOTİROİDİ BELİRTİ VE BULGULARI

Hipotiroidizm belirtilerinin çoğu, tiroid hormonu eksikliğinin neden olduğu iki değişiklikten birini yansıtır:

- 1) Metabolik süreçlerin yavaşlaması: Bu, yorgunluk, yavaş hareket ve yavaş konuşma, soğuğa tahammülsüzlük, kabızlık, kilo alımı (ancak sınıf III obezite değil), derin tendon reflekslerinde gecikmeli gevşeme ve bradikardi gibi anormalliklere yol açabilir.
- 2) Birçok dokunun interstisyel boşluklarında matriks glikozaminoglikanların birikmesi: Bu, kaba saç ve cilde, kabarık yüzlere, dilin büyümesine ve ses kısıklığına yol açabilir. Bu değişiklikler genellikle genç hastalarda daha kolay fark edilir ve yaşlı hastalarda yaşlanmaya bağlanabilir.

### *Deri*

Hipotiroidili hastalarda kan akışının azalması nedeniyle cilt soğuk ve soluktur. Epidermis, körelmiş bir hücresel tabakaya ve derinin karakteristik kuru pürüzlülüğüne neden olan hiperkeratoz içerir.

Aşağıdaki cilt değişiklikleri de meydana gelebilir:

- Kalorigenez ve asiner bez sekresyonundaki azalma nedeniyle terleme azalır.
- Ciltte renk değişikliği meydana gelebilir. Hastada karotenemi varsa sarımsı bir renk olabilirken, primer hipotiroidizm primer adrenal yetmezlikle ilişkili olduğunda hiperpigmentasyon görülebilir.
- Saç kaba olabilir, saç dökülmesi yaygındır ve tırnaklar kırılgan hale gelir.
- Gode bırakmayan ödem (miksödem) şiddetli hipotiroidizmde ortaya çıkar ve genelleştirilebilir. Cildin glikozaminoglikanlar ile ilişkili su tutma ile infiltrasyonundan kaynaklanır.
- Graves hipertiroidizmi tedavisinden sonra hipotiroidizmi olan hastalarda vitiligo ve alopesi areata mevcut olabilir.

### *Gözler*

Periorbital ödem genellikle genelleştirilmiş, gode bırakmayan ödemin bir tezahürü olarak ortaya çıkar. Periorbital ödem aynı zamanda Graves oftalmopatisinin bir tezahürü olabilir, bu durumda hastada değişken derecelerde gözlerde çıkıntı ve ekstraoküler kas zayıflığı da olabilir.

### ***Hematolojik***

Hipotiroidizmi olan hastaların , kazanılmış bir von Willebrand sendromu tip 1'in bağı olarak artmış kanama riski altında görüldüğünü bildirmiştir.

### ***Anemi***

Hipotiroidili hastalarda kırmızı kan hücresi kütleinde azalma ve normokromik, normositik hipoproliferatif anemi vardır. Pernisiyöz anemi, kronik otoimmün tiroiditin neden olduğu hipotiroidili hastaların yüzde 10'unda görülür. Bu tür hastalar kemik iliği megaloblastozu ile birlikte makrositik bir anemi ile kendini gösterir. Ancak, nadiren anemisi olmayan hastalarda kemik iliği megaloblastozu olmadan makrositoz görülebilir.

Doğurganlık çağındaki kadınlarda menorajiye ikincil olarak demir eksikliği anemisi gelişebilir. Demir eksikliği anemisi ve hipotiroidizmi olan hastalarda, levotiroksin ve oral demir takviyeleri ile kombine tedavi, tek başına demir tedavisine dirençli olabilen aneminin düzeltilmesiyle sonuçlanır. Oral demir tiroid hormonunun emilimini engelleyebileceğinden, levotiroksin ve demir takviyeleri ayrı zamanlarda alınmalıdır.

### ***Kardiyovasküler sistem***

Hipotiroidizm ile ilişkili sistemik hipometabolizma, kalp hızı ve kontraktiledaki azalmaların aracılık ettiği kardiyak debide bir azalma ile sonuçlanır. Miyokard kontraktilesinde ve gevşemesinde yer alan spesifik miyokardiyal enzimleri kodlayan genlerin tiroid hormonu regülasyonu, kontraktiledaki azalmadan sorumludur. Kalp atış hızındaki düşüşün altında yatan mekanizma bilinmemektedir.

Azalmış kalp debisi muhtemelen egzersiz kapasitesinin azalmasına ve egzersiz sırasında nefes darlığına katkıda bulunur; bunlar hipotiroidili hastalarda iki yaygın şikayettir. Bununla birlikte, başka bir kalp hastalığı olmayan hastalarda konjestif kalp yetmezliği semptom ve bulguları genellikle yoktur. Aksine, kalp hastalığı olan hastalarda hipotiroidizm geliştiğinde kalp yetmezliği veya anjina kötüleşebilir. Bu tür hastalarda T4 replasmanı, düşük bir başlangıç dozuyla (örn. 25 mcg/gün) başlayarak ve ardından her bir veya iki ayda bir küçük artışlarla artarak dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Hipotiroid hastalarında meydana gelebilecek kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunan diğer anormallikler şunlardır:

- Nadiren ventriküler fonksiyonu tehlikeye atan perikardiyal efüzyon,
- Periferik vasküler direncin artması nedeniyle oluşan Hipertansiyon. Normotansif hastalarda kan basıncı artışları küçüktür (örn. maksimal kan basıncı 150/100 mmHg'den azdır). Bununla

birlikte, yerleşik hipertansiyonu olan hastaların kan basıncı, hipotiroidizm gelişmesiyle daha da artabilir.

- Kolesterol metabolizma hızındaki azalmanın neden olduğu hiperkolesterolemi
- Hiperhomosisteinemi

### ***Solunum sistemi***

Yorgunluk, efor sırasında nefes darlığı, rinit ve azalmış egzersiz kapasitesi, bozulmuş solunum fonksiyonunun yanı sıra kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanabilir. Hipoventilasyon, solunum kası zayıflığı ve hipoksi ile hiperkapniye karşı azalmış pulmoner yanıt nedeniyle ortaya çıkar. Solunum kası fonksiyonu T4 replasmanı ile restore edilmesine rağmen, özellikle obezitesi olan hastalarda gaz değişiminin normalleşmesi gerçekleşmeyebilir. Uyku apnesi, çoğunlukla makroglossinin bir sonucu olarak, hipotiroidizmi olan bazı hastalarda ortaya çıkar. Hipotiroidizm tedavisi genellikle uyku apnesini tersine çevirir, ancak bazı hastalar sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile tedavi gerektirir.

İdiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu olan hastalarda hipotiroidizm prevalansı yüksektir, ancak şu anda hipotiroidizmin bu durum için bir risk faktörü olduğuna inanılmamaktadır. İki bozukluğun gözlenen ilişkisinin temeli belirsizdir.

### ***Gastrointestinal bozukluklar***

Bağırsak hareketliliğinin azalması, hipotiroidili hastaların en yaygın şikayetlerinden biri olan kabızlığa neden olur. Halihazırda kabızlığı olan ötiroid hastalar hipotiroid hale geldiğinde kabızlıkları kötüleşir. Nadir hastalarda belirgin ileus barsak obstrüksiyonu ile karıştırılabilir. İnce bağırsakta aşırı bakteri üremesi de gastrointestinal semptomlara katkıda bulunabilir.

Hipotiroidizmde ortaya çıkabilecek diğer gastrointestinal problemler şunlardır:

- Tat duyusunda azalma,
- Antiparietal hücre antikörlerinin varlığına bağlı mide atrofi. Pernisiyöz anemi, kronik otoimmün tiroiditin neden olduğu hipotiroidili hastaların yüzde 10'unda görülür,
- Çölyak hastalığı, genel popülasyonla karşılaştırıldığında hipotiroidi hastalarında dört kat daha yaygındır,
- Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı,
- Metabolik hızın düşmesi ve glikozaminoglikanlar açısından zengin sıvı birikmesi (pitting olmayan ödem) nedeniyle orta derecede kilo alımı sık görülen bir bulgudur. Bununla birlikte, belirgin obezite hipotiroidizmin özelliği değildir.

- Asit nadir bir bulgudur.

### ***Üreme anormallikleri***

Hipotiroidizmi olan kadınlarda oligo veya amenore veya hipermenore-menoraji olabilir. Bu adet değişiklikleri doğurganlığın azalmasına neden olur. Hamilelik meydana gelirse, erken kürtaj olasılığı artar. Hiperprolaktinemi meydana gelebilir ve bazen amenore veya galaktoreye neden olacak kadar şiddetlidir.

Serum seks hormonu bağlayıcı globulin konsantrasyonu hipotiroidizmde düşük olabilir. Bu, gonadal fonksiyonun değerlendirilmesinde yanıltıcı olabilecek bir değişiklik olarak, serum toplamını düşürür ancak serbest seks hormonu konsantrasyonlarını düşürmez. Bununla birlikte, hipotiroidizmi olan bazı erkeklerde düşük serum serbest testosteron konsantrasyonları, ancak normal serum lüteinize edici hormon konsantrasyonları vardır, bu da hipotiroidizmin hipotalamus veya hipofiz üzerinde doğrudan bir etkisi olduğunu düşündürür; serum serbest testosteron konsantrasyonları T4 tedavisi ile yükselir. Hipotiroid erkeklerin yüzde 64'ünde azalmış libido, erektil disfonksiyon ve gecikmiş boşalma bulunur.

### ***Nörolojik işlev bozukluğu***

Hipotiroidizmin nörolojik belirtileri hem merkezi hem de periferik sinir sistemini etkileyen hem yaygın hem de değişkendir. Genellikle hipotiroidizmin diğer klinik belirtileri ortamında ortaya çıkarken, bunlar başvuru özelliği olabilir ve önemli sakatlığa neden olabilir. Bu komplikasyonların çoğu kısmen veya tamamen tiroid replasmanına yanıt verir. Daha yaygın bozukluklar ayrı ayrı ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

### ***Hashimoto ensefalopatisi***

Otoimmün bir vaskülit olduğu düşünülen nadir görülen bir sendromdur. Değişmiş bir tiroid durumunun merkezi sinir sistemi üzerindeki doğrudan etkisini temsil etmekten çok, bağışıklık aracılı bir bozukluk olduğuna inanılmaktadır; pozitif tiroid peroksidaz antikorları, bu hastalarda muhtemelen otoimmünite için bir vekil belirteçtir. En sık bilinç düzeyinde değişiklik, nöbetler ve miyoklonus ile subakut bir konfüzyon başlangıcı ile karakterizedir.

### ***Miksödem koması***

Miksödem koması, şiddetli hipotiroidizm travma, enfeksiyon, soğuğa maruz kalma veya yanlışlıkla hipnotik veya afyon uygulaması ile komplike hale geldiğinde ortaya

çıkabilir. Hipotermik, hiperkapnik ve hiponatremik komadaki hastalarda tanıdan şüphelenilmelidir.

### ***Karpal tünel sendromu***

Karpal tünel sendromu, hipotiroidizmin sık görülen bir komplikasyonudur ve genellikle tiroid hormon tedavisi ile geri döndürülebilir.

### ***Kas-iskelet semptomları***

Hipotiroidizmi olan erişkinlerde kas tutulumu yaygındır. Semptomlar zayıflık, kramplar ve miyaljileri içerebilir. Serum kreatin kinaz (CK) sıklıkla yükselir ve CK yükselmesinin derecesi, kas hastalığının diğer klinik belirtilerinin ciddiyeti ile net bir korelasyon göstermez. Eklem ağrıları, ağrıları ve sertliği de hipotiroidizimli hastalarda ortaya çıkabilir, ancak bunlar yaygın bir sunum değildir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında hipotiroidi hastalarında artmış hiperürisemi ve gut prevalansı bildirilmiştir, bu muhtemelen azalmış renal plazma akışına ve bozulmuş glomerüler filtrasyona sekonderdir.

### ***Metabolik anormallikler***

Hipotiroidizmde çeşitli metabolik anormallikler meydana gelebilir:

- Hiponatremi, serbest su klirensindeki azalmadan kaynaklanabilir. Herhangi bir hiponatremik hastada uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromu tanısı konmadan önce hipotiroidizm dışlanmalıdır.
- Hipotiroid hastalarının yüzde 20 ila 90'ında serum kreatinininde geri dönüşümlü artışlar meydana gelir.
- Lipit klirensi azalabilir, bu da serbest yağ asitlerinin ve toplam ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün serum konsantrasyonlarında yükselmeye neden olur. Ayrıca, hipotiroidizm genel popülasyonda hiperlipideminin nadir bir nedeni değildir. Açık hipotiroidizmde çeşitli lipid anormallikleri tanımlanmıştır. Örneğin Mayo Clinic'ten bir rapor, hipotiroidizmi olan 295 hastayı değerlendirdi. Yüzde 56'sında hiperkolesterolemi, yüzde 34'ünde hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi ve yüzde 1,5'inde hipertrigliseridemi mevcuttu; sadece yüzde 8,5'i normal bir lipid profiline sahipti.
- Plazma homosistein konsantrasyonları, bazıları yeni başlayan hipotiroidizm dahil olmak üzere bazı hipotiroidi hastalarında yükselir ve T4 ile tedaviden sonra normale döner.

### *İlaç klirensi*

Nöbet önleyici, antikoagülan, hipnotik ve opioid ilaçlar dahil olmak üzere birçok ilacın klirensi hipotiroidizmde azalır. Bu nedenle, ilaç dozu azaltılmazsa ilaç toksisitesi oluşabilir. Ayrıca hipotiroidi olan hastalarda etkin dozlarda verilen ilaçlar T4 replasmanı sırasında daha az etkili hale gelebilir.

**Tablo 2:** Hipotiroidizmde Belirti ve Bulgular

| Mekanizma                                 | Belirtiler                                                                                                                                                                | Bulgular                                                                                                   |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metabolik olaylarda yavaşlama</b>      | Halsizlik, yorgunluk, kolay üşüme, efor dispnesi, kilo alma, algılama zorluğu, unutkanlık, kabızlık, büyüme gecikmesi, el ve ayak içlerinin portakal rengi görünüm alması | Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, tendon reflekslerinin gevşeme süresinde uzama, bradikardi, karotenemi |
| <b>İntertisiyel dokuda madde birikimi</b> | Cilt kuruluğu, Ses kısıklığı, Ödem                                                                                                                                        | Kalın kaba deri, yüzde şişme, kaşlarda dökülme, göz çevresinde ödem, dilde büyüme                          |
| <b>Diğerleri</b>                          | İşitmede azalma, kas ağrıları, kramplar, uyuşmalar, depresyon, menoraji, eklem ağrısı, puberte gecikmesi                                                                  | Diastolik hipertansiyon, plevral ve perikardiyal effüzyon, assit, galaktore                                |

### **TARAMA VE TANI**

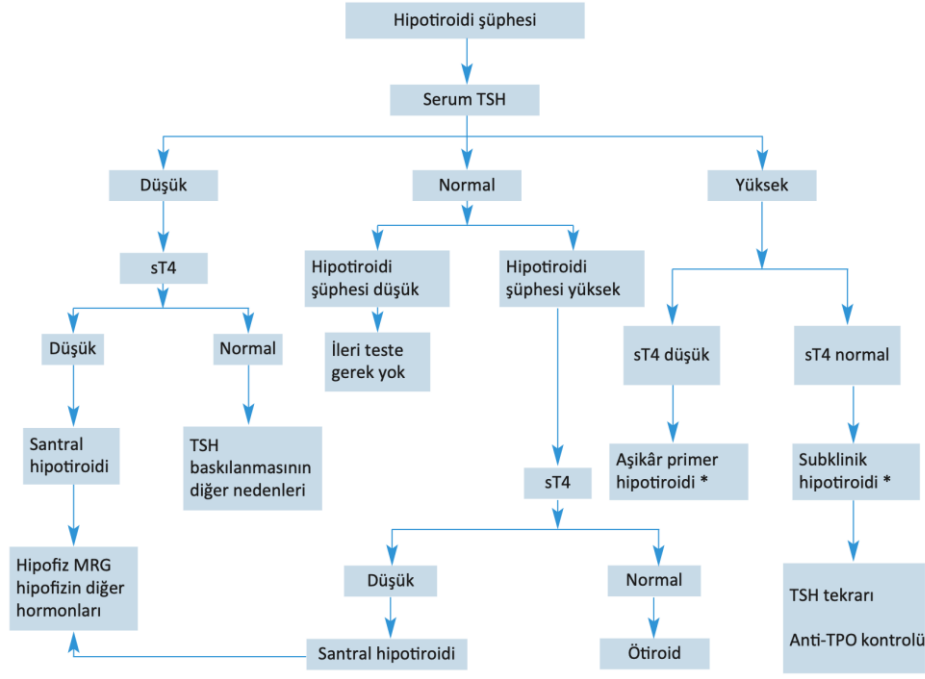
Hipotiroidiye uyan belirti ve bulguları olan olgular, tiroid fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirilmelidir. Semptomları olmayan olgularda rutin tarama yapılması tartışmalı bir konudur, ancak genellikle risk gurubu dışında önerilmemektedir. Hipotiroidi açısından risk taşıyan bazı semptomsuz hastalar, örneğin; otoimmün hastalığı, baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü, RAI tedavisi alan, guatrılı, tiroid hastalığı aile öyküsü olan ve tiroid işlevini etkileyebilecek ilaçları kullanan olgular bu açıdan değerlendirilmelidir. Primer hipotiroidi düşünülen olgularda ilk istenecek test serum TSH düzeyidir. Serum TSH düzeyi yüksek olarak bulunduğunda, serum TSH düzeyinin tekrarı ile serum serbest T4 düzeyine bakılmalıdır. Aşikâr hipotiroidide serum TSH düzeyinde yükselme, serum sT4 düzeyinde düşme ile birlikte. sT3 düzeyleri deiyodinazların kompensasyonu nedeni ile genellikle derin hipotiroidi evresine kadar normal bulunur. sT3 düzeylerinin de düşük bulunması derin aşikâr hipotiroidi anlamına gelir.

Serum TSH düzeyi yüksekliği ile birlikte serum sT4 düzeyinin normal olması subklinik hipotiroidiyi düşündürür. Serum sT4 düzeyi düşüklüğü ile birlikte serum TSH düzeyinin düşük

veya sT4 düzeyinin düşük olmasına rağmen TSH düzeyinin normal olması, santral hipotiroidiye akla getirmelidir. İzole TSH yetersizliği çok nadir görüldüğünden, bu gibi olgularda diğer hipofiz hormonlarının da ölçülmesi uygun olur. TSH düzeyinin üçüncü kuşak IRMA yöntemi ile ölçülmesi oldukça yüksek özgünlüğe ve duyarlılığa sahiptir. Hipotiroidiye özgü klinik belirti olmadığından, tanıda serum TSH düzeyinin ölçümü mutlaka gereklidir. Primer hipotiroidi tanısı konulduktan sonra, etiyolojik nedeni belirlemek için otoimmün kökenli düşünülen olgularda tiroid otoantikörlerine, özellikle anti-TPO'ya bakılmalıdır. ATİ tedavisi veya hipertiroidi nedeni ile cerrahi veya RAI tedavisi sonrası gelişen hipotiroidide, TSH baskılaması bir süre devam edebileceğinden, serum serbest T4 ölçümü bu periyotta daha değerli olabilir. Hipotiroidi açısından değerlendirilmesi gereken riskli durumlar Tablo 3'te verilmiştir. Hipotiroidi şüphesinde tanı yaklaşımı Şekil 1'de verilmiştir.

**Tablo 3:** Hipotiroidizm Açısından Değerlendirilmesi Gereken Riskli Durumlar

- 60 yaş üzeri kadınlar
- Gebe veya gebelik planlayan kadınlar
- Tekrarlayan düşük, ölü doğum hikâyesi
- RAI tedavisi veya boyun bölgesine radyasyon alanlar
- Tiroid cerrahisi geçirenler
- Tip 1 diabetes mellituslu hastalar
- Otoimmün hastalığı olanlar (Vitiligo, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit)
- Down sendromu
- Turner sendromu
- Ailede OİTH öyküsü olanlar
- Guatr ve/veya anti-TPO pozitifliği
- Lityum, amiodaron, IF- $\alpha$ , sunitinib, sorafenib ve diğer TKİ'leri kullananlar
- Açıklanamayan hiperprolaktinemi
- Açıklanamayan hiperkolesterolemi
- Açıklanamayan anemi
- Kalp yetmezliği



**Şekil 1:** Hipotiroidizmli Olgularda Tanısal Yaklaşım

## TEDAVİ

Çoğu hastada hipotiroidizm ömür boyu tedavi gerektiren kalıcı bir durumdur. Tedavi, hipotiroidizm geçici (ağrısız tiroidit veya subakut tiroidit sonrası gibi) veya geri dönüşümlü (kesilebilen bir ilaca bağlı) olmadıkça tiroid hormonu replasmanından oluşur. Tedavinin amacı, hemen hemen tüm hastalarda sentetik tiroksinin (T4, levotiroksin) oral uygulamasıyla kolaylıkla gerçekleştirilebilen ötiroid durumunun restorasyonudur. Uygun tedavi, hipotiroidizmin tüm klinik belirtilerini tersine çevirir.

Tedavinin hedefleri şunlardır:

- Semptomların iyileştirilmesi,
- Serum TSH sekresyonunun normalleşmesi,
- Guatr boyutunda azalma,
- Aşırı tedaviden kaçınma (iatrojenik tirotoksikoz).

Serum TSH düzeyinin 10 mU/L olduğu bütün olguların tedavi edilmesinde genel bir fikir birliği olmasına karşın, TSH düzeyinin 4,5-10 mU/L olduğu olgularda tedavinin yararı tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda, serum TSH düzeyi 2,5-4,5 mU/L olan olgularda, tedavinin aterosklerotik lipidler, bozulmuş endotel fonksiyonu ve intima media kalınlığı gibi aterosklerozis risk etkenleri üzerine faydalı etkisinin gösterilmesine karşın, bu olgularda tedavinin gerekliliği konusunda klinik veri yeterli değildir. Bu durumun tek istisnası gebelerdir; serum TSH düzeyi 2,5-5 mU/L olan gebelerde, spontan düşüklükler ve ölü doğumların arttığı, tedavi ile de bunların

azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle, gebeler ve gebelik planı olanlar gebe kalmadan önce tedavi edilmelidir. Biyolojik aktif olan T3 hormonunun, T4'ten dönüşümü ile oluştuğundan hipotiroidi tedavisinin temeli, L-tiroksin (LT4) dir. Yarı ömrü uzun- luğu (yaklaşık bir hafta), günde bir kez kullanımı ile uygun T4 ve T3 kan düzeyi sağladığından T3 ile kombinasyon tedavisinin yerini almıştır.

Hipotiroidili LT4 tedavisi alan olguların %5-10'unda uygun TSH düzeyine rağmen semptomlar devam etmektedir. Bu tip olgularda LT3+LT4 kombine tedavisi düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda, T3+T4 kombine tedavisinin LT4 tedavisine üstün olduğuna yönelik kanıtlar yetersizdir. Tiroid ekstresi ve T3 kullanılmamalıdır.

LT4'ün emilimi mide asidinden etkilendiğinden, son zamanlarda LT4 yumuşak jel kapsülleri ve likit formları tedavide denenmektedir. Malabsorbsiyon durumlarında, barsak rezeksiyonlarında, bariyatrik cerrahi sonrasında bu formların daha yararlı olabileceğine yönelik yayınlar mevcuttur. LT4'ün günlük doz gereksinimi yaş, cins ve vücut ağırlığına göre değişmektedir. Kısmi tiroid fonksiyon rezervi olan olgularda, başlangıçta ihtiyaç yaklaşık 75-100 µg/gün'dür. Tiroid dokusu hiç olmayan hastalarda 100-250 µg/gün gibi dozlar gerekebilir. Subklinik hipotiroidili olgularda tam dozla tedaviye başlamak gereksizdir. Günlük 25-75 µg yeterli olabilir. Bu gibi olgularda randomize kontrollü bir çalışmaya göre; TSH düzeyi 4-8 mU/L ise 25 µg, TSH düzeyi 8-12 mU/L ise 50 µg, TSH düzeyi >12 mU/L ise 75 µg/günlük doz planlanabilir.

Genç hastalarda planlanan tam dozla tedaviye başlanabilir. Ancak, genellikle uygulanan bir hafta kadar yarım doz, daha sonra tam doza geçme şeklindedir. Yaşı 60 üzerindeki hipotiroidili olgularda, koroner kalp hastalığı öyküsü olmayan olgularda başlangıç dozu 50 µg/gün, koroner kalp hastalığı varsa 12,5-25 µg/gün olmalıdır. Tedaviye başladıktan sonra, doz ayarlaması 6-8 hafta aralıklarla serum TSH düzeyi ölçülerek yapılmalıdır, dozlarda artışın 12,5-25 µg/gün olarak yapılması ve doz değiştirildikten sonra yeni ölçüm için 6-8 hafta beklenmesi uygundur.

Santral hipotiroidili olgularda, adrenal yetmezlik de tabloya eşlik ediyorsa önce mutlaka glukokortikoid replasmanı verilmeli, sonra tiroid hormonu başlanmalıdır. Tersı yapılırsa tiroid hormon ihtiyacı daha da artacağı için sorun yaşanabilir. Santral hipotiroidili olgularda, başlangıç dozu 1,2-1,6 µg/kg/gün olarak alınabilir, doz ayarlaması serum sT4 düzeyi ölçülerek yapılmalıdır.

LT4 replasman tedavisinde TSH hedefi hastaya göre değişkendir. Genç ve orta yaşlılarda TSH hedefi 0,4-2,5 mU/L olmalıdır. Yaşlılarda ise (≥65-70 yaş) hedef TSH 3-6 mU/L olarak alınabilir. Çok yaşlılarda (>80-85 yaş) TSH ≤10 mU/L hedef olarak belirlenmelidir.

Gebelik planıyan olgularda bu hedef 0,4-2,5 mU/L olabilir. Genç ve yaşlı hastada replasmana başlama şekli ve hedef TSH da değişkendir. Yaşlıda 12.5-25 µg/gün dozlarla başlayarak 7-10 günde bir 12.5 µg/gün olarak doz artırılmalı ve hasta olası göğüs ağrısı açısından uyarılmalıdır. LT4, aç karına daha iyi emildiği için ilaç öğünden en az 30 dakika önce bir miktar su ile içilmelidir. Bazı özel durumlarda gece yatarken, son yemekten üç-dört saat sonra boş mideye alınabilir. Mümkünse tedavide başlangıcında kullanılan ticari preparat ile devam etmeli ve preparat değişiminden kaçınılmalıdır. Değişiklik yapılmak zorunda kalınırsa, serum TSH düzeyinin 6-8 hafta sonra kontrol edilmesi uygundur.

Hipotiroidiye ait bazı klinik değışikliklerin, serum TSH düzeyi normale dönse bile birkaç ay içinde normale dönebileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Uygun doza ulaştıktan sonra, olguların izlemi 6-12 aylık sürelerde serum TSH düzeyleri ölçülerek yapılmalıdır. Tiroid hormonunun emilimini, proteinlere bağlanmasını ve metabolizmasını etkileyebilecek yeni ilaçlar başlandığında, gerekli aralık bırakılmalı ve 6-8 hafta sonra serum TSH düzeyi ölçülerek doz ayarlamalıdır. Tiroid hormonu ile birlikte demir sülfat, kalsiyum karbonat gibi ilaçlar kullanılacaksa en az 4 saat ara bırakılmalıdır. H. pylori gastriti, atrofik gastrit, Çölyak hastalığı gibi bazı gastroin- testinal sistem hastalıklarında doz gereksinmesi artabilir.

Genç hastada planlanan dozun tamamı veya yarısından başlanıp doz hızla arttırılabilir. Hedef doza ulaştıktan 8-10 hafta sonra TSH değeriendirilmeli ve gerekirse 12.5-25 µg/gün dozlar şeklinde dozla oynanmalıdır. Günlük doz 200 µg üzerine çıkan olgularda, uygun TSH düzeyi sağlanmadı ise hasta uyumsuzluğu veya emilim sorunları düşünölmelidir. Tiroid hormon replasman tedavisi alanlarda %20 oranında aşırı doz kullanımı bildirildiğinden tedavide aşırı dozdan, kardiyovasköler sis- tem, kemik ve duygulanım bozukluğu gibi yan etkiler nedeni ile kaçınılmalıdır.

## **SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ**

### **TANIM**

Subklinik hipotiroidizm, biyokimyasal olarak, yüksek serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonu varlığında normal serum serbest tiroksin (T4) konsantrasyonu olarak tanımlanır.

Subklinik hipotiroidi prevalansı, toplum çalışmalarında %4-15 civarında bildirilmiştir. İyot eksikliği, iyot fazlalığı, yaş, cinsiyet ve ırk gibi bazı faktörler görölme sıklığında belirleyici rol oynamaktadır. Tüm aşıkâr hipotiroidi nedenleri subklinik hipotiroidiye neden olabilirler. Subklinik hipotiroidide genellikle klinik olarak herhangi bir semptom ve bulguya rastlanmaz veya bulunan bulgu ve belirtilerin, saptanan değerlerle açıklanması zordur.

## KLİNİK BULGULAR

Subklinik hipotiroidizmde serum TSH seviyeleri genellikle  $<10$  mU/L'dir ve hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Özellikle yaşlı hastalar asemptomatik görünmektedir, ancak birçok ötiroid yaşlı bireyde kuru cilt, kabızlık ve düşük enerji dahil olmak üzere hipotiroidizm ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilecek semptomlar da vardır.

## TANI

Normal sınırların üzerindeki TSH ( $\geq 4.5$  mU/mL) düzeyleri ile birlikte normal sT4 düzeyleri varlığında subklinik hipotiroidizm tanısı konur. Ancak, bu düzeydeki TSH yüksekliklerinin anlamlı bir kısmı kendiliğinden düzelebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, artmış TSH düzeylerinin 3 aylık süre içerisinde tekrarlanması gerekir. Gebelerde ve fertilitte beklentisi olanlarda teyit için bu süreler beklenilmez. Ovulatuvar disfonksiyonu olanlarda veya infertilitesi olanlarda tanı için referans aralık olarak gebeliğin ilk trimesterindeki referans TSH aralığı kullanılmalıdır (0,1-2,5 mU/L). Gebelerde de tanı için trimester spesifik TSH referans aralıkları kullanılmalıdır. Hastalarda, tedavi endikasyonunu belirlemek için tiroid otoantikör düzeyleri ölçülmeli ve tiroid ultrasonografisi yapılmalıdır. Aşikâr hipotiroidiye ilerleme kümülatif insidansı %33-55 olup, yıllık progresyon hızı %2-4'tür. TSH ve anti-TPO düzeyleri yükseldikçe hastanın aşikâr hipotiroidiye progresyon hızı da artar. Hastaların hemen hemen yarısında, özellikle anti-TPO negatif olanlarda, 2-5 yıl içerisinde TSH normal sınırlara dönebilir.

## Subklinik Hipotiroidide Kardiyovasküler Hastalık Riski

Subklinik hipotiroidinin önemli yanı, aşikâr hipotiroidi gelişmesine de ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için risk oluşturunabilmesidir. Özellikle kardiyovasküler risk faktörlerinin artışına bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riski de artabilmektedir. Yapılan çalışmalarda endotel fonksiyon bozukluğu, arteriyel intimal media kalınlığında ve insülin direncinde artış tespit edilmiştir. Bunun yanında lipid metabolizmasında ve koagülasyon faktörlerinde değişikliklerle olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

## TEDAVİ

Tedaviyi belirleyici faktörlerden en önemlisi TSH düzeyleridir. Tedavinin amacı, hastanın serum TSH konsantrasyonunu normal referans aralığına indirmektir. Genellikle  $TSH \geq 10$  mU/L olan hastaların tedavi edilmesi gerektiği yönünde fikir birliği vardır. Ancak, TSH düzeyleri 4,5-10 mU/L olan hastaların tedavi edilmesi konusu ise hala tartışmalıdır. Bu

gruptaki hastalarda, hipotiroidiye bağlanabilecek semptomlar da varsa tedavi edilmesi, en azından 3-6 aylık bir deneme tedavisi önerilmektedir (Şekil 1, Tablo 2).

**Tablo 2:** Subklinik Hipotiroidide Tedavisi Lehine Değerlendirilebilecek Olan Faktörler

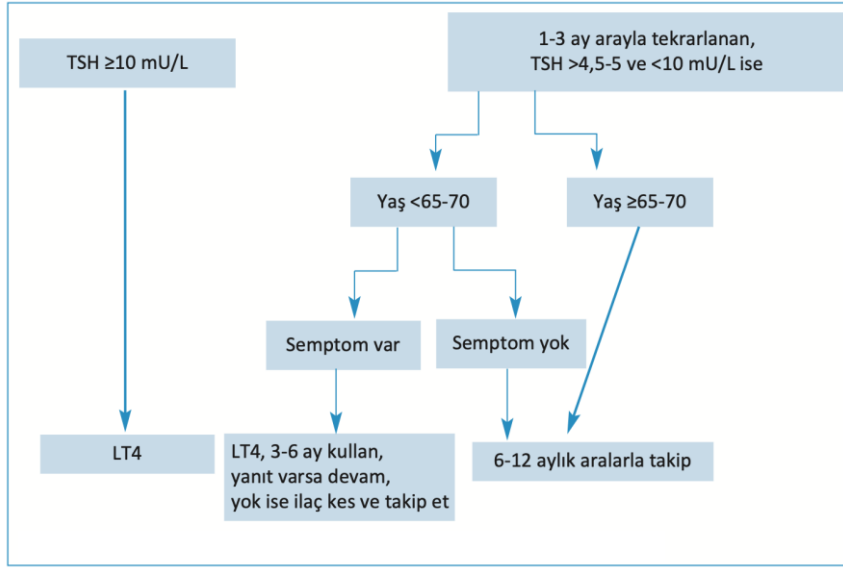
- TSH değeri 1-3 ay arayla (2 kez >8 mU/L)
- Progresif TSH artışı
- Evre II, guatr varlığı
- Yüksek titrelerde antitiroid otoantikor varlığı
- Klinik semptomların varlığı
- Çocuk ve adolesan yaş
- Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı (ılımlı dozlarda ve kontrollü)
- Sigara
- Dislipidemi
- Bipolar bozukluk, depresyon
- Gebelik veya gebelik planı
- İnfertilite, ovulatuvar disfonksiyon

## Takip

T4 tedavisini başlatmak için iki yaklaşım vardır:

**1)** Serum TSH konsantrasyonunu normalleştirmek için gerekli olan en düşük dozla (günde 25 ila 50 mcg/gün) başlamaktır. Bu yaklaşım aşırı tedaviyi önleyecektir ve en çok yaşlı erişkinlerde veya altta yatan KVH olan hastalarda uygundur.

**2)** Hashimoto tiroiditi olan, otonomisi olmayan (örn. önceden toksik adenom öyküsü veya radyoiyotla tedavi edilen Graves hastalığı öyküsü) ve normal negatif geri bildirimi olan daha genç hastalar için alternatif bir yaklaşım, tedaviye tam replasman dozlarının (1.6 mcg/kg/gün) biraz altında başlamaktır. Bu yaklaşım, bezlerinin ilerleyici otoimmün yıkımı olması durumunda, periyodik doz artışlarına olan ihtiyacı ortadan kaldırır. Alternatif olarak, daha yaşlı hastalar için önerildiği gibi, daha genç hastalarda düşük doz tedavisine başlanabilir. Genç ve orta yaşlılarda TSH hedefi 0,5-2,5 mU/L olmalıdır. Yaşlılarda ise (≥65-70 yaş) hedef TSH 3-6 mU/L olarak alınabilir. Çok yaşlılarda (>80-85 yaş) TSH ≤10 mU/L hedef olarak belirlenmelidir. LT4 başlandıktan sonra hedef değerlere ulaşıncaya kadar 6-8 haftalık aralıklarla TSH ölçümü yapılmalı, ardından 6-12 aylık kontroller önerilmelidir.



**Şekil 1: Subklinik Hipotiroidide Tedavi Algoritması**

### Tedavi edilmeyen hastaların izlenmesi

Tiroid hormon replasmanı almayan subklinik hipotiroidizmi olan hastalar için, tiroid fonksiyon testlerini (TSH, serbest T4) başlangıçta altı ayda bir ve stabil ise bundan sonra her yıl tekrarlamak gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. 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;87:489-499.
2. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). Thyroid 2007; 17:1211-1217.
3. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. Thyroid 2002;12:839-847.
4. McHenry CR, Slusarczyk SJ. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and management. Surgery 2000; 128:994-999.
5. Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. J Natl Cancer Inst 2011; 103:1572-1577.
6. Wong E, Rosen LS, Mulay M, et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. Thyroid 2007; 17:351-356.
7. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2983-2992.
8. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract 2012;18:988-1028.
9. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: An Update. Am Fam Physician 2012;86:244-25.
10. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, de Andrada NC, Bravo PP, Orlandi AM, Graf H, on behalf of the Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS) Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metab 2013;57:265-99.

11. Gregory BA, Anthony WP. Hypothyroidism and thyroiditis In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.416-48.
12. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism. Who treat and how. *Drugs* 2012;72(1):17-33.
13. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-238.
14. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-1374.
15. Serter R, Demirbas B, Korukluoglu B, Culha C, Cakal E, Aral Y. The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2004;27:897-903.
16. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E44-8.
17. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: the use of L-T4 +L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012;1:55-71.
18. Formenti AM, Daffini L, Pirola I, et al. Liquid levothyroxine and its potential use. *Hormones* 2015;14(2):183-89.
19. Jonklaas J, Bianco AC, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014;24(12):1670-751.
20. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1714- 1720.
21. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1996-2003.
22. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2005;22(1):23-38.
23. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1554-1562.
24. Hennessey JV, Espaillet R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: a review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1663-1673.
25. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:885.
26. Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VE. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2415.
27. Manfredi E, van Zaane B, Gerdes VE, et al. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: a systematic review. *Haemophilia* 2008; 14:423.
28. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4180.
29. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, et al. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3915.
30. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, et al. Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2018; 28:1270.
31. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:655.
32. Donnelly P, White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotrophic hypogonadism with replacement thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:197.
33. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6472.
34. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1999; 159:79.
35. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-228.
36. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7:12-23.
37. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4240-8.
38. Rosario PW, Calsolari MR. Levothyroxine therapy in the subclinical hypothyroidism: a lifelong therapy? A longterm study. *Clin Endocrinol* 2016;85(5):819-820.
39. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016;26:580-90.

# HİPERTİROİDİ

Uzm. Dr. Bağdagül YÜKSEL GÜLER

Doç. Dr. Coşkun MERİÇ

## GİRİŞ

Hipertiroidi, tiroid bezinden fazla miktarda tiroid hormonu salgılanmasıdır. Dolaşımda fazla miktarda tiroid hormonu bulunması demek olan tirotoksikoz ile hipertiroidi farklı kavramlardır. Tirotoksikozlarda sebep her zaman hipertiroidi değildir. Otoimmünite, enfeksiyon gibi tiroid bezinde destrüksiyona neden olan durumlarda, bezde depolanmış olan tiroid hormonları dolaşıma karışırlar. Bu gibi durumlarda, tiroid hormonu fazlalığının sebebi bezin fazla çalışması değil, yıkıma bağlı olarak hormonların dolaşıma geçmesidir.

Hipertiroidi, subklinik ve aşikar hipertiroidi olarak ikiye ayrılabilir. Subklinik hipertiroidide, sT3 ve sT4 normalken serum TSH düzeyi düşüktür. Aşikar hipertiroidide ise serum TSH düzeyi düşük olup tiroksin (T<sub>4</sub>) ve tri-iyodotreoninden (T<sub>3</sub>) biri veya her ikisi yüksektir. Subklinik hipertiroidi aşikar hipertiroidiye ilerleyebilir ve TSH düzeyi 0.1 mIU/l'nin altında ise bu risk daha belirgindir.

Hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığı olup bunu toksik multinodüler guatr ve soliter toksik adenom takip etmektedir. Toksik adenom ve toksik multinodüler guatr prevalansının yaşla arttığı bilinmektedir. Hipertiroidinin nadir görülen nedenleri ise tirotropin ile indüklenen tirotoksikoz ve trofoblastik tümörlerdir. TSH reseptörleri, tirotropin ile indüklenen tirotoksikozda TSH ile, trofoblastik hastalıkta ise human koryonik gonadotropin ile uyarılmaktadır.

Otoimmün hastalığa yatkın olan kişilerin immün sisteminde, TSH reseptörünün bazı peptid bölümlerine karşı antikor üretilmekte ve TRAb olarak isimlendirilen bu antikorlar Graves hastalığına yol açmaktadır. Toksik adenom ve toksik multinodüler guatrda ise altta yatan patogenetik olay TSH reseptör ve Gs-alfa protein düzeyindeki mutasyonların nodüle otonomi kazandırmasıdır.

## KLİNİK

Hipertiroidi, hemen her organı etkileyebilen bir hastalık olduğundan belirti ve bulgular açısından zengindir. Klinik pratikte sık görülen belirtiler istemsiz kilo kaybı, çarpıntı, aşırı terleme, tremor, halsizlik ve diyaredir. Fizik muayenede sık saptanan bulgular ise çarpıntı ve tremordur. Ancak unutulmamalıdır ki her hastada belirti ve bulguların tamamı birarada

görülmeyebilir. Özellikle yaşlı hastalarda ‘apatetik hipertiroidi’ denilen klasik adrenerjik belirti ve bulguların izlenmediği maskeli hipertiroidi tablosu izlenebilir.

Hipertiroidinin altta yatan nedenine göre de farklı belirti ve bulgular eklenmektedir. Graves hastalığında hipertiroidi bulgularına ek olarak oftalmopati, dermopati ve akropaki eklenebilir. Tiroid dermopati primer olarak pretibial bölgede görülen deride kalınlaşma ve pigmentasyondur. Nadir saptanan akropakide ise el ve ayak parmaklarında çomaklaşma görülür.

Graves oftalmopatisi, Graves hastalığında yaklaşık %25 oranında görülebilir ve en önemli ekstratiroidal tutulumdur. Görme kaybına varan sonuçları olduğundan Graves tanısı konulan her hasta mutlaka oftalmopati açısından değerlendirilmelidir. (Şekil-1).



**Şekil-1 Belirgin proptozisi ve aktif orbitopati bulguları olan Graves hastası**

Graves oftalmopatisi değerlendirilirken hastalığın aktivitesi ve tutulumun şiddeti değerlendirilmelidir. Günlük pratikte Graves oftalmopatisinin aktivitesini değerlendirirken ‘Klinik Aktivite Skoru’ kullanılmaktadır. Her birine bir puan verilen tam 7 özelliğe bakılmakta olup skorun  $\geq 3/7$  olması aktif Graves oftalmopatiyi göstermektedir (Tablo-1).

**Tablo 1. Klinik aktivite skoru**

|                                        |
|----------------------------------------|
| Göz arkasında ağrı hissi               |
| Göz hareketleri ile göz arkasında ağrı |
| Göz kapaklarında kızarıklık            |
| Göz kapaklarında ödem                  |
| Konjonktivada kızarıklık               |
| Konjonktivada ödem                     |
| Karünkül ödemi ve/veya kızarıklığı     |

Graves oftalmopati, şiddetine göre hafif, orta-ciddi ve görmeyi tehdit eden (çok ciddi) şeklinde üç sınıfa ayrılmaktadır (Tablo 2). Hafif GO, hastaların günlük yaşamı üzerine minör etki gösterip immunmodülasyon ya da cerrahi girişim gerektirmeyecek düzeydeki değişiklikleri kapsar. Orta-ciddi GO, görme tehdidi bulunmayan ancak hastanın günlük yaşamına, immunsupresyon (aktif hastalık durumunda) veya cerrahi girişim (eğer inaktifse) risklerini göze almaya yetecek kadar etkisi olan göz hastalığını tarif etmektedir. Distroid optik nöropati ve/veya kornea hasarı olan hastalar ise görmeyi tehdit eden (çok ciddi) GO sınıfında yer almaktadırlar.

**Tablo 2. Graves oftalmopati şiddeti**

| Sınıflandırma                                      | Özellikler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hafif Graves Oftalmopati                           | Aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip olan hastalar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minor kapak retraksiyonu (<math>&lt; 2</math> mm)</li> <li>• Hafif yumuşak doku tutulumu</li> <li>• Ekzoftalmus (ırk ve cinsiyete göre normalin üst sınırından <math>&lt; 3</math> mm)</li> <li>• Diplopi olmaması veya aralıklı diplopi ve lubrikanlara yanıt veren korneal tutulum</li> </ul> |
| Orta-Ciddi Graves Oftalmopati                      | Aşağıdaki özelliklerden iki veya daha fazlasına sahip olan hastalar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapak retraksiyonu (<math>\geq 2</math> mm)</li> <li>• Orta veya ciddi yumuşak doku tutulumu</li> <li>• Ekzoftalmus (ırk ve cinsiyete göre normalin üst sınırından <math>\geq 3</math> mm)</li> <li>• Sürekli diplopi</li> </ul>                                                                |
| Görmeyi Tehdit Eden (Çok Ciddi) Graves Oftalmopati | Distroid optik nöropati ve/veya korneal zedelenme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Graves oftalmopatinin doğal seyrinde birbirini takip eden üç faz izlenir. Akut ya da aktif ilerleyici fazda ilk olarak otoimmün sürece bağlı değişiklikler izlenir. Bunu takip eden plato fazında kendiliğinden gelişen, yavaş iyileşme süreci vardır. Son aşamada aktif inflamasyon gerileyerek yerini fibrozise bırakır ve bu fazda oluşan değişiklikler geri dönüşsüzdür. Dolayısı ile hastalığın doğal seyrini bilmek, tedavi ihtiyacı olan aktif fazdaki hastaları erken tespit edip tedavi vererek kalıcı değişiklikler oluşmadan müdahale etmek önemlidir.

Hipertiroidide önemli kardiyovasküler bulgular izlenebilir ve her hasta bu açıdan dikkatlice taranmalıdır. Bunlardan en sık görülenler hipertansiyon ve taşikardidir. Hipertiroidi atrial fibrilasyonun önemli nedenlerinden biridir ve atrial fibrilasyona bağlı gelişen embolik inme özellikle yaşlı hastalarda ölümcül seyredebilmektedir. Hipertiroidiye bağlı atrial fibrilasyonu olan ve altta yatan başka bir kalp hastalığı olmayan hastaların çoğunda hipertiroidi tedavisinden sonra 3 ila 6 ay içerisinde normal sinüs ritmine dönüş sağlanmaktadır.

Aşık ve subklinik hipertiroidide artmış kemik döngüsüne bağlı olarak osteoporoz insidansında artış görülmektedir. Özellikle postmenapozal kadınlar ve 70 yaş üstü erkekler osteoporoz açısından artmış risk altında olduğundan bu grup hastalarda hipertiroidi mutlaka tedavi edilmelidir.

## **TANISAL YAKLAŞIM**

Subklinik hipertiroidi saptandığında, özellikle de TSH 0.1 mIU/l'nin üzerinde ise, ileri değerlendirmeye geçmeden önce testleri 2-3 ay sonra tekrarlamak faydalı olabilir. Bu süre zarfında geçici nedenlere bağlı tiroid fonksiyon testlerinde bozukluklar düzelebilmektedir.

Hipertiroidi saptanan tüm hastalarda, geçmişte tiroid hastalığı olup olmadığı, geçirilmiş tiroid cerrahisi, antitiroid ilaç kullanım öyküsü, amiodaron gibi tiroid fonksiyonlarını etkileyebilen ilaç kullanıp kullanmadığı, yakın zamanda kontrast madde maruziyeti olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Tiroid fonksiyon testleri ölçülüp subklinik veya aşık hipertiroidi saptandıktan sonraki aşamada yapılan diagnostik testler dünyada bazı farklılıklar göstermektedir. Amerikan Tiroid Birliği (ATA) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE), ilk basamakta tiroid radyoaktif iyot uptake testi önermektedir. Avrupa kaynaklı kılavuzlarda ise ilk basamakta tiroid ultrasonografi ve TSH-reseptör antikörlerinin ölçümü yer almaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği (TEMED) de, tipik laboratuvar ve klinik bulguların varlığında, sonografik bulgular da destekliyorsa, özellikle göz bulguları da varsa Graves tanısının sintigrafi veya tutulum bakılmadan da konulabileceğini belirtmektedir.

Tiroid sintigrafisi hipertiroidi etyolojisinin belirlenmesinde yol gösterici tanı araçlarından birisi olup günümüzde en sık Tc-99m perteknetat sintigrafisi kullanılmaktadır. Tiroid sintigrafisinde radyonüklit olarak I131 ve I123 kullanılabilir. Tc-99 mm perteknetat sintigrafisi öncesi diyet kısıtlaması yoktur. Hipertiroidi etyolojisi açısından tiroid sintigrafisi çekilmesi planlanan bir hastada mutlaka gebelik ve tiroid bezinde aktivite tutulumunu etkileyen ilaçları kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli nokta, eğer biyopsi yapılması planlanan nodül varsa biyopsi işlemi mutlaka sintigrafi sonrasında

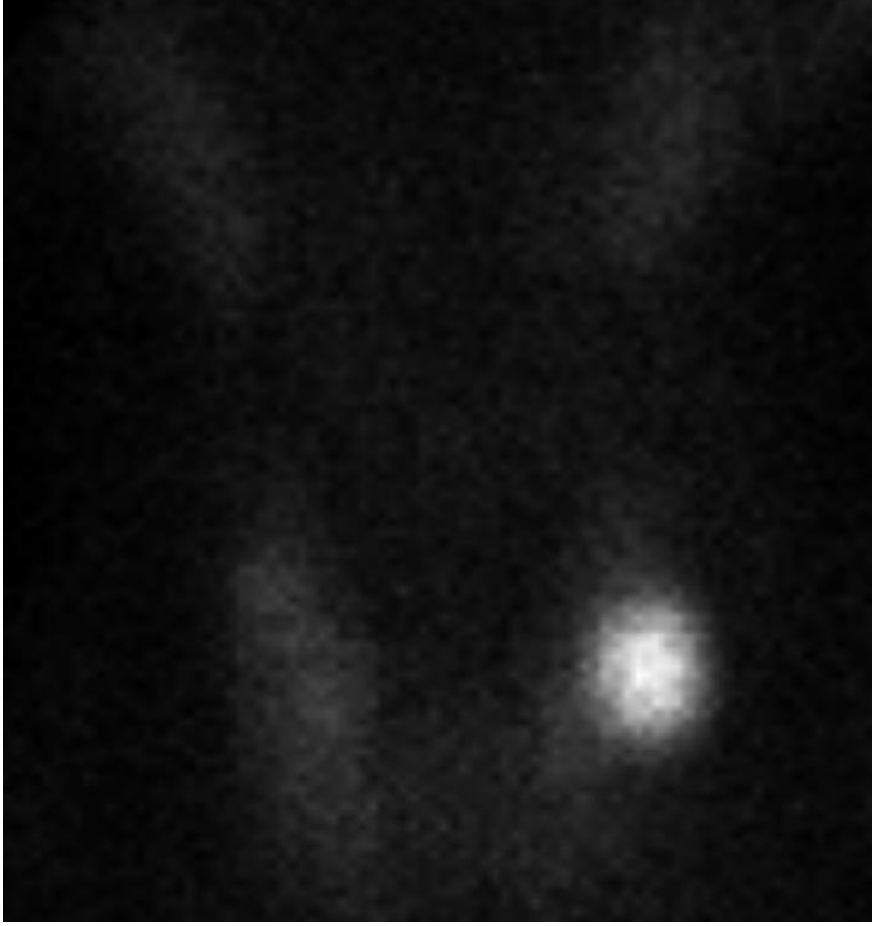
yapılmalıdır. Eğer biyopsi yapılmışsa, yara iyileşmesi süresince (1-2 hafta) beklenmelidir. Tiroid sintigrafisi değerlendirilirken yalancı pozitiflik ve yalancı negatifliğe neden olabilecek hata kaynakları mutlaka değerlendirilmeli ve en aza indirilmesi sağlanmalıdır. Bunlardan bazıları hastanın hareket etmesi, metalik cisimler, invaziv girişimler (İİAB, postoperatif değişiklikler vb), sintigrafiden önce başka bir radyofarmasötüğün uygulanması, ekzojen iyot veya tiroid hormonu alımı, 0.5 cm'den küçük lezyonlar, kontaminasyon, timoma, paratiroid lezyonları, lenf nodu ve asimetrik tükürük bezi uptake'i gibi faktörlerdir.

Graves hastalığında tiroid sintigrafisinde diffüz olarak artmış tutulum izlenmektedir.

Graves hastalığının tanısında kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi ise tiroid ultrasonografisidir. Tiroid ultrasonografisinin en önemli avantajları yaygın kullanımı nedeni ile kolay ulaşılabilir olması, maliyetinin düşük olması ve radyasyon maruziyetinin olmamasıdır. Doppler ultrasonografi ile artmış kanlanma paterninin görülmesi Graves hastalığı ile destrüktif tiroiditlerin ayırıcı tanısında klinisyene yol göstermektedir. Bir diğer avantajı ise tiroid bezinin nodül açısından da değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Graves hastalığının tanısında kullanılan bir diğer yöntem ise TSH reseptör antikor (TRAb) düzeyinin ölçülmesidir. Klinik ve sonografik bulguların tanı koymada yeterli olduğu olgularda rutin istenmesi şart değildir ancak klinik pratikte hemen her hastada bakılmaktadır. Genellikle 1.5 IU/L üzerindeki değerler pozitif kabul edilmekle birlikte kullanılan kite göre referans aralığının değişebildiği unutulmamalıdır. Günümüzde kullanılan üçüncü jenerasyon yöntemlerle sensitivitesi %95-97; spesifitesi %100'e ulaşmıştır. TRAb Graves hastalığında sadece tanı sırasında kullanılmamaktadır. Hastanın antitiroid tedavisini sonlandırma kararı verilirken ve tedavi sonrası remisyonu öngörmede de kullanılmaktadır. Medikal tedavi ile TRAb düzeyi negatifleşen hastaların tedavi sonrası remisyonda kalma şansı negatifleşmeyen hastalara göre daha yüksektir. TRAb'ın bir diğer kullanım alanı ise Graves hastalığı olan gebelerde neonatal tirotoksikoz riskini öngörmektir. Bu antikorlar plasentayı geçebildiğinden 39etüs ve yenidoğanda tirotoksikoz görülebilmektedir.

Toksik adenomda yapılan tiroid sintigrafisinde lokalize bir odakta artmış iyot tutulumu izlenirken, toksik multinodüler guatrda birden fazla odakta, asimetrik şekilde artmış tutulum izlenmektedir. (Şekil-2)



**Şekil-2 Sol lobda aktif tiroid nodülü izlenen tiroid sintigrafisi**

## **TEDAVİ VE PROGNOZ**

Hipertiroidinin tedavisinde antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi olmak üzere üç seçenek mevcuttur. Graves hastalığında her üç tedavi seçeneği de etkilidir. Ancak toksik adenom ya da toksik multinodüler guatrda antitiroid ilaçlarla hastaların remisyona girme ihtimali düşük olduğundan radyoaktif iyot ya da cerrahi yöntemlerinden biri ile kalıcı tedavi planlanmalıdır.

Graves hastalığında tedavi kararı ülkeler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Kuzey Amerika’da ilk basamak tedavide radyoaktif iyot tercih edilmektedir (13). Ülkemizde ise ilk basamak tedavide antitiroid ilaçlarla medikal tedavi tercih edilmektedir. Ancak kısa süre içerisinde gebelik planı olup kalıcı tedavi isteyen kadın hastalarda ilk basamakta cerrahi tercih edilebilir.

Hipertiroidi tedavisi sırasında önemli yaklaşımlardan biri hastayı hipertiroidinin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkilerinden korumaktır. Bunun için klinik pratikte en sık kullanılan tedavi ajanları beta blokörlerdir. Hipertiroidi semptomlarının kontrol altına alınmasında en sık tercih edilen beta blokör propranolol olup T4’ün T3’e dönüşümünü de bloke

etmektedir. Kısa yarıömrü nedeni ile günde 3-4 kez bölünmüş dozlarda verilmesi önerilmektedir.

### **Medikal Tedavi**

Graves hastalığının medikal tedavisi için tionamid grubu ilaçlar kullanılmaktadır. Ülkemizde bu grup ilaçlardan metimazol ve propiltiourasil bulunmakta olup karbimazol bulunmamaktadır. Bu ilaçlar, tiroid peroksidazı inhibe ederek iyodun oksidasyon ve organifikasyonunu inhibe etmektedirler. Bu etkilerinin yanı sıra immunomodulator etkileri olduğu da bilinmektedir. Metimazol, daha potent ve yan etki riski daha düşük olduğundan propiltiourasilin ilk tercih olarak kullanılması önerilmemektedir. Metimazolün yarıömrü uzun olduğundan günlük tek sefer kullanılabilmesi de tedavi uyumunu artıran bir avantajdır.

Antitiroid ilaçlarla medikal tedaviye başlanırken ilaç dozu sT4 düzeyine göre düzenlenmektedir. sT4 düzeyi normalin üst sınırının 1-1,5 katı yüksekse 5-10 mg metimazol, 1,5-2 katı ise 10-20 mg, 2-3 katı ise 30-40 mg metimazol kullanımı önerilmektedir.

İlaç tedavisi başlanan her hastaya olası yan etkiler konusunda detaylı bilgi verilmelidir. Antitiroid ilaçların yan etkileri minör ve majör yan etkiler olarak ikiye ayrılabilir. Minor yan etkiler kaşıntı, döküntü, dispepsi ve eklem ağrılarıdır. Bu yan etkiler sıklıkla tedavinin ilk haftalarında görülür ve zamanla azalır ya da kaybolur. Kaşıntı ya da hafif düzeydeki döküntü için antihistaminik ilaçlar kullanılabilir. Major yan etkiler ise agranülositoz, hepatotoksisite ve vaskülitir. Agranülositoz mutlak nötrofil sayısının 500 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altına inmesidir. Hastalarda ateş, boğaz ağrısı ya da diğer enfeksiyon bulguları ile belirti verir. Antitiroid tedavi kullanan hastalara, bu belirtilerin olması halinde en yakın sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği anlatılmalıdır. Bir diğer önemli yan etki hepatotoksisitedir. Hastalarda kaşıntılı döküntüler, sarılık, idrar renginde koyulaşma ve açık renkte gaita defekasyonu gibi bulgular olur.

Graves hastalığının antitiroid ilaçlarla uzun süreli tedavisinde 12-24 ay arasında ilaç kullanımı önerilmektedir. Tedavinin kısa süre verilip kesilmesi rekürrens riskini artırmaktadır. Rekürrens riski hastadan hastaya değişir. Rekürrens riskini artıran faktörler ciddi hipertiroidi, büyük guatr, yüksek T<sub>3</sub>:T<sub>4</sub> oranı, TSH'nın persistan olarak baskılı olması ve başlangıçta yüksek TRAb düzeyidir. Antitiroid ilaç kesildikten sonra tekrar hipertiroidi gelişen hastalar RAI veya cerrahi gibi kalıcı tedavi seçeneklerine yönlendirilmelidir.

## **Radyoaktif İyot Tedavisi**

Radyoaktif iyot tedavisi, Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatrda etkili olan bir tedavi yaklaşımıdır. Kolay uygulanabilir, güvenli ve maliyet-etkin bir tedavi şekli olması nedeni ile Graves hastalarında kalıcı tedavi için sıkça tercih edilmektedir. Ancak gebe ya da kısa sıra içerisinde gebelik planı olan, laktasyon döneminde olan, radyasyon ile ilgili güvenlik talimatlarına uyamayacak ve aktif orbitopatisi olan hastalarda kontrendikedir. Yaşlı, önemli komorbiditeleri olan, cerrahi açısından kontrendikasyonları bulunan, daha önce boyna radyoterapi öyküsü olan, tiroid bezi küçük ve yüksek volümlü tiroid cerrahına ulaşım imkanı olmayan hastalarda daha çok tercih edilmektedir.

Yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde RAI tedavisi öncesi hastanın antitiroid ilaçlarla ötiroid hale getirilmesi RAI sonrası hipertiroidi semptomlarının kötüleşmesini engellemektedir. Bu hastalarda beta blokörler de kullanılmakta olup RAI öncesi ara verilmesine gerek yoktur. Ancak metimazolün RAI'den 2-3 gün önce kesilip 3-7 gün sonra tekrar başlanması önerilmektedir. Hasta propiltiourasil tedavisi alıyorsa en az 7 gün önce kesilmelidir. RAI tedavisi planlanan doğurganlık çağındaki tüm kadınlarda mutlaka tedavi öncesi gebelik testi yapılmalıdır.

I-131 oral yoldan sıvı veya kapsül formunda verilebileceği gibi gastrointestinal problemi olan hastalarda intravenöz yoldan da uygulanabilir. Tiroid bezi küçük, hafif tirotoksikozlu hastalarda 5-10 mCi, orta büyüklükte tiroid bezi ve orta derecede tirotoksikozu olan hastalarda 10-20 mCi, tiroid bezi büyük, şiddetli tirotoksikozu olan ve tirotoksikozu bağlı kardiyak problemleri olan hastalarda 20-25 mCi verilebilir.

Radyoaktif iyot tedavisi alan hastaların izleminin 6. haftada, 12. haftada ve daha sonra iki aylık dönemlerle yapılması önerilmektedir. İzlemde hipotiroidi geliştiğinde levotiroksin replasmanı başlanmalıdır. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası 6. ayda hasta hala hipertiroid ise ikinci dozun uygulanması planlanabilir.

Toksik multinodüler guatr tanısı ile radyoaktif tedavi planlanan hastalarda tedavi öncesi hipoaktif nodüllerin ince iğne aspirasyon biyopsisi gerekebilir. Şüpheli ya da malign sitoloji sonucu olan hastalarda radyoaktif iyot tedavisi tercih edilmemelidir.

## **Cerrahi Tedavi**

Graves hastalığında total tiroidektomi kesin tedavi seçeneğidir. Nüks riski nedeni ile subtotal tiroidektomi tercih edilmemektedir. Büyük tiroid glandı ya da dev nodülü olan, şüpheli veya malign sitoloji sonucu olan ve aktif oftalmopatisi olan hastalarda cerrahi özellikle tercih edilen yöntem olmaktadır. Dezavantajları kanama, hipokalsemi, rekürren sinir hasarına bağlı

ses kısıklığı gibi cerrahiye bağı riskler ve sonrasında ömür boyu tiroid hormon replasmanı ihtiyacının olmasıdır. Ancak yüksek volümlü cerrahlar (yılda 100'den fazla tiroidektomi operasyonu yapan) tarafından gerçekleştirilen tiroid operasyonlarında cerrahiye bağı riskler düşüktür.

Cerrahi öncesi hastaya cerrahiye bağı riskler ve cerrahi sonrası izlem konusunda bilgi verilmelidir. Antitiroid ilaçlara bağı majör yan etki yaşayan hastalarda cerrahiye hazırlık için lügol veya satüre potasyum iodide solüsyonu kullanılabilir.

Toksik adenomlarda lobektomi tercih edilirken toksik multinodüler guatrda total tiroidektomi tercih edilmektedir.

Cerrahiden hemen sonra antitiroid ilaçlar kesilip levotiroksin replasmanı başlanmalıdır. Önerilen doz 1,2-1,6 mcg/kg olup yaşlı veya komorbid hastalığı bulunanlarda daha düşük dozlar ile başlanabilir. Hastalar cerrahi sonrası gelişebilecek hipoparatiroidi açısından yakın takip edilmeli, serum kalsiyum düzeylerine göre kalsiyum karbonat ve kalsitriol replasmanları başlanmalıdır.

### **Tiroid Orbitopati Tedavisi**

Tiroid orbitopati Graves hastalığı tanısı konulan tüm hastalarda mutlaka değerlendirilmelidir. Hastalığın aktivitesi ve şiddeti değerlendirildikten sonra aktif ve orta-ciddi oftalmopatisi olan hastalar endokrinolog ve oftalmologların iş birliği halinde çalıştığı merkezlere refere edilmelidir.

Tedavide tüm hastalarda yapılması gereken ilk basamak risk faktörlerinin kontrolüdür. Tiroid disfonksiyonunun kontrolü mutlaka sağlanmalıdır. Hastalarda hem hipotiroidi hem hipertiroidi Graves oftalmopatiyi olumsuz etkileyeceğinden hastalar ötiroid tutulmalıdır. Graves hastalarında TRAb titresi ile oftalmopati arasında korelasyon bulunduğundan riskli hastaları saptamak ve antitiroid tedaviye yanıtı değerlendirmek için belli aralıklarla antikor titresi kontrol edilmelidir.

Oftalmopati olsun ya da olmasın tüm Gravesli hastalar sigara kullanımı açısından sorgulanmalı ve içici olan hastalar sigara bırakma konusunda motive edilmelidir. Gravesli hastalarda sigara kullanımı sadece oftalmopati gelişim riskini artırmakla kalmayıp mevcut oftalmopatinin daha ciddi seyretmesine, RAI tedavisi sonrası oftalmopatinin ortaya çıkma ve progresyon riskinin artmasına, immunsupresif tedaviye gecikmiş ve azalmış yanıtı sebep olmaktadır. Oftalmopatide önerilen diğer koruyucu önlemler ise güneş gözlüğü kullanmak, tuz tüketimini azaltmak ve yüksek yastıkta yatmaktadır. Bu önlemler özellikle ödemli hastalarda semptomatik rahatlama sağlayabilir.

Son yıllarda Graves oftalmopati gelişiminde üzerinde durulan bir başka risk faktörü hiperlipidemidir. Total ve LDL kolesterol düzeyi ile Graves oftalmopati gelişimi arasında anlamlı korelasyon olduğunu belirten çalışmalar olup bu durumun kolesterolün pro-inflamatuar etkisini yansıtıyor olabileceği öne sürülmüştür. Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan statinlerin Graves hastalarında oftalmopati riskini azalttığına ve tedavide kullanılabilirliğine dair yayınlar mevcuttur.

Graves hastalarında oküler yüzeyde inflamasyon ve kuruluk sık görülen sorunlar olduğundan bu hastalarda sıklıkla yapay gözyaşı damlaları kullanımı önerilmektedir. ‘Lagofthalmus’ olarak adlandırılan göz kapaklarının tam kapanamadığı durumlarda geceleri göz kapama yapmak ve oftalmik jel kullanmak kuru göz gelişim riskini azaltan diğer önlemlerdir.

Graves oftalmopatide artmış serbest oksijen radikalleri ve sitokinlerin rolü olduğundan yola çıkılarak antioksidan etkisi olan selenyum hafif oftalmopati hastalarda 6 ay süre ile kullanılmış ve ciddi orbitopatiye progresyonu azalttığı ve hastaların yaşam kalitesinde artış sağladığı izlenmiştir. Bu nedenle hafif Graves oftalmopati hastalarda 6 ay süre ile oral selenyum takviyesi önerilmektedir. Orta-ciddi ve aktif Graves oftalmopatinin tedavisinde ise amaç oftalmopatinin doğal seyrindeki aktif fazı kısaltmak ve hastada mevcut göz bulgularının gerilemesini sağlamaktır. Bu amaçla çeşitli immunsupresif ilaçlar kullanılmakta olup klinik pratikte ilk basamak tedavide intravenöz glukokortikoidler önerilmektedir. Oral kortikosteroidler de bir seçenek olmakla birlikte intravenöz glukokortikoidlerin daha etkili ve yan etkilerinin daha az olduğu bilinmektedir. Sistemik steroid tedavisi verilmeden önce tüm hastalar altta yatan kontrolsüz diyabet, viral hepatitler, kardiyovasküler komorbiditeler, glokom, osteoporoz ve tüberküloz profilaksisi açısından değerlendirilmelidir. En sık kullanılan protokol 6 hafta boyunca haftalık 500 mg, takip eden 6 hafta ise 250 mg/hafta dozunda, toplam 4,5 gram IV metilprednizolon şeklindedir. Tedaviye kısmi yanıt veren hastalarda ek dozlar ilave edilebilir ancak kümülatif dozun 8 gramı aşmaması önerilir.

Steroide yeterli yanıt alınamayan hastalarda mikofenolat, siklosporin, azatiopurin gibi immunsupresifler ya da rituksimab, tosilizumab gibi immunmodulator ajanlar kullanılabilir. Erişkin hastalarda Graves oftalmopatiye yönelik ilk spesifik ajan olarak teprotumumab yakın zamanda onay almıştır. Tamamen insan kaynaklı bir monoklonal antikor olan teprotumumab, IGF-1 reseptörünün ekstraselüler kısmına bağlanıp akvitasyonu engellemektedir. Böylece Graves oftalmopatide orbital fibroblastlar ve lenfositlerde aşırı ekspresye olduğu gösterilen IGF-1R leri bloke edilerek oftalmopatinin gerilemesini sağlamaktadır. Teprotumumabın plasebo ile karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, proptosis, Klinik Aktivite Skoru, diplopi ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ancak yan etkiler ile

ilgili sınırlı bilgi, ulaşım kısıtlılığı ve steroidlerle karşılaştırmalı çalışmaları olmaması sebebi ile henüz yaygın kullanılmamaktadır.

### **Subklinik ve Aşık Hipertiroidide Acil veya Elektif Operasyon Öncesi Değerlendirme**

Hipertiroidi tanısı ile takip edilen ya da cerrahi öncesi değerlendirme sırasında hipertiroidi saptanan hastalarda, preoperatif süreçte riskleri en aza indirmek için bazı önlemler alınması gerekmektedir. İlk değerlendirilmesi gereken husus hastanın operasyonunun acil mi yoksa elektif mi olduğudur. İkinci önemli nokta ise hastanın hipertiroidisinin subklinik düzeyde mi yoksa aşık mı olduğudur.  $sT_3$  ve  $sT_4$  düzeyi normal olan subklinik hipertiroidili hastalarda elektif ya da acil şartlarda operasyon yapılmasında herhangi bir sakınca yoktur. Ancak hastanın kardiyak risk faktörleri varsa ya da geriatric yaş grubunda ise preoperatif süreçte beta blokör tedavisi başlanabilir.

Tiroid hormonlarının kalp kası ve sistemik vasküler direnç üzerine etkileri, katekolaminlere duyarlılığı artırması, özellikle  $T_3$  hormonunun renin-anjiyotensin-aldosteron aksını aktive etmesi gibi etkileri ile kardiyovasküler sistemi olumsuz etkilebileceği bilinmektedir. Bu nedenle aşık hipertiroidide ise elektif operasyonların ertelenmesi önerilir. Antitiroid ilaçlarla  $sT_3$  ve  $sT_4$  düzeyi normale gelen hastalar opere olabilir.

Hayatı tehdit eden bazı durumlarda ise cerrahi ertelenemez ve hasta hipertiroid iken operasyona hazırlanması gerekir. Böyle durumlarda hasta kardiyovasküler riskler açısından hızlıca değerlendirilip monitörize edilmelidir. Hastalara metimazol ya da propiltiourasil roihormonu sentezini inhibe edecektir. Halihazırda sentezlenmiş ve tiroid glandındaki folliküllerde depolanmış olan hormonların dolaşıma salınmasını engellemektedirler. Acil hazırlıklar sırasında ikinci-üçüncü derece kalp bloğu, ciddi KOAH, astım gibi kontrendikasyonlar yoksa mutlaka beta blokörler de başlanmalıdır. Bu aşamada en çok tercih edilen ajan bir nonselektif beta blokör olan propranololdür. Hastanın oral beta blokör kullanmadığı durumlarda intravenöz yoldan esmolol gibi beta blokörler de uygulanabilir. Nadir bazı durumlarda tirotoksik hastayı cerrahiye hazırlamak için SSKİ (satüre potasyum iyodür) veya Lugol solüsyonu kullanılması gerekebilir. Buradaki solüsyonların etki mekanizması 'Wolff-Chaikoff Etkisi' olarak bilinen, ekzojen iyotun tiroid fonksiyonunu baskılamasıdır. Klinik pratikte daha sık tercih edilen Lugol solüsyonu bu amaçla 5-7 damla/gün kullanılabilir. İyoda karşı kaçış fenomeni gerçekleşeceğinden Lugol solüsyonunun kullanım süresi 10 günü aşmamalıdır.

## TİROİD FIRTINASI

Tiroid krizi ya da tirotoksik kriz olarak da isimlendirilen tiroid fırtınası hayatı tehdit edebilen endokrin acillerden birisidir. Tiroid fırtınası, hipertiroidi bulgularının abartılı bir şekli olup erken tanınıp tedavi edilmezse vasküler kollaps ve ölüme kadar uzanan ciddi sonuçları olan bir tablodur. Tiroid krizinde altta yatan en sık hipertiroidi nedeni Graves hastalığı olmakla birlikte toksik adenom, toksik multinodüler guatr gibi diğer nedenler de olabilir.

Tiroid krizinin tanısı klinik bir tanıdır. Tiroid krizi tanısını koyarken kullanılan özel bir laboratuvar testi yoktur. Bilinen hipertiroidi tanısı olan bir hastada araya giren cerrahi, enfeksiyonlar, tedavinin kesilmesi gibi predispozan durumlar krizi tetikleyebilir. Pandemi sürecinde COVID-19 enfeksiyonu ile tetiklenen tiroid fırtınası da bildirilmiştir.

Tiroid fırtınasında spesifik bir bulgu ve tanı testi olmadığından tanı koymayı kolaylaştırmak için bazı skorlama sistemleri öne sürülmüş olup en sık kullanılanı 'Burch-Wartofsky Kriterleri'dir. Bu skorlama sisteminde termoregulator disfonksiyon, santral sinir sistemi etkilenimi, gastrointestinal-hepatik disfonksiyon, kardiyovasküler disfonksiyon ve presipitan öykünün olup olmamasına göre hastalar değerlendirilmektedir. 45 puan ve üzeri alan hastalarda tiroid fırtınası yüksek olasılıklı iken, 25 puanın altındaki hastalarda bu tanıdan uzaklaşılabilmektedir.

Tiroid fırtınasındaki tedavinin temel prensipleri destek tedavisi, altta yatan faktörlerin düzeltilmeye çalışılması ve tiroiddan hormon salınımının önlenmeye çalışılmasıdır. Antitiroid tedavide kullanılan propiltiourasil ve metimazolün her ikisi de kullanılabilmekle birlikte, propiltiourasil tip 1 deiyodinaz aktivitesi ile periferik T<sub>4</sub>-T<sub>3</sub> dönüşümünü bloke ettiğinden ilk seçenektir. Cerrahi hazırlık bölümünde bahsedilen iyot solüsyonları tiroid fırtınasında da kullanılabilmektedir. Tedavide kullanılan diğer ajanlar ise beta blokörler, steroidler, ateşin kontrolü için parasetamoldür. Çoklu organ yetmezliğine bağlı ölüm görülebildiğinden erken tanı, yakın monitörizasyon ve hızlı tedavi başlangıcı önemlidir.

## KAYNAKLAR

- 1.Biondi B, Cooper DS. Subclinical Hyperthyroidism. N Engl J Med. 2018;378(25):2411-9.
- 2.Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. Gland Surg. 2020;9(1):124-35.
- 3.De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016;388(10047):906-18.
- 4.Kabalak T. Tiroid hastalıkları kitabı2019.
- 5.Lahey FH. Apathetic Thyroidism. Ann Surg. 1931;93(5):1026-30.
- 6.MF E. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji2012.
- 7.Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. Eur J Endocrinol. 2021;185(4):G43-G67.
- 8.Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. Curr Probl Cardiol. 2016;41(2):65-92.

- 9.Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646.
- 10.Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid*. 2011;21(6):585-91.
- 11.Derneği TEvMH. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu2020.
- 12.Töre G KB, Esen B et al. Tiroid Sintigrafisi Uygulama Kılavuzu. *Turk J Nucl Med*. 2003;12:178-80.
- 13.Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4549-58.
- 14.Özdoğan Ö AM, Atasever T, Çelen Y.Z et al. I-131 ile Hipertiroidizm Tedavisi Uygulama Kılavuzu. *Turkish Journal of Nuclear Medicine* 2001;10.
- 15.Guideline for I-131 treatment of hyperthyroidism. *Turk J Nucl Med*. 2001;10.
- 16.Sabini E, Mazzi B, Profilo MA, Mautone T, Casini G, Rocchi R, et al. High Serum Cholesterol Is a Novel Risk Factor for Graves' Orbitopathy: Results of a Cross-Sectional Study. *Thyroid*. 2018;28(3):386-94.
- 17.Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I, Campi I, Sileo F, Lazzaroni E, et al. Cholesterol Serum Levels and Use of Statins in Graves' Orbitopathy: A New Starting Point for the Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:933.
- 18.Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1920-31.
- 19.Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):320-32.
- 20.Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):341-52.
- 21.Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35.
- 22.Geçmişten Geleceğe Endokrinoloji İmamoğlu Ş, editor2019.
- 23.Rao AN, Al-Ward RY, Gaba R. Thyroid Storm in a Patient With COVID-19. *AACE Clin Case Rep*. 2021;7(6):360-2.
- 24.Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22(2):263-77.
- 25.Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.

## **TİROİDİTLER**

Uzm. Dr. Mithat ESER

Doç. Dr. Cem HAYMANA

Tiroiditler, tiroid bezinin inflamasyonu ile seyreden ve follikül hücrelerinin hasarına neden olan bir grup hastalıktır. Hasar çoğu immün aracılıklı olduğu düşünülen farklı etiyolojilerle meydana gelse de follikül yıkımı karakteristik özellikleridir. Tiroiditlerin sınıflaması etiyoloji, patoloji veya klinik özelliklerine göre yapılabilir.

### **AĞRILI TİROİDİTLER**

Bu tiroidit paterninin nedenleri arasında subakut, enfeksiyöz, travmatik ve radyasyon tiroiditi bulunur. Ağrılı Hashimoto tiroiditi çok nadirdir.

### ***AKUT TİROİDİT***

Enfeksiyöz tiroidit akut veya kronik olabilir. Apse formasyonu olan akut enfeksiyonlara, genellikle bağışıklığı baskılanmış bir hastada hematojen yayılım yoluyla veya larinkse komşu piriform sinüsten bir fistül yoluyla tiroide ulaşan gram-pozitif veya gram-negatif organizmalar neden olabilir. Süpüratif tiroiditin muhtemelen en yaygın nedenidir ve genellikle çocuklarda görülür. Akut enfeksiyöz tiroidite neden olduğu en sık bildirilen organizmalar Staphylococcus ve Streptococcus'tur, ancak başka birçok patojen de rapor edilmiştir. Tiroidin diğer enfeksiyonları (mikobakteriyel, fungal ve Pneumocystis enfeksiyonları dahil) daha kroniktir.

Akut enfeksiyöz tiroidit, genellikle tek taraflı olan ve ateş, titreme ve diğer enfeksiyon semptom ve bulgularının eşlik ettiği ani boyun ağrısı ve hassasiyeti ile karakterizedir. Çoğu hastada dalgalı olabilen tek taraflı bir boyun kitlesi vardır. Akut boyun ağrısı ve hassasiyeti ve tiroid kitlesi ayrıca tiroid nodülüne kanama ve subakut tiroiditten de kaynaklanabilir. Akut enfeksiyöz tiroiditi olan hastalarda tiroid fonksiyonu genellikle normaldir, ancak tirotoksikozda görülebilir. Tiroid ultrasonu ile, subakut tiroiditi (yaygın heterojenite ve düşük yoğunluklu vaskülerite) ve enfeksiyöz tiroiditi (apse) ve ince iğne aspirasyon biyopsisi ile, subakut tiroidit (çok çekirdekli dev hücreli granülomlar ) ve enfeksiyöz tiroidit (kültürde bakteriyolojik inceleme) ayrımı yapılabilir.

Ağrılı hassas tiroid kitlesi olan bir hasta klinik muayene, ultrasonografi ve kitlenin iğne aspirasyonu ile hemen değerlendirilmeli, ardından boyun kitlesinden elde edilen sıvı veya kan kültürlerine göre drenaj ve antibiyotik tedavisi yapılmalıdır. Tek bir apsenin varlığını

doğrulamak ve tanıyı doğrulamak için ultrasonografi veya diğer görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Akut bakteriyel tiroidit için başlangıç tedavisi olarak genellikle intravenöz antibiyotikler oral antibiyotiklere tercih edilir. Nadiren, perkütan drenaja ve sistemik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda cerrahi drenaj gerekir.

Daha kronik tiroid enfeksiyonu olan hastalarda genellikle iki taraflı hastalık vardır. Tiroid ağrısı ve hassasiyeti akut enfeksiyonlara göre daha az belirgindir ve bazı hastalarda hipotiroidizm vardır. Değerlendirmedeki temel adımlar, neden olan organizmayı belirlemek için tiroidin aspirasyon biyopsisidir ve hastalık sürecine katkıda bulunan fistülleri veya yolları belirlemek ve tanıyı doğrulamak için radyolojik çalışmalardır.

### ***SUBAKUT GRANÜLOMATÖZ TİROİDİT (SAT) (DE QUERVAIN TİROİDİTİ)***

Ağrılı tiroid bezi hastalıklarının en sık nedenidir. Subakut nonsüpuratif tiroidit, granüloamatöz, dev hücreli, De Quervain tiroiditi veya migratuar tiroidit gibi isimler de kullanılmaktadır. Genellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan ve kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastaların çoğunda HLA-B35 pozitifdir ve hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir. Viral sebeplerin dışında IL-2, TNF- $\alpha$  ve IF- $\alpha$  gibi sitokinler hastalığı tetikleyebilir. Viral enfeksiyonların tiroid yüzey antijenlerini değiştirmesi ve buna karşı daha sonra gelişen bir reaktif inflamasyon olarak düşünülmekte, ancak tam etiyopatogenezi bilinmemektedir. Genç erişkin ve orta yaşlarda (4-5. dekadlar) hastalık sıklığı artar, ilerleyen yaşlarda ise azalır. İnsidansı 4.9/100.000 civarındadır. Kadınlarda erkeklere göre 3,5-4 kat yüksektir.

### **Klinik ve Tanı**

SAT, sıklıkla üst solunum yolları enfeksiyonlarını takiben gelişmektedir. Kabakulak, kızamık, coxsackie, influenza, Ebstein-Barr virüs, HIV ve adenovirüsler etiyolojiden sorumlu olduğu gösterilmiş mikroorganizmalardır. 2009 yılında pandemik olan H1N1 virüsünün de subakut tiroidite neden olabildiği bildirilmiştir. Etkenler virüs, doku kültürleri veya serum antikor titresi tayini ile belirlenebilmektedir.

Tiroid bezi bölgesinde kulağa vuran, yutkunmakla artan ağrı, palpasyonla ciddi ağrı ve hassasiyet söz konusudur. Ağrının yanı sıra yorgunluk, artralji, myalji, subfebril ateş gibi grip benzeri semptomlar ve hafif-orta tirotoksikoz bulguları vardır. Hastalık genellikle yavaş seyirli olup, bir iki haftada ortaya çıkar ve beş altı hafta, bazen daha uzun sürer. Tiroid bezi büyük, ağrılı, hassas ve serttir.

Lokal bulgular disfaji, ani başlangıçlı ve giderek artan tiroid bölgesinde ağrıdır. Hastalık genellikle her iki tiroid lobunu tutar. Bir taraftan başlar ve günler içinde diğer tarafa yayılır. Ağrı üst boyun, çene ve kulaklara yansıyabilir. Hastalar çoğunlukla KBB uzmanına giderler. Ağrı o kadar şiddetli olabilir ki hasta boynuna dokundurmaz. Hipertiroidi semptomları genellikle hafiftir, çok az hastada şiddetli olabilir. Taşikardi, tremor, sıcak intoleransı, terleme, sinirlilik, barsak hareketlerinde artış vardır. Hastalığın ilerleyen döneminde olguların %50'sinde hipotiroidi bulguları vardır. Genellikle hafif seyreder. Hâlsizlik, kuru cilt, letarji, göz çevresinde ödem, soğuk intoleransı ve konstipasyon vardır.

Hastalığın klinik seyri tirotoksikoz-ötiroidi-hipotiroidi-ötiroidi şeklindedir. Tiroid folliküllerinin hasarı ile dolaşıma karışan tiroid hormonları geçici tirotoksikoz oluşturur. Bu faz 3-6 hafta sürer ve ağrılıdır. Dolaşımdaki tiroid hormonları dolaşımdan temizlendikten sonra toksikoz semptomları düzelir. Asemptomatik faz 1-3 hafta sürer. Dörtte bir vakada geçici hipotiroidi meydana gelirken, %10 olguda kalıcı hipotiroidi gelişebilir.

Sedimentasyon hızı ve CRP anlamlı olarak yüksek ve bazen >100 mm/saat'tir, serum sT4 ve sT3 düzeyleri yüksek, RAIU düşük seviyededir. Tg yüksektir, ancak genellikle tanı için ölçümü gerekmez. Tiroid otoanti- korları genellikle negatiftir. Lökositoz, anemi ve hiperglobulinemi olabilir. T3/T4 oranı Graves hastalığının aksine genellikle <20'dir. SAT'ın tirotoksik evresinde, bezin inflamasyonu ve destrüksiyonuna bağlı olarak RAIU azalmıştır. Tipik olarak %1-3'ten düşüktür ve tutulum heterojendir.

Klinik ve laboratuvar bulguların tipik olması nedeni ile tanı için sintigrafi, RAIU ölçümleri şart değildir. Diğer taraftan SAT'ın ultrasonografik bulguları iyi tanımlanmıştır. Bezin inflamasyondan etkilenen ve ağırlı bölgelerinde lokalize veya jeneralize hipoekojen, heterojen alanlar mevcuttur. Renkli Doppler ile parankimal kan akımı değerlendirildiğinde; bez vaskülaritesi artmamıştır (Graves hastalığından farklı olarak) ve etkilenmiş parankimde hemen hemen hiç kan akımı izlenmez. İnflamasyon bölgelerinde nodüler görünüm izlenebilir. İyileşme sürecinde bez tekrar izoekoik hâle gelmekte ve vaskülarite hafifçe artmaktadır, ancak bunu Doppler ile saptamak oldukça güçtür. Bazen lokalize tiroiditlerin de olabileceğini ve bunların hafif sedim yüksekliği ve lokalize sonografik bulgular ile PTK'ları taklit edebileceğini unutmamak gerekir.

### **Ayırıcı Tanı**

SAT tiroid bezinin ağırlı diğer hastalıkları ile karışabilir;

**Akut enfeksiyöz tiroidit:** Tiroid ağrısı ve guatrın ayırıcı tanısı, akut enfeksiyöz ("süpüratif" olarak da adlandırılır) tiroiditi ve tiroid nodülü içine kanamayı içerir. Hem enfeksiyon hem de kanama şiddetli tiroid ağrısına ve hassasiyetine neden olabilir, ancak tiroid anormallikleri ağırlıklı olarak tek taraflıdır. Akut enfeksiyöz tiroiditi subakut tiroiditten ayırmak çok önemlidir. Hastada lökositoz varsa ve ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi ile doğrulanırsa enfeksiyon tanısından şüphelenilmelidir. Akut enfeksiyöz tiroiditi olan hastalarda ultrasonda genellikle apseyi temsil edebilen kistik veya karışık kistik/solid bir kitle vardır. İnce iğne aspirasyonu nötrofilleri gösterir ve uygun şekilde bakteri, mantar ve parazitler için boyamalar ve kültürlerle analiz edilmelidir. Tiroid fonksiyonu genellikle normal olmasına rağmen, nadiren enfeksiyöz tiroiditi olan hastalarda hipertiroidizm görülebilir.

**Düşük radyoiyot alımı ile hipertiroidizmin diğer nedenleri:** Düşük bir radyoiyot alımı sonrasında, boyun rahatsızlığı ve yüksek sedimentasyon hızı gibi subakut tiroiditin daha klasik klinik (veya laboratuvar) belirtileri olmayan hastalarda subakut tiroidit tanısı daha zor olabilir. Bu durumda, subakut tiroiditi düşük radyoiyot alımının diğer nedenlerinden ayırt etmek için idrar iyot ölçümü yardımcı olabilir. Subakut tiroiditi olan hastalarda idrar iyot değerleri yaklaşık 500 mcg/L'nin altındadır. Buna karşılık, aşırı ekzojen iyoda (örn., radyokontrast maddeler, amiodaron) maruz kalma nedeniyle düşük radyoiyot alımı olan hastalarda, idrar iyot ölçümleri genellikle maruz kalmayı takip eden birkaç hafta boyunca belirgin şekilde yükselir (>1000 mcg/L).

**Otoimmün tiroid hastalığı:** Kronik otoimmün tiroiditi (Hashimoto tiroiditi) veya Graves hipertiroidizmi olan nadir hastalarda boyun ağrısı ve hassasiyeti olabilir. Bununla birlikte, her iki durumda da ağrı, subakut tiroidite göre çok daha az iken, tiroid disfonksiyonu çok daha şiddetli olmaktadır. Graves hipertiroidizminde radyoaktif iyot alımı yüksektir. Ağrısız (sessiz) ve postpartum tiroidit, tiroid fonksiyonlarında benzer değişikliklere neden olabilir ve düşük radyoiyot alımı ile ilişkilidir, ancak tiroid bezi veya boyun hassasiyeti yoktur.

**Tiroid kanseri veya lenfoması:** Nadiren, tiroid kanseri barındıran tiroid nodülü olan hastalar veya primer tiroid lenfoması olan hastalar tiroid bezinde rahatsızlık veya ağrı gösterebilir. Subakut tiroiditi olduğundan şüphelenilen her hastaya tiroid ultrasonu gerekmeseyse de, tiroid ultrasonu hastanın subakut tiroiditin birçok klinik bulgusunu taklit edebilen bu durumlardan birine sahip olmadığından emin olmak için son derece yardımcı olabilir.

**Temporal arterit:** Subakut tiroidit, nedeni bilinmeyen ateşin nadir bir nedenidir ve üst boyun ve çene bölgesinde ağrıya neden olabileceği için nadiren temporal arterit ile karıştırılır.

## **Tedavi**

SAT tedavi önerileri daha çok gözlemsel verilere ve klinik deneyime dayanmaktadır. Hafif veya iyileşmekte olduğu düşünülen vakalar, NSAİİ'ler ve istirahat ile kontrol edilebilse de çoğu vaka kortikosteroidlere (KS) karşı majör kontrendikasyonu yok ise yeterli bir doz ve süre ile KS tedavisi almalıdır. Düşük doz KS'nin kısa süreli kullanımının yan etkileri çoğu hasta için ihmal edilebilecek kadar azdır (1-2 ay).

Yaklaşımlardan biri; bölünmüş dozlarda NSAİ (örneğin; ibuprofen 1.200-3.200 mg/gün) ile tedaviye başlanması ve birkaç gün içerisinde klinik yanıt görülmezse oral prednizolon/metilprednizolon (0,5 mg/kg/gün) tedavisine geçilmesidir. KS tedavisine yanıt dramatiktir ve bir gün içerisinde ağrı ve semptomların çoğunun gerilemesi beklenir, aksi takdirde tanının doğruluğu sorgulanmalıdır.

KS tedavisi başlandıktan sonra hedef, ağrı kontrolünü sağlayan en düşük idame dozunun saptanması ve ilacın 1-2 ay içerisinde göreceli olarak azaltılarak kesilmesidir.

Protokol aşağıdaki gibidir:

1. İlk bir hafta 10 gün boyunca tam doz (32-40 mg) prednizolon verildikten sonra, hastanın sedimentasyon ve CRP düzeylerinin düzeldiği görülmeli ve doz 3 günde bir 4 mg azaltılmaya geçilmelidir.
2. Klinisyen daha hızlı azaltmayı istese de hızlı düşüşler hastalığın nüksü ile birlikte olabilir.
3. KS 4 mg güne düştüğünde, bu dozdan on gün kullanarak hastanın KS'leri kesmesi ve 10-30 gün geçtikten sonra TFT, sedimentasyon hızı ve CRP ile tekrar görülmesi önerilir. Bu dönemde hastaya tiroid US'de uygulanarak gerçek nodül varlığı araştırılır ve varsa KS kesildikten sonra TİİAB uygulanır.
4. Doz düşülürken ağrı şiddetinin artması durumunda doz bir önceki değerine yükseltilmeli ve bu dozda en az iki hafta devam edilerek tekrar azaltılması denenmelidir.
5. Hastaların %20'ye yakını KS kesildikten sonra tiroid ağrısında tekrarlama olduğunu ifade edebilir. Bu durumda hasta tekrar FM, sedimentasyon, CRP ve US ile değerlendirilir ve gerçekten nüks söz konusu ise KS'ye tekrar başlanabilir. Hastaların bazılarında, özellikle sık nüksler yaşanmışsa anksiyete gelişebilir ve bunu boyunda ağrı, yumruk vs. gibi tanımlayarak klinisyeni yanıltabilirler.

6. Nüks yaşanan vakalarda KS'ye tekrar belki daha düşük dozlardan başlamayı, benzer protokolü tekrarlamayı ve düşük dozlara inildiğinde (4 mg/gün) tedavinin 20 ila 30 güne kadar uzatılması gerekmektedir.

7. Yeterli tedaviye rağmen sık tekrarlayan hastalar için TTx nadiren gerekebilir.

8. İstirahat tedavinin önemli bir parçasıdır ve hasta istirahat etmelidir.

Tirotoksikoz tedavisi semptomların hafif ve kısa süreli olması nedeni ile her hastada gerekli olmayabilir. Ancak çarpıntı, anksiyete ve tremor varlığında ve özellikle kardiyak komorbidite veya riski varlığında; tirotoksikozun devam ettiği süre boyunca  $\beta$ -blokörler (propranolol 40-120 mg/gün, atenolol 25-50 mg/gün) kullanılmalıdır. SAT'ta tiroid hormonlarının aşırı yapımı, hipertiroidizm söz konusu olmadığından, ATİ'lerin veya RAI'nın tedavide yeri yoktur. Tirotoksikoz gibi hipotiroidi de genellikle kısa süreli ve hafiftir. Ciddi semptomatik ve TSH değeri 10 mU/L'nin üzerinde olan hastalara 50-100  $\mu$ g dozda, 6-8 hafta süreyle (TSH normal aralıkta tutulacak şekilde) LT4 tedavisi verilebilir. LT4 kısa süreli kullanılmamalı; kesilmesini takiben dört-altıncı haftada TFT, kalıcı hipotiroidi ihtimaline karşın kontrol edilmelidir.

## **AĞRISIZ TİROİDİTLER**

Bu tiroidit modelinin nedenleri arasında ağrısız, doğum sonrası, ilaca bağlı ve fibröz tiroidit yer alır.

## **SESSİZ (AĞRISIZ) VEYA POSTPARTUM TİROİDİT (PPT)**

Sessiz veya PPT, TFT'de geçici bozulmalar yapabilecek tiroid hastalıklarıdır. Kendi kendini sınırlayabilen, T- hücre kökenli otoimmün destrüktif tiroid hasarının olduğu, kronik otoimmün tiroiditin ayrı bir şekli olarak düşünülmektedir, ancak hastalığın etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genellikle, TFT'de 3 fazlı bir gidiş görülür. Birinci fazda, tiroiddeki folliküler hasara bağlı olarak depolanan tiroid hormonları dolaşıma sızar ve tirotoksik bir dönem görülür. Birinci fazı takip eden dönemde, depo tiroid hormonların tükenmesi ve hasarlı tiroositlerin yeterli miktarda tiroid hormonu sentezleyememesi nedeni ile kısa süreli ötiroidizm sonrası hipotiroid faz ortaya çıkar. Sıklıkla da tiroid folliküler yapının düzelmesi ve tiroosit fonksiyonlarının yeniden kazanımı ile ötiroidizm tekrar sağlanır. Bu üç fazlı gidişat aylar içerisinde tamamlanır (3-6 ay).

## Klinik

Hafif-orta derecede bir tirotoksikoz olduğu için hafif çarpıntı, terleme, huzursuzluk gibi şikâyetlerle sıklıkla da hiç fark edilmeden bu klinik atlatılır. Bazen, başka bir nedenle veya hafif semptomatoloji nedeni istenen TFT ile bu durum saptanır. Tiroid fonksiyonel anormalliğın tespit edilen fazına göre birçok hastada lüzumsuz tedavi uygulanabilmektedir. Tirotoksik fazda yakalanırsa anti-tiroid tedavi veya hipotiroid fazda gerekmedikçe tiroid hormon tedavisi verilmesinden kaçınılmalıdır. Kendi kendisini sınırlayan bir hastalık olduğu için tedavi edilmeksizin izlenmelidir. Nadiren, tirotoksik aşamada  $\beta$ -bloker tedaviye veya ciddi hipotiroid semptomatoloji varlığında geçici tiroid hormon replasmanına ihtiyaç gösterir. Ancak, hastaya mutlaka daha sonra tiroid hormonu kesilerek deneneceğini, o an için verilen tedavinin ömür boyu gerekmebileceği anlatılmalıdır.

PPT, klinik ve patolojik olarak sessiz tiroidite benzer, ancak doğum ve abortus yapmış kadınlarda bir yıl içinde meydana gelir. Gebelerin %8-10'unda görülür. Tip 1 diabetes mellitus, PPT öyküsü ve gebelikte anti-TPO pozitifliği PPT riskini artıran faktörlerdir. HLA haplotipleri ile ilişkisi olması katılsal geçişi düşündürür. Gebelik sırasında anti-TPO seviyesi azalır iken gebelik sonrası artmaktadır. Tiroid bezinde inflamatuvar değişiklikler sonucu folliküler hasar ve hormonların kana karışması ile geçici ve hafif, orta derecede bir tirotoksikoz oluşturur. Hamilelik öncesi ve hamilelik süresince TFT anormalliği olmayan bir kadında, hamilelik sonrası ilk bir yıl içerisinde TFT değişiklikleri PPT'yi düşündürmelidir.

Ağrısız tiroidit ile benzer kliniğe sahiptir. En önemli fark doğum sonrası meydana gelmesidir. Yaklaşık %25'inde doğumdan dört ay sonra tirotoksikoz, iki ila altı ay süren hipotiroidi ve iyileşme sırasıyla seyreder. %30'unda sadece tirotoksikoz ve %45'inde hipotiroidi vardır. Tirotoksikoz veya hipotiroidi semptomları genellikle hafiftir. Tiroid bezi diffüz genişlemiştir. Laboratuvar bulguları sessiz tiroidit ile aynıdır. Patolojisinde lenfositik tiroidit izlenir. Bu dönemde tiroid sintigrafisi yapmak zordur, ancak yapılırsa RAIU düşük bulunur. Sintigrafi yapılan emziren kadınlarda birkaç gün emzirmeye ara verilmelidir.

Postpartum hipotiroidi gebelik sonrası anti-TPO yüksekliği ile tanınabilir. Hipotiroidi haftalar, aylar içinde tiroid replasmanına gerek kalmayacak şekilde düzelir. Postpartum tirotoksikoz ile Graves hastalığı ayrımı yapılmalıdır. Graves hastalığında artmış tutulum ve serum TRAb pozitif bulunur. PPT için riskli olan kadınlar doğumdan sonra üç ve altıncı aylarda TSH ile kontrol edilmelidir.

## Ayırıcı Tanı

Hipertiroid fazda ağrısız tiroidit, ağrısız tiroiditten daha yaygın olan Graves hastalığı ve TSH'nin indüklediği hipertiroidizm (örneğin, TSH salgılayan hipofiz tümörü) gibi diğer hipertiroidizm ve diffüz guatr nedenlerinden ayırt edilmelidir. Ağrısız tiroidit ayrıca çok az veya hiç tiroid büyümesi ile ilişkili olmayan eksojen hipertiroidizmden (T4, diğer tiroid hormonu ürünleri veya hatta tiroid hormonu veya analoglarını içerebilen takviyeleri almaktan) ayırt edilmelidir.

**Graves hastalığı:** Ağrısız tiroidit, Graves hastalığından daha kısa süresi, minimal tiroid büyümesi ve düşük tiroid radyoiyot alımı (Graves hipertiroidizminde yüksektir) ile ayırt edilebilir. Tiroid sintigrafisi kontrendike olduğunda, ağrısız tiroidit ve Graves hastalığı da serum tiroid uyarıcı immünoglobulinler (TSH-reseptör antikorları) ölçülerek ayırt edilebilir. Serum tiroid uyarıcı immünoglobulin seviyeleri tipik olarak Graves hipertiroidizminde yükselir, ancak ağrısız tiroiditte yükselmez. Ayrıca ultrasonda sessiz tiroiditin tirotoksik fazında tiroid doppler akışı normaldir veya azalmıştır ve Graves hipertiroidizminde artmıştır.

**TSH salgılayan hipofiz tümörü:** Ağrısız tiroidit, daha kısa süresi, minimal tiroid büyümesi ve düşük tiroid radyoiyot alımı (aşırı TSH salgılanmasında yüksektir) ile TSH kaynaklı hipertiroidizmden ayırt edilebilir. Ek olarak, serum TSH konsantrasyonları, TSH ile indüklenen hipertiroidizmi olan hastalarda uygun olmayan bir şekilde normal veya yükselmiştir, ancak ağrısız tiroiditin hipertiroid fazında düşüktür. Bitemporal hemianopsi gibi oftalmik bulgular, TSH salgılayan hipofiz tümörü olan hastalarda bulunabilir.

**Eksojen hipertiroidizm:** Ağrısız tiroidit, eksojen hipertiroidizmden (T4 veya tiroid hormon ürünleri alımı) ayırt edilmelidir. Tiroid hormonu veya aktif analogları, çeşitli tezgah üstü takviyelerde ve tiroid bezi parçaları içeren et ürünlerinde bulunmuştur. Bu bozuklukları olan hastalarda tiroid büyümesi çok azdır veya hiç yoktur, ayrıca düşük tiroid radyoiyot alım değerleri ve düşük serum tiroglobulin konsantrasyonları mevcuttur. Buna karşılık, ağrısız tiroiditi olan hastalarda serum tiroglobulin seviyeleri yükselir.

## Tedavi

Tiroiditli birçok hasta, hipertiroid veya hipotiroid fazlarında tedaviye ihtiyaç duymaz, çünkü tiroid disfonksiyonu nadiren şiddetlidir ve geçicidir.

Hipertiroid fazı: PPT'ye bağı tirotoksikoz varlığında, destrüktif bir tiroidit durumu olduğı için anti-tiroid tedaviler etkisizdir. Çoğı kere semptomlar tedavi gerektirmeyecek kadar hafiftir. Hasta semptomatik ise düşük doz  $\beta$ -bloker tedavi rahatlıkla kullanılabilir.  $\beta$ -bloker olarak propranolol (10-20 mg 3-4x1) veya metoprolol (25-50 mg/gün) seçilebilir. Her ikisi de anne sütüne çok az geçer ve bebekte monitörizasyon gerekli değildir. Tedavinin birkaç ay süreyle verilmesi yeterlidir. Tirotoksik fazın sonlanması sonrasında, TSH her iki ayda bir izlenerek hipotiroidizm gelişim durumu değerlendirilebilir.

Hipotiroid fazı: Hipotiroidizm varlığında, hasta semptomatik veya TSH >10 mU/L ise geçici tiroid hormon tedavisi düşünülebilir. Belirgin semptomatik olmayan hastalarda TSH 4-8 haftalık aralıklarla izlenebilir. Yeni bir gebelik planı olan hastalarda tiroid hormon tedavisi başlanmalıdır. Bir sonraki gebelikte hipotiroidi sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Tiroid hormon tedavisi başlanan bir hastada, 6 ay içinde ilacı sonlandırma düşünülmelidir. Laktasyon devam eden, gebe ve gebelik planı olanlarda tedavi kesilmemelidir. İlaç sonlandırımı açısından hasta değerlendirilirken, %10-20 hastada kalıcı hipotiroidizm gelişebileceğı unutulmamalıdır. Kalıcı hipotiroidizm riskini artıran durumlar; multiparite, US'de orta-ileri hipoekojen, heterojen parankim yapısı, başlangıç hipotiroidizmin ciddiyeti, yüksek doz tiroid hormon ihtiyacı (>50-75  $\mu$ g/gün), anti-TPO antikor titresinin yüksekliğı ve ileri maternal yaştır. Uzun dönemde PPT'ye bağı kalıcı hipotiroidizm riski devam ettiğı için bu hastalarda yıllık TSH izlemi yapılmalıdır.

## **KRONİK OTOİMMÜN TİROİDİT (HASHİMOTO TİROİDİTİ)**

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık görülen OİTH'dir. Görölme sıklığı 1.000'de 0,3-1,5 olup, kadınlarda çok daha sık (5-20 kat) görölmektedir. Yavaş gelişen hipotiroidi, tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle büyümesi ve/veya otoimmüniteye bağı atrofisiyle meydana gelir. Her yıl hastaların %4-5'inde hipotiroidi gelişir. En sık 30-50 yaş arası kadınlarda görölür. HT, histopatolojik bir tanıdır. Tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile lenfoid folliküller oluşur. Folliküller zamanla hücre membranında hasara yol açarak tiroid parankiminde atrofi gelişir. HT, diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte sıklıkla izlenebilir. Bu hastalıklar arasında en sık görölenler; kronik otoimmün gastrit (%2,8), vitiligo (%2,7) ve romatoid artrittir (%2,4).

### **Klinik**

Başlangıç genellikle asemptomatiktir. Hastaların ilk başvuruları asemptomatik ötiroididen hipotiroidide izlenen semptomlara kadar değişken bir yelpazededir. Hastalığın erken

döneminde tiroid follikül hasarı ile dolaşıma karışan tiroid hormonları nedeni ile geçici tirotoksikoz (hashitoksikoz) görülebilir. Hastalar bu dönemi genellikle farkında olmadan geçirebilirler. Hastalığın farkındalığını hipotiroidinin gelişme hızı ve şiddeti belirler. HT, tiroid fonksiyonunun genellikle yavaş bir şekilde kaybına neden olur. Aşikâr hipotiroidi geliştikten sonra hipotiroidi kalıcı hâle gelir.

Hastalar tanı konduğunda semptomatik olmayabilir ve rutin tetkikler sırasında tanı konulabilir. TSH hafif yüksek olma eğilimindedir ( $>2,5\text{mU/L}$ ). Hastaların bir kısmı belirgin hipotiroidi belirtilerine sahiptir. FM bulguları da hipotiroidinin süresi ve hastanın yaşına göre değişkendir.

Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir. Romatoid artrit, vitiligo, kronik (atrofik) otoimmün gastrit (pernisyöz anemi), Addison hastalığı, Alopesi areata, totalis veya universalis, kronik hepatit, idiopatik hipoparatiroidizm, polimyaljia romatika ve dev hücreli arterit, primer biliyer siroz, primer overyen veya testiküler yetmezlik, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz (skleroderma), Tip 1 diabetes mellitus gibi.

## **Tanı**

Sert ve düzensiz guatr olması, subklinik veya aşikâr hipotiroidi HT düşündürür. Tiroid bezinde nodüler yapılar palpe edilebilir. Anti-TPO veya anti Tg'den biri %90 ihtimalle bazen her ikisi yüksek bulunur. TSH yüksekliği ve ciddi otoantikör pozitifliğinde aşikâr hipotiroidiye ilerleme oranı her yıl için %5'tir. Normal TSH ve otoantikör varlığında, 6-12 ay aralıklarla takip önerilir. TSH değeri ve hastanın doğum planına göre tedavi başlanır. Tiroid US değerlendirmesinde; parankim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz psödonodüller görülebilir. US, HT tanısında şart olmamakla birlikte, parankimdeki heterojenitenin derecesinin değerlendirilmesi ve gerçek nodül varlığını tespit etmek için önemlidir.

## **Tedavi**

Ötiroid hastalarda tedavi gerekmez. Subklinik hipotiroidi hastalarda gerektiğinde aşikâr hipotiroidi gelişen hastalarda ise mutlaka LT4 ile replasman tedavisi yapılmalıdır. Bu hastaların tiroid bezinde ani asimetric büyümeler lenfomayı düşündürmelidir. HT ile PTK arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar bulunsa da tersine yayınlar da mevcuttur. Selenyum kullanımı otoantikörleri düşürse de hipotiroidiye gidişi engellediğine dair veri yoktur ve rutin kullanılması önerilmez. HT bulunan kadınlarda gebelik planlanması hâlinde, öncesinde TSH mutlaka bakılmalıdır. Gebeler için hedeflenen TSH düzeylerine uygun LT4 replasmanı yapılmalıdır.

## **RIEDEL TİROİDİTİ**

Multifokal fibrosklerozisin tiroid tutulumu olarak kabul edilmektedir. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte, otoimmün bir sürecin var olduğu düşünülmekte ve IgG4 ilişkili hastalıklar spektrumu içerisinde yer almaktadır. Bu hastalık grubunda fibrozise eşlik eden çoğunluğu IgG4 (+) plazma hücresi ve küçük lenfositlerden oluşan lenfoplazmositik doku infiltrasyonu, tıkaçıcı flebit ve serumda artmış Ig4 düzeyi görülmektedir. Ayrıca, son yıllarda plazmoblast düzeyinin IgG4'e oranla daha iyi bir biyobelirteç olabileceği çalışmalar yapılmış ve aktif IgG4 ilişkili hastalık varlığında, IgG4 düzeyi normal bulunması hâlinde dahi serumda plazmoblastların dra- matik olarak artmış bulunduğu gösterilmiştir.

Hastalar ani büyüyen taş gibi sert guatr, disfoni, disfaji ve boyun ve göğüste baskı şikâyetleri ile başvururlar, genellikle ötiroid bazen hipotiroiddirler, anti-TPO negatif veya hafif titrede pozitif olabilir. US'de karotisi çepeçevre sarmış ve yumuşak dokuya doğru ilerlemiş, ileri derecede heterojen tiroid bezini görmek mümkündür. Genellikle TİİAB ile tanı konamaz ve tanı için kalın iğne veya açık biyopsiye ihtiyaç vardır.

Nadir bir hastalık olması nedeni ile tıbbi tedavinin etkinliğini gösteren klinik araştırma bulunmamaktadır. Değerlendirmeler vaka bildirileri bazındadır. Cerrahi, genel olarak kesin tanı ve semptomları rahatlatma, trakea ve özefagus fonksiyonlarını koruma amaçlı dekompresyon için gereklidir. Tiroid çevresindeki dokular yaygın olarak tutulursa, istmus rezeksiyonu bazı semptomları hafifletebilir. TTx yapmak genellikle komplikasyonlarla birlikte ve önerilmez. Tiroid hormonu tedavisi hipotiroidizmi düzeltmesine rağmen, esas hastalık süreci üzerine etkisi yoktur. Sigara içiminin sonlandırılması mutlaka önerilmektedir. Yeterli çalışma olmamakla birlikte, KS ilk basamak tedavide yer alır. KS'ye dramatik yanıt, hatta kesilmesi sonrası kalıcı yanıt veren vakalar bildirilmiştir. KS tedavinin kesilmesi sonrasında hastalık nüks edebilmektedir. KS tedaviye ne kadar erken başlanır ise tedavi yanıtının o kadar iyi olacağı düşünülmektedir. KS dozu ampiriktir. Literatürde sıklıkla başlangıç dozu olarak 100 mg/gün prednizon önerilmektedir. Yanıt alınamayan ya da nüks eden Riedel tiroiditi veya multifibrozis eşlik eden vakalarda tamoksifen denenebilir. Tamoksifen, 10-20 mg/gün dozunda tek başına veya KS tedavi ile kombine edilerek uygulamalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

## **DİĞER TİROİDİTLER**

**Radyasyon tiroiditi:** Graves hastalarında, bazı hastalarda RAI tedavisi uygulandıktan 5 ile 10 gün sonra tiroid bezinde ağrı ve hassasiyete neden olur. Birkaç gün ila bir hafta içinde kendiliğinden düzelir. Hasta çok semptomatik ise NSAİ veya KS'ler yardımcı olur.

**Travmaya bağlı tiroidit:** Tiroid bezinin sert palpasyonu, boyun cerrahisi veya kaza sonrası boyun travması geçici tirotoksikoz ve ağrıya neden olabilir.

**İlaça bağlı tiroiditler:** İnterferon alfa, interlökin-2, amiodaron , lityum , bir tirozin kinaz inhibitörü veya kontrol noktası inhibitörü immünoterapisi alan hastalarda ağrısız tiroidit gelişebilir.

- **İnterferon alfa:** İnterferon alfa ile ilişkili en yaygın tiroid anormalliği, klinik hastalık olmaksızın de- novo antitiroid antikorlarının gelişmesidir. Hastaların yaklaşık yüzde 5 ila 10'unda ağrısız tiroidit, Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı dahil olmak üzere klinik tiroid hastalığı gelişir. Bu değişiklikler genellikle üç aylık tedaviden sonra ortaya çıkar, ancak interferon alfa verildiği sürece ortaya çıkabilir. Herhangi bir tiroid fonksiyon bozukluğu riski, interferon alfa başlanmadan önce serum antitiroid antikor konsantrasyonları artmış olan hastalarda daha fazladır; bu bulgu, interferon alfanın altta yatan tiroid otoimmün hastalığını bir şekilde şiddetlendirdiğini düşündürür.

- **İnterlökin-2:** Metastatik kanser ve lösemili hastalar bazen, genellikle diğer sitokinler veya antikanser ilaçlarla kombinasyon halinde interlökin-2 ile tedavi edilir. Birkaç çalışmada, hastaların yaklaşık yüzde 2'sinde ağrısız tiroiditi taklit eden bir sendrom görölmüştür.

- **Amiodaron:** Amiodaron yüzde 37 iyot içeren bir anti-aritmik ilaçtır. Sonuç olarak, tiroid fonksiyonunu birkaç farklı şekilde etkileyebilir:

- **Amiodaron** hipertiroidizme neden olabilir. İki tip amiodaron kaynaklı tirotoksikoz (AIT) vardır. Tip 1'de tiroid hormonu sentezinde artış vardır (genellikle önceden nodüler guatrı olan hastalarda), tip 2'de ise yıkıcı tiroidite bağlı olarak aşırı T4 ve T3 salınımı vardır. Bu tipler patogenezi, yönetimleri ve sonuçları bakımından farklılık gösterir.

- **Amiodaron**, iyotun antitiroid etkisi yoluyla (özellikle önceden tiroid hastalığı olan hastalarda) hipotiroidizme neden olabilir.

- **Lityum:** Lityum ile tedavi edilen depresyon hastalarında hipertiroidizm insidansı artmıştır.

- **Kinaz inhibitörleri:** Tirozin kinaz inhibitörleri, çeşitli bozuklukları (örneğin, gastrointestinal stromal tümörler, renal hücreli karsinom ve farklılaşmış ve medüller tiroid kanseri) tedavi

etmek için kullanılır. Sağlam tiroid bezleri olan ötiroid hastalarında, bu ajanlar, hastaların yaklaşık yüzde 50 ila 70'inde hipotiroidizm gelişimi ve yüksek TSH ile ilişkilendirilmiştir. Hipotiroidizm en sık olarak sunitinib ile bildirilmiştir. Muhtemelen yıkıcı bir tiroiditten kaynaklanan hipertiroidizm de bildirilmiştir.

**- Kontrol noktası inhibitörü immünoterapisi:** Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen 4 (CTLA-4) ve programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) reseptörünü hedef alan immünolojik kontrol noktası inhibisyon ajanları, ilerlemiş melanomlu hastaları tedavi etmek için kullanılır. Hipofizit ve hipotiroidizm (yıkıcı tiroidite sekonder) gibi klinik olarak anlamlı endokrinopatilerle ilişkilidir.

## KAYNAKLAR

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006;295(18):2164-7.
2. Özata M. Endokrinoloji: Metabolizma ve diabet. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2016.
3. Gürsoy A, Erdoğan MF. 2. Baskı. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji. Ankara: Pelikan Kitapevi; 2015.
4. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Biricotti M, Vita R, Benvenga S, Antonelli A. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: review of the literature and report of a large series of patients. Autoimmun Rev 2016;15(12):1125-1128.
5. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR, Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev 2014;13:391-7.
6. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? J Clin Endocrinol Metab 2013;98(2):474-82.
7. Lee YJ, Kim DW. Sonographic characteristics and interval changes of subacute thyroiditis. J Ultrasound Med 2016; 35:1653-9.
8. Ruchala M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A, Moczko J, Czarnywojtek A, Kaminski G, Sowinski J. The role of sonoelastography in acute, subacute and chronic thyroiditis: a novel application of the method. Eur J Endocrinol 2012; 166:425-32.
9. Sato J, Uchida T, Komiya K, Goto H, Takeno K, Suzuki R, Honda A, Himuro M, Watada H. Comparison of the therapeutic effects of prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with subacute thyroiditis. Endocrine 2017;55(1):209-214.
10. Völzke H, Werner A, Wallaschofski H, Friedrich N, Robinson DM, Kindler S, Kraft M, John U, Hoffmann W. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(8):4587-92.
11. Burman KD, Ross DS, Mulder JE. Overview of thyroiditis. Retrieved October 26, 2016, from <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroiditis>.
12. Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. Thyroid 2010; 20:247.
13. McLaughlin SA, Smith SL, Meek SE. Acute suppurative thyroiditis caused by Pasteurella multocida and associated with thyrotoxicosis. Thyroid 2006; 16:307.
14. McAninch EA, Xu C, Lagari VS, Kim BW. Coccidiomycosis thyroiditis in an immunocompromised host post-transplant: case report and literature review. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:1537.
15. Raman L, Murray J, Banka R. Primary tuberculosis of the thyroid gland: an unexpected cause of thyrotoxicosis. BMJ Case Rep 2014; 2014.
16. Guttler R, Singer PA, Axline SG, et al. Pneumocystis carinii thyroiditis. Report of three cases and review of the literature. Arch Intern Med 1993; 153:393.
17. Kobayashi A, Kuma K, Matsuzuka F, et al. Thyrotoxicosis after needle aspiration of thyroid cyst. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75:21.
18. Leckie RG, Buckner AB, Bornemann M. Seat belt-related thyroiditis documented with thyroid Tc-99m pertechnetate scans. Clin Nucl Med 1992; 17:859.
19. Stang MT, Yim JH, Challinor SM, et al. Hyperthyroidism after parathyroid exploration. Surgery 2005; 138:1058.

20. Mai VQ, Glister BC, Clyde PW, Shakir KM. Palpation thyroiditis causing new-onset atrial fibrillation. *Thyroid* 2008; 18:571.
21. Espiritu RP, Dean DS. Parathyroidectomy-induced thyroiditis. *Endocr Pract* 2010; 16:656.
22. Kamijo K. Study on cutoff value setting for differential diagnosis between Graves' disease and painless thyroiditis using the TRAb (Elecsys TRAb) measurement via the fully automated electrochemiluminescence immunoassay system. *Endocr J* 2010; 57:895.
23. Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK, et al. Treatment of lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Arch Intern Med* 1982; 142:2281.
24. Ohye H. Recurrent severe painless thyroiditis requiring multiple treatments with radioactive iodine. *Thyroid* 2008; 18:1231.
25. Omür O, Daglýöz G, Akarca U, Ozcan Z. Subacute thyroiditis during interferon therapy for chronic hepatitis B infection. *Clin Nucl Med* 2003; 28:864.
26. Kon YC, DeGroot LJ. Painful Hashimoto's thyroiditis as an indication for thyroidectomy: clinical characteristics and outcome in seven patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2667.
27. Yang YS, Wu MZ, Cheng AL, Chang TC. Primary thyroid lymphoma mimicking subacute thyroiditis. *Acta Cytol* 2006; 50:710.
28. Cunha BA, Chak A, Strollo S. Fever of unknown origin (FUO): de Quervain's subacute thyroiditis with highly elevated ferritin levels mimicking temporal arteritis (TA). *Heart Lung* 2010; 39:73.

# TİROİD NODÜLÜ

Uzm. Dr. Sakine GÜZEL ESEN

Doç. Dr. Şafak AKIN

## TANIM

Tiroid bezi içerisinde bir veya birkaç alanda yapısal değişiklik sonucu büyüme ile karakterize, yuvarlak veya oval şekilli ve çevresindeki normal tiroid dokusundan kıvam olarak farklı lezyonlar tiroid nodülü olarak tanımlanmaktadır. Tiroid bezine ait en sık hastalık grubunu tiroid nodülleri oluşturmaktadır. Toplumda nodül sıklığı palpasyon, ultrasonografi (USG) ve otopsi serileri verilerine göre değişkenlik göstermektedir. İyot yeterli bölgelerde kadınların %6'sında, erkeklerin %1.5'inde palpabl tiroid nodülü saptanmıştır. Yüksek çözünürlüklü USG ile yapılan çalışmalarda tiroid nodül sıklığı %19-67 olarak tespit edilmiştir. Yaş ile birlikte nodül sıklığı artmakta olup, 50 yaş üzerinde sonografik sıklığın %50'leri bulduğu bildirilmiştir.

Tiroid nodülleri, rutin fizik muayenede saptanabileceği gibi hasta boyunda şişlik veya ağrı şikayeti ile başvurabilir. Başka bir nedenle yapılan boyun USG, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR) veya pozitron emisyon tomografi (PET) gibi görüntüleme yöntemi sırasında rastlantısal olarak tiroid nodülleri tespit edilebilir. Genellikle ötiroid kişilerde görülürler ve çoğu asemptomatiktir. Tüm tiroid nodüllerinin %7-15 oranında malignite riski vardır. Bu nedenle tiroid nodülü tespit edildikten sonra en önemli amaç malignite olasılığını ekarte etmektir.

## PATOGENEZ

İyot eksikliği endemik guatr için bilinen en önemli etiyolojik faktördür. Doğal guatrojen olan kara lahana, şalgam, mısır ve soya fasulyesi gibi turpgillerin aşırı tüketilmeleri guatr ve nodül oluşumuna neden olabilir. Tütün kullanımı ve sigara içimi özellikle hafif iyot yetersizliği olan bölgelerde etiyolojide suçlanmaktadır. Metabolik sendrom, obezite, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyinin yüksekliği, alkol kullanımı, oral kontraseptif gibi bazı ilaçlar, gebelik sayısı, doğum sayısı, stres, eser element eksikliği, enfeksiyonlar (özellikle gram negatif bakteriler), nitrit, tiyosiyanat ve radyasyona maruz kalma gibi çevresel etkenler tiroid nodülleri için iyi bilinen diğer risk faktörleridir.

Genetik faktörlerden tiroglobulin geni 8. kromozomunda nokta mutasyonu, tiroid peroksidaz enzimi ve Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> simporter (NIS) genlerinde moleküler defektler hipotiroid

guatrlarda saptanmıştır. Yine 14 q kromozomunda bulunan multinodüler guatr -1 geni (MNG-1) ve tiroid stimulan hormon (TSH) reseptör gen gibi endojen faktörler de etiyolojide rol oynarlar. Bununla birlikte tiroid nodülü saptanan bireylerin çocuklarında klasik genetik geçiş saptanmamıştır.

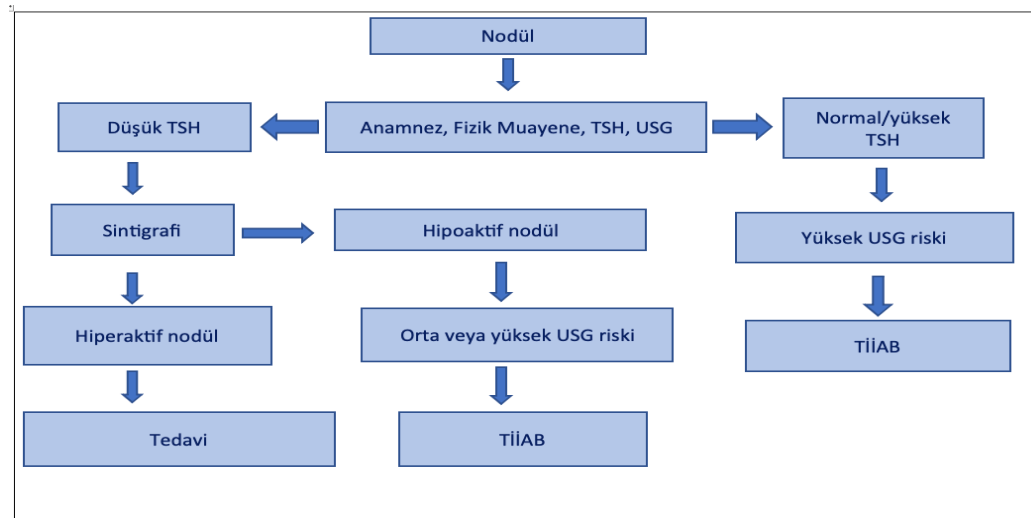
Tiroid nodülleri için malignite potansiyelini arttıran bazı risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Ailede tiroid kanseri, baş ve boyuna radyoterapi öyküsü olan ve kemik iliği veya solid organ nakilli kişilerde kanser insidansı artmıştır. Çocuklarda tiroid nodülü daha az görülmektedir. Bununla birlikte görülen nodüllerin malignite riski çocukluk veya adölesan dönemde 3-4 kat yüksektir. Tiroid kanseri erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla saptanmıştır.

**Tablo 1. Tiroid Nodülünde Malignite Riskini Arttıran Durumlar**

|                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <30 yaş ve >60 yaş                                                                                       |
| Erkek cinsiyet                                                                                           |
| Baş-boyun bölgesine radyoterapi almak                                                                    |
| Ailede papiller tiroid karsinomu veya medüller tiroid karsinomu, multipl endokrin neoplazi tip 2 varlığı |
| Nodülün hızlı büyümesi                                                                                   |
| Palpasyonda sert ve fiks nodül özelliği                                                                  |
| Boyunda lenfadenopati varlığı                                                                            |
| Kalıcı dispne, disfaji veya disfoni                                                                      |

## TİROİD NODÜLÜNE YAKLAŞIM

Tiroid nodülü tespit edildikten sonra ilk yapılması gereken detaylı bir anamnez alınmasıdır. Takiben fizik muayenenin yapılması, tiroid stimulan hormon (TSH) bakılması ve USG ile nodülün değerlendirilmesi gelir. Şekil 1 ile tiroid nodülü tespit edildikten sonraki takip basamakları gösterilmiştir.



Şekil 1. Tiroid nodülü tanı algoritması

## KLİNİK

Tiroid nodülleri çoğunlukla insidental (rastlantısal) saptanmaktadır ve semptom vermezler. Ancak nodül içine kanama olması veya nodülün ani büyümesine bağlı tiroid kapsülünün ve cildin gerilmesine bağlı ağrı ve hassasiyet oluşabilir. Hastadan anamnez alırken dikkat edilmesi ve sorgulanması gereken önemli hususlar şunlardır; hastanın yaşı ve cinsiyeti, vücut kitle indeksi, kendisinde veya ailesinde tiroid hastalığı veya kanser öyküsü, baş veya boyuna radyoterapi öyküsü, metabolik sendrom varlığı, akromegali öyküsü, boyunda hızlı büyüyen kitle, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, nefes darlığı ve öksürüğün eşlik etmesi, hipertiroidi veya hipotiroidi belirtileri, iyot içeren ilaçların veya takviyelerin kullanımı ve sigara kullanımı.

Fizik muayene hasta başı hafif ekstansiyonda iken yapılmalıdır. Boyun ön tarafında tiroid lojunda şişlik, asimetri ve cerrahi skar açısından incelenmelidir. Daha sonra hastaya yutkunması söylenerek kas hareketleriyle görünür hale gelebilecek nodül olup olmadığı saptanmaya çalışılmalıdır. Dev nodüller uzak mesafeden gözle görülebilir. Palpasyonla tiroid nodülünü tespit etmek ultrasonografik yöntemle göre daha az hassastır. Palpasyon ile çoğunlukla 1 cm üzerindeki nodüller tespit edilebilmektedir. Palpe edilen nodüller yumuşak, elastik, sert ve çok sert gibi farklı kıvamda olabilmektedir. Palpasyonla genellikle malign tiroid nodülleri sert olmasına karşın nadiren yumuşak kıvamda da olabilmektedir. Kolloid yapıdaki nodüller daha yumuşaktır. Nodülün büyüklüğü, yeri, hastanın boyun yapısı palpasyonla nodülün tespitinde önemlidir. Tiroid bezinin ön kısmında veya istmustaki nodül, tiroid bezinin arka kısmındaki veya intratorasik yerleşimli nodüle göre daha kolay palpe edilebilir. Boyun yapısı kısa, yağ dokusu fazla ve sternokleidomastoid (SCM) kası kalın olan kişilerde palpasyonla tiroid nodülünü saptamak daha zordur.

Tiroid bezi palpasyon muayenesinde genel olarak tercih edilen yöntem ön taraftan muayene şeklindedir. Ön taraftan muayene edildiğinde tiroid bezi muayene esnasında hekim tarafından görülüp anormal durumlar varsa kaydedilebilmektedir. Genel olarak hasta oturur pozisyonda, önünde durularak sağ ve sol el 2., 3., 4. ve 5. parmaklar SCM kasının başlangıç noktasına denk gelecek şekilde tutulup her iki el 1. parmakları (baş parmak) tiroid bezi lojunda tutularak muayeneye başlanır. Sağ baş parmak ile hastanın sol tiroid lobu sabitlenerek sol baş parmak ile sağ tiroid lobu büyüklüğü ve kıvamı belirlenip sonrasında önce hafif basınçla sonra basınç artırılarak küçük dairesel hareketlerle nodül varlığı değerlendirilir. Aynı şey sağ lob için sol baş parmakla yapılır. Nodül varlığında boyutu, kıvamı, yeri ve ağırlı olup olmadığı kaydedilmelidir. Tiroid nodülü saptanan kişilerde santral bölge, sağ ve sol servikal bölgelerdeki lenf nodlarının muayenesi de dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Tiroid muayenesi için genellikle Pan American Health Organization (PAHO) guatr derecelendirilmesi kullanılır. Derece 0: görülen veya palpasyonla tespit edilen guatr yok, derece 1a: görülen guatr yok ancak sadece palpasyonla tespit edilen guatr var, derece 1b: boyun hafif ekstansiyonda iken görülen ve palpasyonla tespit edilen guatr, derece 2: boyun normal pozisyondayken görülebilen guatr ve derece 3: uzaktan bile görülüp tespit edilebilen guatr olarak derecelendirme yapılır.

Fizik muayenede sert ve hareket etmeyen sabit nodül olması, boyunda obstrüksiyon bulguları, lenfadenopati varlığı, vokal kord paralizi, hızlı büyüme ve ses kısıklığı nodülün malignite olasılığını arttırmaktadır. Anaplastik tiroid kanseri ve Riedel tiroiditinde tiroid bezi sert olarak palpe edilir. Dev nodüller dışarıdan palpe edilebilir ve substernal bölgeye uzanabilir. Kolların başın yukarısına kaldırılmasıyla beraber yaklaşık bir dakika sonra yüzde kızarma, fenalaşma ve boyun damarlarında genişleme görülebilir. Bu bulgu juguler venöz akım obstrüksiyonu nedeni ile oluşmakta olup ‘Pemberton işareti’ olarak adlandırılır. Bazı nodüllerin nadiren yol açtığı rekürren larengial sinir tutulumuna bağlı vokal kord paralizi gelişmesi ve seste kabalaşma olabilir. Retrosternal bölgeye uzanım gösteren tiroid bezi veya bazı dev nodüllerde juguler çentikte dolgunluk görülebilmektedir.

## LABORATUVAR

Tiroid nodülü saptanması durumunda tiroid fonksiyon testlerinin rutin olarak yapılması gerekmektedir. Başlangıçta mutlaka tüm hastalarda TSH bakılmalıdır. Eğer TSH değeri normalin altında ise hipertiroidizm değerlendirilmesi için serbest T3 (tiroksin) ve serbest T4 (triiodotironin) bakılması gerekmektedir. Nodülün hiperaktif (tutulum nodülü çevreleyen normal tiroid dokusundan fazla, sıcak nodül), izoaktif (tutulum nodülü çevreleyen tiroid dokusu ile aynı) veya hipoaktif (tutulum nodülü çevreleyen tiroid dokusundan daha az, soğuk nodül) özelliğini saptamak için tiroid sintigrafisi yapmak gerekmektedir. Nodülün hiperaktif olması durumunda, bu nodüllerde malignite riski ihmal edilebilecek kadar düşük olduğundan TİİAB yapılması gerekmez. Yüksek TSH düzeylerine sahip hastalarda, tiroid nodül incelemesi ötiroid hastalardaki gibi yapılmalıdır (Şekil 1).

Serum tiroglobulin (Tg) seviyesi, nodül değerlendirilmesinde tümör belirteci olarak kullanılmamalıdır. Serum Tg düzeyleri, nodülü olan veya olmayan sağlıklı bireylerde ve birçok tiroid hastalıklarında yüksek saptanabilir. Bu durumlarda Tg ölçümünün bir yararı yoktur. Ancak opere diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde kullanılmakta olup rezidü hastalık, nüks veya metastatik hastalık tespitinde oldukça faydalıdır.

Serum kalsitonin ve CEA (karsinoembriyonik antijen) seviyesi, medüller tiroid karsinom (MTK) veya multipl endokrin neoplazi (MEN) 2 şüphesi ve ailesel MTK durumunda ve tiroid cerrahisi öncesinde sitolojik tanı bilinmiyorsa kalsitonin ölçümü yapılabileceği belirtilmektedir. Bu durumlar dışında rutin olarak kalsitonin ölçümü önerilmez.

## **Ultrasonografi**

Tiroid ultrasonografisi nodüllerin saptanmasında, takibinde, malignite riskinin ve ince iğne aspirasyon biyopsisi gerekliliğinin belirlenmesinde ilk ve en sık tercih edilen yöntemdir. İyonize radyasyona neden olmaz, rahat ulaşılabilir ve ucuzdur.

Tiroid nodülünden şüphelenilen, nodüler guatrı olan veya başka bir radyolojik görüntüleme yöntemi ile nodül tespit edilen (BT, MR veya FDG-PET ile) tüm hastalara tanısal tiroid USG yapılmalıdır. Tiroid USG, palpasyonda ele gelenin gerçek bir nodül olup olmadığını, nodülün boyutlarını, yerleşimini, benign veya şüpheli özelliklerini, nodülün kompozisyonunu, servikal lenf nodlarının varlığını değerlendirebilme imkânı sağlar. Bir tiroid nodülünü USG’de değerlendirirken, nodülün bez içerisinde lokalizasyonu, boyutu (üç boyutlu), eko yapısı (solid, kistik, kompleks), nodül şekli, özellikleri (ekojenite, kalsifikasyonlar, kenar düzeni, halo varlığı, kan akımı, ekstratiroidal yayılım varlığı), lenfadenopati (LAP) varlığı tek tek değerlendirilmelidir.

Benign ve malign tiroid nodüllerinin preoperatif ayrımında altın standart olan İİAB ve metastatik tiroid kanseri veya bazen primer tiroid kanserinde kullanılan lokal tedavi yöntemleri (perkütan etanol enjeksiyonu ve termal ablasyon) de USG yardımı ile yapılabilmektedir. Tiroid USG ayrıca boyundaki diğer yapıların yerleşimi ve özelliklerinin değerlendirilmesinde, tiroid kanserlerinde önemli olan metastatik lenf bezlerinin saptanmasında ve gerektiğinde örneklenmesinde önemli rol oynar.

### ***Tiroid Ultrasonografisinde Nodül Terminolojisi***

Tiroid USG raporu düzenlenirken nodül terminolojisi kullanılır. Nodülün parankim parlaklığı (ekojenite), içeriği, kenar düzeni, vasküleritesi ve biçimi belirtilmez.

**a. Ekojenite:** Nodülün normal tiroid parankimine kıyasla parlaklığını ifade eder.

- **Homojen eko:** Eko dağılımı aynı
- **Heterojen eko:** Eko dağılımı farklı
- **Anekoik:** Eko yansıması olmayan yapılar

- **Hiperekoik:** Sesi yansıtabilen yapılar. Tiroide göre beyaz, parlak veya açık tonlar
- **Hipoekoik:** Sesi az yansıtabilen yapılar. Tiroide göre siyah veya koyu tonlar
- **İzoekoik:** Çevre tiroid dokusu ile benzer eko yoğunluğuna sahip yapı
- **Kistik:** Sesi tam olarak tutup geri yansıtmayan tamamen siyah oluşumlar, arkalarında sesin hızlanması ile arka duvar parlaklığı bırakırlar. Tamamen kistik nodüller anekoik görünümündedir.

Bazen aynı nodül içerisinde farklı ekojenite alanları birlikte olabilir. Bu durumda tarif ederken baskın olan ekojenite ifade edilir veya heterojen olduğu belirtilir.

#### **b. Yapı (içerik)**

Nodüller yapı olarak solid, karışık solid-kistik veya tümüyle kistik olabilir. Solid nodül, nodülün tama yakınının yumuşak dokudan oluşması olup sıvı miktarı %10'dan azdır. Mikst (karışık) baskın olarak solid nodül, sıvı miktarının %10'dan fazla %50'den az olmasıdır. Mikst baskın olarak kistik nodül, sıvı miktarının %50'den fazla %90'dan az olmasıdır ve kistik nodül, tamamen sıvı içeriğinden oluşan nodüller için kullanılır. Sesin solid dokuda ve sıvı içerisinde farklı iletim hızlarında ilerlemesi ve kistik komponentin içindeki solid debrilerin (fibrin, kolloid vs.) yankılanma artefaktlarına bağlı olarak kuyruk gibi parlak ve ekojenik görünüm vermesine kuyruklu yıldız görüntüsü denir. Kuyruklu yıldız görünümü veren ekojenik odaklar çoğunlukla benignedir. Solid doku içerisinde küçük kistik alanların septalarla ayrıldığı ve nodül hacminin yarısından fazlasının bu şekilde olduğu nodüller de süngerimsi nodül olarak tanımlanmaktadır. Dokuda kalsiyum çökmesine bağlı, arkasında sesin kesilmesi sonucu koyu sonik kuyrukları olan parlak beyaz yapılar (mikro-noktasal-lineer- yumurta kabuğu) kalsifikasyon olarak tanımlanır. Makrokalsifikasyon, >1 mm geniş ve posterior akustik gölgelenmesi olan kaba kalsifikasyonlar; mikrokalsifikasyon, <1 mm küçük yuvarlak ve akustik gölge vermeyen kalsifikasyonlar; yumurta kabuğu (egg shell)-çizgisel kalsifikasyonlar, nodülü çevreleyen veya kesikli çizgiler şeklinde çevreleyen ince bir hat görünümünde olan ekojenik çizgiler olarak tanımlanmaktadır. Mikrokalsifikasyonlar 10-200 µm boyutlarında yumuşak parlak kalsifik agregasyonlar içeren psammoma cisimciklerini temsil eder. Mikrokalsifikasyon varlığı, malignite ile ilişkisi en kuvvetli şekilde gösterilmiş USG bulgularından birisidir.

### **c. Kenar düzeni**

İyi sınırlanmış ve düzgün sınırlı nodüller genelde benign nodülleri düşündürür. Düzensiz sınırlı veya sınırları tiroid parankiminden tam ayrılamayan nodüller ise artmış malignite riski ile ilişkilidir.

### **d. Periferik halo**

Bazı nodüllerde, nodül çevresinde hipoekoik/aneikoik bir hat şeklinde çizgilenme olabilir. Periferik halo olarak adlandırılan bu görünümün fibröz doku, kronik inflamatuvar infiltratlar, sıkışmış parankim dokusu veya damar yapıları tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. İnce ve düzenli bir halo benign nodül düşündürürken, kalın ve düzensiz halo varlığı malignite ihtimalini akla getirmelidir.

### **e. Biçim (şekil)**

Nodüller biçim bakımından oval, yuvarlak veya 'taller than wide' olarak sınıflandırılabilir. Nodülün ön-arka çapı transver çapından büyükse 'taller than wide' olarak tanımlanır. Bu genişliğinden uzun olan nodüllerin malignite riski biçim açısından diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

### **f. Vaskülarite**

Tiroid nodüllerinin kanlanması renkli doppler ya da "power" Doppler USG ile değerlendirilir. Bu yöntem ile standart USG'nin gri skala görüntüsü kan akımının renkli görüntüsü ile birleştirilir. Tiroid parankimindeki kanlanma artışı Graves hastalığında gözlenebilir. Tiroid nodülünün kanlanması santral ve/veya periferik olabilir. Periferik kanlanmadan ziyade santral kanlanma artmış malignite riski ile ilişkilendirilmiştir.

### **g. Lenf nodu**

Ultrasonografik olarak lenf nodlarının normal/benign ve patolojik özellikleri ayırt edilebilir. Küçük, fuziform veya oval şekilli, hiperekojen hiluslu ve hiler kanlanma olması olan lenf bezleri çoğunlukla benign ve enfeksiyöz durumlarda ve inflamatuvar tiroid hastalıklarında sık görülür. Ancak 8-10 mm'den büyük olması, hiperekojen hilusunda kaybolma, yuvarlak veya yuvarlağa yakın şekil, heterojen görünüm, çevre kaslara göre artmış lenf bezi içi hiperekojenite, kalsifikasyonlar, kistik komponent ve periferik kanlanma bulunması lenf bezinin patolojik olduğunu düşündüren bulgulardır.

## Tiroid Ultrasonografisi ile Nodülün Risk Sınıflandırması

Tiroid nodüllerinin ultrasonografik özelliklerine göre risk sınıflaması yapılmakta ve bu sınıflama biyopsi gerekliliği açısından yol gösterici olmaktadır. Avrupa Tiroid Birliği (ETA)'nin geliştirmiş olduğu EU-TIRAD (thyroid imaging reporting and data system) sistemi risk sınıflaması için kullanılmaktadır. EU-TIRAD sisteminde; düzensiz şekil, kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, belirgin hipoekojenite yüksek risk kriteri olarak belirtilmiştir ve öneriler Tablo 2'te özetlenmiştir.

**Tablo 2. EU-TIRAD Sınıflandırması**

|                    | USG patern  | USG özellikleri                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EU-TIRAD -1</b> | Normal      | Nodül yok                                                                                                                                                                                                              |
| <b>EU-TIRAD -2</b> | Benign      | Saf kist<br>Tamamen süngerimsi nodül                                                                                                                                                                                   |
| <b>EU-TIRAD -3</b> | Düşük risk  | Oval, düzgün sınırlı izoeoik/hiperekoik<br>(yüksek risk özelliği yok)                                                                                                                                                  |
| <b>EU-TIRAD -4</b> | Orta risk   | Oval, düzgün sınırlı, hipoeoik<br>(yüksek risk özelliği yok)                                                                                                                                                           |
| <b>EU-TIRAD -5</b> | Yüksek risk | En az aşağıdakilerden birisi: <ul style="list-style-type: none"><li>• Genişliğinden uzun şekil</li><li>• Düzensiz sınırlar</li><li>• Mikrokalsifikasyonlar</li><li>• Belirgin hipoekojenite (ve solid nodül)</li></ul> |

Amerika Tiroid Derneği (ATA) kılavuzunda, USG özelliklerine nodüller yüksek, orta, düşük ve çok düşük şüpheli ve benign olarak sınıflandırılmış ve İİAB kararının bu sınıflandırmaya göre alınması önerilmiştir. Tablo 3 ile bu sınıflandırma gösterilmektedir.

**Tablo 3. Ultrasonografik Bulgulara Göre Risk Değerlendirilmesi ve Biyopsi Önerisi (ATA 2015)**

| Risk sınıfı              | USG özellikleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tahmini malignite riski (%) | İİAB için önerilen nodül boyutu |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Yüksek şüphe</b>      | Solid hipoeoik nodül veya parsiyel kistik bir nodülün solid hipoeoik komponenti ile birlikte şunlardan bir veya birkaçı: <ul style="list-style-type: none"><li>• Düzensiz sınırlar (mikrolobüle, infiltratif)</li><li>• Mikrokalsifikasyonlar</li><li>• Genişliğinden uzun şekil (taller than wide)</li><li>• Kenar kalsifikasyonları ile birlikte küçük ekstrasif yumuşak doku bileşeni</li><li>• Ekstratiroidal uzanım bulgusu</li></ul> | 70-90                       | ≥1 cm                           |
| <b>Orta derece şüphe</b> | Mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, genişliğinden uzun şekil ve ekstratiroidal uzanım bulgusu olmaksızın: <ul style="list-style-type: none"><li>• Düzenli sınırları olan hipoeoik solid nodül</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                    | 10-20                       | ≥1 cm                           |
| <b>Düşük şüphe</b>       | Mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, genişliğinden uzun şekil ve ekstratiroidal uzanım bulgusu olmaksızın: <ul style="list-style-type: none"><li>• İzoeoik ve hiperekoik solid nodül</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                              | 5-10                        | ≥1.5 cm                         |
| <b>Çok düşük şüphe</b>   | Düşük, orta veya yüksek şüphe örneklerinde tarif edilen sonografik özelliklere sahip olmayan: <ul style="list-style-type: none"><li>• Süngerimsi veya parsiyel kistik nodüller</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                   | <3                          | ≥2 cm İİAB düşün veya takip     |
| <b>Benign</b>            | Pür kistik nodül (solid komponent olmadan)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <1                          | İİAB önerilmez                  |

### **Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)**

Biyopsi, tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında altın standart testtir. En yaygın kullanılan yöntem olup sitolojik inceleme için doku numunelerinin alındığı basit, ucuz ve güvenilir bir işlemdir. İşlem öncesi bilgilendirilmiş hasta onam formu okutularak imzalı onam alınması gerekmektedir. Hasta bir muayene masasında yatar pozisyonda iken boyun ekstansiyonunu arttırmak için omuzlarının altına bir yastık yerleştirilir. İşlem sırasında yutkunmaması ve konuşmaması için hasta önceden tembihlenir. Lokal anestezi kullanılarak (lidokainli krem veya jet enjektör) veya kullanılmadan genellikle 25 gauge (23-27 gauge) iğne ile yapılmaktadır. Biyopsi yapılacak nodülün cilt bölgesi alkol ile temizlenir. Ultrason eşliğinde biyopsi yapılacak nodül belirlenip USG probuna paralel veya hafif açılı şekilde iğne ucu cilde batırılıp iğne shaftının görüntüsü ekrandan tespit edildikten sonra nodül içine girilir. İğne ucu USG ekranında parlak bir şekilde görülür ve ilerletilerek takip edilir. Aspirasyonun nodülün

solid kısmından yapılması aspirat sıvısından daha fazla hücre elde edilmesini sağlamaktadır. Nodül içerisinde aspire edilen aspirat sıvısı yavaşça doğrudan mikroskop lamalarında yayılır. TİİAB yapılacak nodülün büyüklüğüne göre bir veya birkaç defa bu şekilde işlem tekrarlanır. Antikoagülan veya antiagregan kullanımı durumunda nodül içine kolay kanama riskinden dolayı hücre aspirat sıvısının kanlı olma riski artmaktadır. Bu nedenle incelemede yeterli hücre bulunamayacağından nodülün nondiagnostik olma olasılığı artmaktadır.

Tiroid nodül sitolojisi, Bethesda Sistemi'nde belirtilen altı (6) tanı grubuna göre raporlanmalıdır. Tablo 4 ile Bethesda sınıflaması, malignite riski ve tedavi planı gösterilmiştir.

**Tablo 4. Sitolojik Tanı, Malignite Riski ve Tedavi Seçenekleri**

| Kategori          | Tanım                                                                     | Malignite riski (%) | Tedavi önerisi                                                  |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Bethesda 1</b> | Yetersiz materyal                                                         | <1-4                | TİİAB tekrarı                                                   |
| <b>Bethesda 2</b> | Benign                                                                    | <1                  | İzlem                                                           |
| <b>Bethesda 3</b> | Önemi belirsiz atipi<br>Önemi belirsiz folliküler lezyon                  | ~5-15               | Sonografik riske göre<br>hemen veya 3 ay sonra<br>TİİAB tekrarı |
| <b>Bethesda 4</b> | Folliküler neoplazi veya şüphesi<br>Hürthle hücreli neoplazi veya şüphesi | 15-30               | Cerrahi                                                         |
| <b>Bethesda 5</b> | Malignite açısından şüpheli                                               | 60-75               | Cerrahi                                                         |
| <b>Bethesda 6</b> | Malign                                                                    | 97-99               | Cerrahi                                                         |

Tiroid nodülü İİAB sonucu indetermine (önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon, folliküler neoplazi şüphesi ve malignite şüphesi) olan hastalarda sitopatolojik değerlendirme ile malign benign ayrımı yapılamamaktadır. Bu hastalara cerrahi yapılması veya klinik izlem kararı ve malign saptanan nodüllerde cerrahinin tipini belirlemek gibi zorluklar yaşanabilmektedir. Bu nedenle bazı moleküler belirteçler araştırılmaktadır. Mitogen-activated protein kinases-extracellular regulated kinase (MAPK) ve fosfotidil inositol 3-kinaz (PI3KCA/AKT) yollarında görev alan moleküler belirteçlerin kullanılması nodülün prognozu, yapılacak cerrahinin tipinin belirlenmesi ve tiroid kanseri tanısı hakkında fikir edinilmesine yardımcı olabilir. Özellikle BRAFV<sup>600E</sup>, paired box protein-Pax-8 ve peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PAX8-PPAR $\gamma$ ), RET-PTC ve RAS gibi somatik mutasyon analizlerinin saptanması nodülün malign olup olmadığı hakkında fikir verebilmektedir. Ancak folliküler neoplazmlarda yanlış negatiflik oranları yüksektir. Sitopatoloğun deneyimi, hastanın özellikleri ve o popülasyondaki malignite prevalansı moleküler testler için negatif prediktif değerleri ve pozitif prediktif değerleri etkiler. Bu yöntemler nodüler tiroid hastalığı ve tiroid

kanseri olan hastaların teşhis ve tedavisinde umut verici olmakla birlikte henüz gelişme aşamasındadır.

### **Tiroid Sintigrafisi ve Radyoaktif İyot Uptake (RAIU) Testi**

TSH düşük veya düşük normal olduğu vakalarda hipertiroidi ayırıcı tanısında sintigrafi ve/veya RAIU testi kullanılabilir. Çoğu tiroid karsinomu iyodu yakalamakta ve organifikasyonunda yetersiz olduğundan dolayı sintigrafi görüntülerinde hipoaktif (soğuk) olarak görülür. Ancak, çoğu iyi huylu nodül de iyodu konsantre edemez. Bu yüzden soğuk nodül olarak görülürler. Sintigrafinin maligniteyi genellikle ekarte edebildiği durum toksik adenomlardır. Bu lezyonlar çoğunlukla benigndirler.

Tiroid nodüllerinde preoperatif dönemde boyun BT ve MR kullanımı, ultrasonografik olarak yeterince ulaşılamayan bölgelerde anormal lenf nodu tespit edildiğinde ve /veya malign nodülün çevre dokulara yaygınlığının değerlendirilmesinde kullanılabilir.

### **TİROİD NODÜLÜNDE TAKİP**

Tiroid İİAB sonucu benign gelen bir nodülün takibinde boyut artışı değerlendirilmelidir. Anlamlı boyut artışı, nodülün en az iki boyutunda %20'den fazla (en az 2 mm) veya hacimde %50'den fazla artış olarak tanımlanmaktadır. Boyut artışı olduğunda biyopsi tekrarı önerilmektedir. Başlangıç değerlendirilmesinde biyopsi gerektirmeyen nodüllerin takibinde: <1 cm ve yüksek riskli bir nodül ise 6-12 ayda bir USG; <1 cm ve düşük-orta riskli bir nodül ise 12-24 ayda bir USG; ≤1 cm ve çok düşük riskli ise USG takibine gerek yok; ve >1 cm ve çok düşük riskli nodül 24 aydan daha uzun sürede USG takibi önerilmektedir. Nodül ultrasonografik olarak yüksek risk kategorisinde ise sitoloji benign dahi olsa US tekrarı hemen veya 3 ay içerisinde yapılmalıdır. Tekrarlanan USG'ler ile boyut artışı yanı sıra USG görünümü değerlendirilmeli ve risk sınıflamaları yapılmalıdır. Nodülde anlamlı boyut artışı görülür veya risk kategorisi değişirse İİAB tekrarlanmalıdır. Nodül boyutu ve özellikleri stabil seyrediyorsa klinik ve sonografik takip sürelerinin arası açılıp 3-5 yılda bire çıkarılabilir.

### **TİROİD NODÜLÜNDE TEDAVİ**

#### **Levotiroksin (LT4) Supresyon Tedavisi**

Genç, iyot eksik bölgede yaşayan ve küçük-orta boy diffüz nodüler guatrı olan ötiroid bir hastada, LT4 ile TSH supresyon tedavisi birkaç yıl denenebilir. Ancak rutinde önerilmez.

## Cerrahi Tedavi

Tiroid cerrahisinin deneyimli merkezlerde, deneyimli cerrahlar tarafından yapılması en uygun olanıdır.

### Cerrahi önerileren durumlar:

- TİİAB sonucu malign veya malignite şüphesi olan nodüllü hastalar
- Tekrarlayan biyopsi sonuçları indetermine olan hastalar
- Bası bulguları olan Evre II-III guatrı hastalar
- Güvenle takip edilemeyeceği düşünülen çok sayıda nodülü olan hastalar
- Boyuna RT hikâyesi olan çok sayıda nodülü olan hastalar
- RET protoonkogen mutasyon taşıyıcılarında
- Nodüllerin hasta için ciddi psikik kaygı yaratıyor olması olarak sayılabilir.

## Girişimsel Tedaviler

**Perkütan etanol enjeksiyonu (PEE):** Etanol uygulandığı nodüllerde koagülasyon nekrozu ile küçülmeye neden olmaktadır. Özellikle malignitenin ekarte edildiği ve tekrarlayan kistik nodüllerde tercih edilebilir. Sıvı komponenti fazla ve benign olduğu en az 2 TİİAB ile kanıtlanmış olan tiroid nodüllerinde de hacim küçültmek için kullanılabilir.

**Lazer ablasyon, radyofrekans ablasyon, HIFU (High Intensity Focused Ultrasonography, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason ablasyon):** Enerjinin nodül içerisinde ısıya dönüşmesi ile ağrı lifleri içermeyen nodüllerde kapsülle sınırlanmak üzere bir nekroz oluşturmaktadır. Sitolojik olarak benign olduğu gösterildikten sonra seçilmiş vakalarda ve deneyimli ellerde kitle küçültmek amacıyla başarı ile kullanılabilir.

## RAI (Radyoaktif İyot) tedavisi

Tek sıcak nodülü olan hastalarda seçilebilecek tedavi yöntemidir. Multinodüler vakalarda da hasta özellikle toksik ise RAI ile başarıyla tedavi edilebilmekte ve anlamlı volüm küçülmeleri ile bası bulguları da kısmen giderilebilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer:

- The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
2. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017 Sep;6(5):225-237. doi: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
  3. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES--2016 UPDATE. *Endocr Pract*. 2016 May;22(5):622-39. doi: 10.4158/EP161208.GL. PMID: 27167915.
  4. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Feb;24(2):R13-R26. doi: 10.1530/ERC-16-0432. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27965276; PMCID: PMC5241202.
  5. Roth MY, Witt RL, Steward DL. Molecular testing for thyroid nodules: Review and current state. *Cancer*. 2018 Mar 1;124(5):888-898. doi: 10.1002/cncr.30708. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29278433.
  6. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, Cronan JJ, Beland MD, Desser TS, Frates MC, Hammers LW, Hamper UM, Langer JE, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5):587-595. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046. Epub 2017 Apr 2. PMID: 28372962.
  7. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer*. 2022 Dec 22;30(2):e220293. doi: 10.1530/ERC-22-0293. PMID: 36445235.
  8. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Oct;37(5):703-718. doi: 10.3803/EnM.2022.1553. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36193717; PMCID: PMC9633223.
  9. Bekir Çakır, Tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım, Ankara Akademisyen Kitabevi, 2020.
  10. TEMD, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2020.
  11. Taylan Kabalak, Tiroid Hastalıkları Kitabı, 2019.

# TİROİD NODÜLLERİNDE CERRAHİ GEREKLİLİK VE YAKLAŞIM: ENDİKASYONLAR VE CERRAHİ STRATEJİLER

Uzm. Dr. İbrahim Burak BAHÇECİOĞLU

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK

## GİRİŞ

Tiroid nodülleri, genellikle benign olan ancak bir kısmı malignite riski taşıyan ve cerrahi müdahale gerektiren yapılar olup, günümüzde klinik pratiğin önemli bir kısmını oluşturur. Erken tanı ve doğru cerrahi müdahale, tiroid kanserinin prognozunu belirlemede kritik rol oynamaktadır. Ancak tüm tiroid nodüllerine cerrahi müdahale gerekmez; bu nedenle, cerrahi endikasyonların doğru belirlenmesi ve malignite riski taşıyan nodüllerin doğru bir şekilde tespit edilmesi önemlidir.

## TİROİD NODÜLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde başlıca kullanılan yöntemler şunlardır:

- **Klinik değerlendirme:** Palpasyon ve semptomatolojik değerlendirme (disfaji, dispne, boyun ağrısı gibi kompresyon semptomları).
- **Ultrasonografi (USG):** Nodüllerin boyutu, ekolojik yapısı (hipoekoik, mikrokalsifikasyonlar), kenar düzensizlikleri ve vaskülarite gibi özellikler malignite riskini gösterebilir.
- **İnce iğne aspirasyon biyopsisi (FNA):** Ultrasonografik bulgularla uyumlu olarak nodülün sitolojik değerlendirilmesi, malignite riskinin belirlenmesinde en önemli kriterlerden biridir. FNA, Bethesda sistemi ile sınıflandırılır ve cerrahi endikasyonlar burada belirginleşir.

Tiroid cerrahisi planlanan tüm hastalarda klinisyen tarafından ameliyat öncesi laringeal görüntüleme yapılmalıdır. Ameliyat öncesi laringeal görüntüleme, ses semptomları olan hastalarda vokal kord hareketliliğini ve vokal kord mukozal lezyonlarını değerlendirebildiği, önceden var olan vokal kord paralizisi olan normal sesli hastaları belirleyebildiği, tiroid kanserlerinin tiroid dışı yayılım olasılığını tahmin edebildiği ve uygun bir cerrahi plan oluşturabildiği ve ameliyat sonrası ses bakımı için ameliyat öncesi laringeal fonksiyonun temel durumunu değerlendirebildiği için önerilmektedir. Sesin önemi, ameliyat öncesi

laringoskopinin faydası ve maliyet-fayda oranı göz önüne alındığında, tüm tiroid cerrahisi hastalarında ameliyat öncesi laringeal görsel muayenenin yapılmasını önermektedir.

## **CERRAHİ ENDİKASYONLAR**

Tiroid nodüllerinde cerrahi müdahale gerekliliğini belirleyen başlıca faktörler şunlardır:

- **Malignite Riski:** Papiller tiroid kanseri (PTC), foliküler tiroid kanseri (FTC) ve medüller tiroid kanseri (MTC) gibi malign tümörlerin cerrahi tedavisi, tümörün yayılmasını engellemek ve hastalığı tedavi etmek amacıyla yapılır.
- **Hızlı Büyüme:** Hızla büyüyen tiroid nodülleri, malignite açısından risk taşıyan nodüller olarak kabul edilir. Özellikle 2-3 cm'den büyük nodüller cerrahi müdahale gerektirebilir.
- **Semptomatik Nodüller:** Boyunda kitle hissi, disfaji, ses kısıklığı veya dispne gibi semptomlar, nodülün cerrahi müdahale gerektirdiğini gösterir. Bu durumlar benign nodüllerde de görülebileceğinden, semptomatik nodüller cerrahi değerlendirilmelidir.

### **1. Bethesda Sistemi ve Cerrahi Endikasyonlar**

FNA sonucuna göre, nodüller Bethesda sınıflamasına göre kategorize edilir ve cerrahi gereklilik bu sonuçlara göre şekillenir:

- **Bethesda III (Atypia of Undetermined Significance AUS):** Bu grup nodüller için cerrahi genellikle önerilmez. Ancak, tekrarlayan AUS olan nodüller için cerrahi önerilir. Çap ile birlikte değerlendirilerek lobektomi / total tiroidektomiye karar verilmelidir.
- **Bethesda IV (Follicular Neoplasm / Suspicious for Follicular Neoplasm, FN/SFN):** Malignite olasılığı %10-30 arasında değişen nodüllerdir. Cerrahi önerilir. Bu durumda, cerrahiden önce nodülün biyopsisi daha ayrıntılı değerlendirilmelidir.
- **Bethesda V (Suspicious for Malignancy):** Malignite riski %50-75 olan nodüllerdir ve cerrahi müdahale gereklidir. Belirli kriterlere bakılarak lobektomi veya total tiroidektomi kararı verilir.
- **Bethesda VI (Malignant):** Bu grup nodüller malign olarak sınıflandırıldığından, cerrahi müdahale kesinlikle gereklidir ve genellikle total tiroidektomi yapılır.

### **2. Boyut ve Cerrahi Karar**

Nodül boyutu, cerrahi kararların belirlenmesinde önemli bir rol oynar:

- **İndeterminate Nodüller (Bethesda III ve IV):** Bu nodüller, malignite riski taşıyan ancak kesin tanı koyulamayan nodüllerdir. Nodül boyutu 1 cm'nin altında ise, çoğunlukla takip önerilir. Ancak 1-4 cm arasındaki nodüller için lobektomi yapılabilir. 4 cm'nin üzerindeki indeterminate nodüller, total tiroidektomi için endikasyon oluşturabilir. Avrupa Tiroid Birliği (ETA), 2 cm altındaki malign nodüller için ön planda lobektomi önermektedir.

### 3. Lobektomi ve Total Tiroidektomi için Endikasyonlar

- **Lobektomi:** Çoğunlukla benign nodüller ve küçük, düşük riskli kanserler için tercih edilir. Lobektomi yapılması gereken hastalar şunlardır:
  - Papiller Tiroid Kanseri (PTC): 1-4 cm arasında olan ve kapsüle invazyon göstermeyen, lenf nodülü metastazı olmayan agresif papiller alt tip içermeyen hastalarda lobektomi genellikle yeterlidir.
  - Foliküler Tiroid Kanseri (FTC): İnvazyon veya uzak metastaz göstermeyen, küçük (1-4 cm) FTC olgularında lobektomi uygulanabilir.
  - Benign Nodüller: Eğer nodül büyüyorsa veya semptomatikse, lobektomi önerilebilir.
- **Total Tiroidektomi:** Total tiroidektomi, genellikle daha büyük, invazyon gösteren ve/metastaz yapan nodüller için önerilir. Unutulmamalıdır ki radyoaktif iyot endikasyonu oluşturan her durum indirekt olarak total tiroidektomi endikasyonunu da oluşturmaktadır. Özellikle şu durumlarda total tiroidektomi yapılır:
  - Papiller tiroid kanseri: >4 cm çapında olan, kapsül invazyonu veya boyunda lenf nodülü metastazı gösteren olgularda total tiroidektomi yapılması gereklidir.
  - Foliküler tiroid kanseri :>4 cm ve kapsül invazyonu gösteren olgularda da total tiroidektomi tercih edilir.
  - Medüller tiroid kanseri: Tiroidin her iki lobunu da etkileyebileceğinden, genellikle total tiroidektomi gerektirir. Ayrıca, nodüler hiperplaziye bağlı olarak gelişen MTC durumlarında da total tiroidektomi uygulanır.
  - Anaplastik tiroid kanseri: Bu tip kanserler çok agresiftir ve tedavi genellikle total tiroidektomi ve adjuvan tedavi gerektirir.

#### 4. Minimal İnvaziv Cerrahi Teknikler

Günümüzde minimal invaziv yöntemler, tiroid cerrahisinde giderek daha fazla tercih edilmektedir. Özellikle robotik ve laparoskopik teknikler, küçük nodüllerin tedavisinde, hasta iyileşme süresini kısaltabilir ve komplikasyonları azaltabilir. Bu cerrahi teknikler, özellikle estetik kaygıları olan hastalar için uygun bir alternatif sunar. Ayrıca, bu teknikler daha küçük, lokalize tiroid kanserlerinde ve benign nodüllerde kullanılır.

#### CERRAHİ SONRASI BAKIM

##### Tiroidektomi Sonrası Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Ameliyat sonrası en önemli komplikasyonlar hipokalsemi, yara enfeksiyonu, hematoma, rekürren laringeal sinir (RLN) yaralanması ve Horner sendromudur. Komplikasyonlar, hastalığın türü, yaygınlığı, tiroidektomi yaklaşımları, cerrahın eğitimi ve deneyimi ile ilgilidir. Birçok çalışma, cerrah deneyiminin artmasının tiroid ameliyatından sonraki komplikasyonların azalmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir.

**Hipokalsemi:** Ciddi semptomlara ve hastanede kalış süresinin artmasına neden olan önemli bir ameliyat sonrası komplikasyonudur. Geçici hipoparatiroidizm vakaların %20 ila %30'unda görülür ve vakaların %1 ila %4'ünde kalıcı olabilir. Hipoparatiroidizm, bez yaralanması, çıkarılması veya devaskularizasyonundan kaynaklanır. Hipokalsemi, toplam serum kalsiyum düzeyinin 8.0 mg/dL'den düşük veya iyonize kalsiyum düzeyinin 1,1 mM/L'den (0,275 mg/dL) düşük olması olarak tanımlanır. Hipokalsemi belirtileri ve semptomları parestezi, ağız ve parmak uçları çevresinde uyuşma, tetani, karpopedal spazm, pozitif Chvostek işareti, pozitif Trousseau işareti, konvülsiyon, laringospazm, elektrokardiyogramda uzamış QT aralığı, koma ve ölümdür. Hipokalsemi çoğunlukla ameliyattan sonraki birinci ve ikinci günlerde meydana gelir ve çoğu doktor düşük kalsiyum seviyelerini tanımak ve uygun şekilde yönetmek için ameliyattan sonra seri serum kalsiyum ölçümleri alır. Geçici hipokalsemi genellikle birkaç gün veya hafta içinde kalsiyum replasman tedavisine iyi yanıt verir. Hipokalsemi, 6 ay içinde normale dönmezse kalıcı olarak kabul edilir.

**Rekürren laringeal sinir (RLN):** RLN yaralanmasına bağlı geçici disfoni vakaların %5-11'inde görülür ve vakaların %1 ila %3,5'inde kalıcıdır. Tek taraflı rekürren laringeal sinir yaralanması, tek taraflı vokal kord hareketsizliği ile laringeal paralizisi nedeniyle ses kısıklığı veya disfoniye neden olur . Genellikle üst solunum yolu dispnesi ve özellikle sıvılar

için yutma sorunları ile ilişkilidir. İki taraflı rekürren laringeal sinir felci, akut yaşamı tehdit eden dispnenin dramatik semptomlarına neden olur. Bu nadir bir komplikasyondur; insidansını literatürden değerlendirmek zordur, %0,4 olarak tahmin edilmektedir.

**Hematom:** Ameliyat sonrası kanama insidansı %0 ile %6,5 arasında değişir. Akut dispne ile birlikte görülen postoperatif kompresyon hematomu, ölüme veya ciddi uzun dönemli sekellere yol açabilen nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. Kanama komplikasyonları genellikle majör arteriyel pediküllerden birindeki suturun kayması, kesilen parankimal yüzeyden kanama veya juguler ven yaralanmasından kaynaklanır. Boyun bölmesinde gelişen kompresyon hematomu yaşamı tehdit edici olabilir ve acil cerrahi dekompresyon gerektirir. Bu, ameliyat sonrası ilk altı saatten sonra bile gelişebilir.

**Diğer komplikasyonlar:** Tiroidektomi sonrası disfaji veya diğer küçük yutma sorunları sıklıkla bildirilmektedir. Lenfore veya seroma, büyük guatrların çıkarılmasından sonra, geniş nodal diseksiyonlardan sonra ve lenfatik yaralanma (torasik kanal veya sağ serviko-brakiyal gövde) nedeniyle daha sık görülür. Servikal sempatik sinir zincirinde Horner sendromuna neden olan yaralanmalar nadir görülen bir komplikasyondur. Servikal hiperekstansiyonun sempatik zinciri operatörün beklediğinden daha yüzeysel olarak açığa çıkardığı ince bir boyunda veya bezin sternumun altından çıkarılması için güçlü manevraların gerektiği büyük bir guatr durumunda meydana gelme olasılığı daha yüksektir. Bu durum göz için herhangi bir tehlike oluşturmadığından, özel bir tedavi gerekmez. Az veya çok belirgin göz kapağı ptozisi ve enoftalmiden oluşan kozmetik defekt yine de kozmetik cerrahi düzeltme gerektirebilir. Sınırlanmış veya hipertrofik yara izi ve yara enfeksiyonu ile zayıf yara iyileşmesi obez hastalarda daha sık görülmektedir. Trakeal veya özofageal yaralar literatürde izole vaka raporları dışında bildirilmemiştir. Beta blokaj ve antitiroid ilaçla preoperatif hazırlık rutin uygulama haline geldiğinden beri tirotoksik fırtına büyük ölçüde ortadan kalkmıştır. Geçmişte bu, yoğun bakım gerektiren yaşamı tehdit eden bir komplikasyon idi.

### **Tiroid Kanserlerinin Ameliyat Sonrası İzlem ve Takip Yöntemleri**

**Tiroid hormon tedavisi:** Tiroid hormon replasmanı, TSH süpresyonu için verilmelidir. TSH süpresyonu tümör nüks oranlarını azaltır. Genelde serum TSH 0.1 ile 0.5 mU/L arasında tutulmalıdır. Yüksek riskli hastalarda ise 0.1 mU/ L'den daha düşük bir TSH seviyesi önerilir.

**Hastaların izlemi:** Diferansiye tiroid kanserlerinde nüks yıllar sonra görülebilir. Bu yüzden nükse bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için bu hastaların uzun süre izlenmesi

gerekir. Nüks, foliküler kanserlerde daha kısa, papiller kanserlerde ise daha uzun sürede olmaktadır. Tiroglobülin düzeyi ölçümü nüks ve metastazları belirlemede, %85-%95 oranı ile en duyarlı testtir. Tiroglobülin ve anti- tiroglobülin düzeyi ilk 2 yıl 6 ayda bir, daha sonra yılda bir takip edilir. Tiroglobülin yüksekse tüm vücut iyot taraması (131I) yapılır. Metastatik odak tespit edilirse, tedavi dozunda radyoaktif iyot verilir.

**Medüller tiroid kanserinde izlem:** Kalsitonin ve CEA düzeylerinin tanı dışında prognostik önemi de vardır. Kalsitonin tümör belirteci olarak daha duyarlıyken, CEA prognozu daha iyi yansıtır. Medüller tiroid kanseri, genel olarak %50'lik bir nüks oranına sahiptir. Bu nedenle, ameliyat sonrası yakın takip, serum kalsitonin ve CEA seviyelerinin kontrol edilmesiyle ameliyattan 3 ay sonra başlamalıdır. Bu değerler negatifse veya normal aralıktaysa, ilk yıl 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir tekrarlanmalıdır.

## SONUÇ

Tiroid nodüllerinin cerrahi yönetimi, malignite riskini belirlemek ve buna göre uygun cerrahi stratejiyi seçmek açısından oldukça önemlidir. İndeterminate (belirsiz) nodüller için cerrahinin gerekliliği, nodülün boyutuna ve FNA sonucuna göre şekillenir. Nodüller >1 cm boyutlarında ve FNA ile şüpheli bulunan olgularda lobektomi yapılabilir. 4 cm'yi aşan nodüllerde ise, malignite riski yüksek olduğu için total tiroidektomi düşünülmelidir. Avrupa Tiroid Birliği (ETA), 2 cm altındaki malign nodüller için başlangıçta lobektomi önerse de, bazı durumlarda bu nodüllerin takibi ve gerektiğinde cerrahi müdahale ile sonuç alınabilir. Tiroid kanserlerinin cerrahi tedavisinde kullanılan teknikler, minimal invaziv yöntemlerle iyileşme süresini kısaltarak hastaya daha az travma sunmakta ve cerrahinin başarı oranını artırmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Durante C, Hegedüs L, et al. (2023). "Surgical management of thyroid cancer: Current perspectives." *Endocrine-Related Cancer*.
2. Fahey TJ, et al. (2022). "Thyroid carcinoma and surgery." *Surgical Clinics of North America*.
3. Garofano A, et al. (2021). "Management of thyroid nodules and thyroid cancer." *Endocrine Practice*.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu (2023).
5. Esmaeil C, et al. (2019 Feb 27;8:14) 'Assessment of the Early and Late Complication after Thyroidectomy' Adv Biomed Res.
6. N. Christou, M. Mathonnet. (Volume 150, 4, 2013, 249-256). Complications after total thyroidectomy. Journal of Visceral Surgery.
7. Selim Sözen ve ark. Total tiroidektomi sonrası komplikasyonlar ve cerrah faktörü. Ulusal Cerrahi Dergisi 2010; 26(1): 13-17.
8. Apoorva Kumar Pandey, et al. Postoperative Complications of Thyroid Surgery: A Corroborative Study with an Overview of Evolution of Thyroid Surgery. International Journal of Head and Neck Surgery, October-December 2015;6(4):149-154.

# YAŞLIDA HİPOTİROİDİZM

Uzm. Dr. Mithat ESER

Doç. Dr. Cem HAYMANA

## TANI ve ETYOLOJİ

Hipotiroidi, tiroid bezinin az çalışması olup belirti ve bulgular açısından oldukça zengin bir antitedir. Ancak geriatrik yaş grubunda her zaman klasik belirti ve bulgularla karşılaşmayabileceğimiz akılda tutulmalıdır. Yeni aşikar hipotiroidi tanısı almış yetmiş yaş ve üstü hastalarla, elli beş yaş ve altı hastaların karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada, tanı sırasında yaşlı grubun belirti ve bulgu sayısının anlamlı olarak daha az olduğu; üşüme, kilo artışı, kramp ve parestezinin yaşlılarda daha az görüldüğü belirtilmiştir. Yaşlı bireyde hipotiroidi tanısı koymanın zorluklarından bir diğeri de eşlik eden kronik hastalıkların hipotiroidi ile benzeşen belirti ve bulgularıdır.

Geriatrik yaş grubunda, belirti ve bulgulara dayanarak tanı koymadaki güçlük tiroid fonksiyon testleri ile tarama konusunu gündeme getirmektedir. Ancak erişkin yaş grubunda tiroid fonksiyon testi ile tarama açısından kılavuzlar arasında net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Amerikan Tiroid Cemiyeti, yetişkinlerin otuz beş yaşından itibaren beş yılda bir serum tirotropin(TSH) konsantrasyonu ölçümü ile tiroid disfonksiyonu açısından değerlendirilmesini önerirken başka bir kılavuz taramanın yarar-zarar dengesini değerlendirmek için yeterli kanıt bulunmadığını belirtmektedir. Ne sıklıkta tarama yapılacağı konusu net olmamakla birlikte taramanın hangi testle yapılacağı konusunda genel kabul gören görüş üçüncü veya dördüncü jenerasyon(ultrasensitif) TSH ölçümünün yeterli olduğudur. Ancak hipotalamik veya pituiter hastalıklar söz konusu olduğunda, sadece TSH ölçümünün güvenli ve yeterli olmayacağı unutulmamalıdır.

Yaşlanmayla birlikte TSH düzeyinin arttığı bilinmektedir. Bu artışın nedeni ile ilgili öne sürülen mekanizmalar TSH glikolizasyonunda meydana gelen değişiklikler veya yaşa bağlı olarak tiroid glandının TSH'ye karşı sensitivitesindeki azalmadır. Erişkin yaş grubunda TSH ölçümü için referans aralığın üst sınırı 4-5 mIU/l'dir ancak bu değer yaşlanmayla birlikte yükselmektedir. TSH, T4 ve tiroid otoantikörleri üzerine demografik verilerin etkisini araştıran 'National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III) çalışmasında, hastaliksız popülasyonda 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı 3.5 mU/mL, 50-70 arasında 4.5; 80 yaş üzerinde ise 7.5 mU/mL saptanmıştır.

Yaşlı hastalarda tiroid fonksiyon testlerini yorumlarken dikkat edilmesi gereken önemli hususlardan biri ilaçlardır. İlaçların tiroid hormon homeostazının çeşitli basamakları üzerine etkileri ile tiroid fonksiyon testlerini etkilediği bilinmektedir. Bu mekanizmalardan ilki hipotalamo-pituiter düzeyde TSH salınımını inhibe etmektir. Bu yolla etki gösteren en önemli ilaçlar dopamin, glukokortikoidler ve oktreotid olup TSH düzeyine düşürürler ancak etkileri minimal olduğu için santral hipotiroidiye sebep olmazlar. Tiroid hormon sentezini bozarak hipotiroidiye yol açan ilaçlar ise iyotlu kontrast maddeler, amiodaron, lityum ve tirozin kinaz inhibitörleridir.<sup>4</sup> Yaşlı popülasyonda sık kullanılan ilaçlardan olan proton pompa inhibitörleri, sukralfat, kalsiyum karbonat gibi ajanlar hastanın ekzojen olarak kullandığı levotiroksinin emilimini bozarak hipotiroidi gelişmesine neden olabilirler.

Hipotiroidi tanısı koyarken tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorlarından yararlanılmaktadır. Hipotiroidi tanısında tiroid ultrasonografisinin yeri yoktur. Ancak geçici ve kalıcı hipotiroidi nedenleri arasında ayırım yapmaya çalışırken tiroid otoantikorları ile birlikte tiroid parankim heterojenitesi, bezde atrofi olup olmaması klinisyene yol gösterici olabilir. Bez boyutları azalmış ve parankimi heterojen olan geriatrik bir hastada tiroid fonksiyon testleri hipotiroidi ile uyumluysa bu durumun kalıcı olma ihtimalinin yüksek olduğu yorumu yapılabilir.

Yaşlı hastalarda hipotiroidi etyolojisine baktığımızda, tıpkı genç erişkinlerde olduğu gibi, en sık karşımıza çıkan neden primer hipotiroididir. Ancak hipotiroidi; tedavi edilen Graves hastalığının sonucu olarak, baş-boyun bölgesine ait cerrahi veya radyoterapiyi takiben, çevresel faktörlerle, direkt olarak tiroid anormalliğine sebep olan veya altta yatan otoimmüniteyi kötüleştiren ilaçlara bağlı olarak da gelişebilir. Her ne kadar en sık primer hipotiroidi görülürse de sekonder ve tersiyer hipotiroidi de bu yaş grubunda görülebilir ve tanısı, altta yatan faktörler primer hipotiroididen farklılık göstermektedir.

## **PREVALANS**

Erişkin yaş grubunda hipotiroidi sık görülen endokrinolojik hastalıklardan biridir. NHANES III Çalışması'nda Birleşik Devletler'de yaşayan on iki yaş ve üstü popülasyonda hipotiroidi sıklığı %4.6 saptanmış olup bunun %0.3'ü aşikar; %4.3'ü subklinik hipotiroidi düzeyindedir.<sup>6</sup> Ancak yaş gruplarına göre tabakalandırma yapıldığında geriatrik popülasyonda oranların daha yüksek olduğu görülmektedir. Framingham çalışmasının orijinal kohortunda 60 yaş ve üstü popülasyonun tiroid fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada, kadınlarda TSH yüksekliği (>10 uU/mL) %5.9 oranında saptanırken, erkeklerde bu oran %4.4 saptanmıştır.

Türkiye’de de hipotiroidi prevalansını değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Kutlutürk ve ark.’nın yaptığı çalışmada 530.000 nüfuslu Tokat ilinden seçilen 1095 erişkin bireyi içeren örnekleme aşık ar hipotiroidi prevalansı %1.6; subklinik hipotiroidi prevalansı %2.7 olarak saptanmıştır. Hastalar yaş gruplarına göre tabakalandırıldığında yetmiş yaş üzerinde aşık ar hipotiroidi sıklığı sadece %1.2 saptanmıştır ancak bu çalışmada yetmiş yaş üstü sadece 82 birey değerlendirilmiştir. Elbette tiroid disfonksiyonu ile ilgili prevalansı değerlendirirken çalışma yapılan bölgenin iyot alım yeterliliği de önemli bir faktördür. Avrupa’da iyot zenginleştirme programları sonrası genç ve orta-yaşlı popölasyonda hipotiroidi sıklığının arttığı ancak yaşlı popölasyonda değışiklik olmadığı yönünde yayınlar mevcuttur.

## **KLİNİK DEĞERLENDİRME**

### **i) Yaşlıda hipotiroidi ve kardiyovasküler hastalıklar**

Subklinik hipotiroidinin kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerine olumsuz etkisi genç yetişkinlerde bilinmektedir. Ancak bu etki orta yaşlı diyebileceğimiz >70-75 yaş grubunda daha belirsiz olup ileri yaşlı grupta (>80-85) bu olumsuz etki kaybolabilmektedir. Subklinik hipotiroidinin koroner arter hastalığı(KAH) ve dislipidemi ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmada, subklinik hipotiroidisi olan hastalarda KAH ve dislipideminin daha sık olduğu belirtilmiştir. Ancak geriatric yaş grubunda subklinik hipotiroidi ile ilgili yayınlarda subklinik hipotiroidi tanımı net olmayıp, yaşa göre normal kabul edilen TSH değerleri değıştiğinden çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Dört farklı ülkeden 80 yaş ve üstü bireylerin değerlendirildiği beş yıllık prospektif bir çalışmada, aşık ar ve subklinik hipotiroidinin günlük yaşam aktiviteleri ve mortalite üzerine etkisi bulunamamıştır.

Subklinik hipotiroidinin klinik bulgular üzerine etkisi net olmasa da aşık ar hipotiroidinin tedavi edilmemesinin ya da replasman tedavisinin bırakılmasının geriatric yaş grubunda katastrofik sonuçları olabilmektedir. Kan basıncı regölasyonunun bozulmasından dislipidemiye, perikardiyal effüzyondan miksödem komasına kadar farklı klinik tablolarla karşılaşılabılır.

### **ii) Yaşlıda hipotiroidi ve kognitif fonksiyonlar**

Yaşlıda hipotiroidi ve kognitif bozuklukları değerlendirirken tıpkı kardiyovasküler olaylarda olduğu gibi subklinik ve aşık ar hipotiroidiyi ayrı ayrı değerlendirmek yerinde olacaktır. Subklinik hipotiroidinin demans ve kognitif fonksiyonlarla ilişkisi net ortaya konulamamıştır. Meta-analizlerde, subklinik hipotiroidi ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişki bulunamamıştır.

Erişkin yaşta başlayan aşikar hipotiroidinin birtakım kognitif alanları etkilediği bilinmektedir. Çalışmalarda genel zeka, dikkat/konsantrasyon, hafıza, algı fonksiyonu, dil, psikomotor ve yönetici fonksiyonlarda bozulmalar bildirilmektedir. Bu nedenle kılavuzlarda hastayı demans açısından değerlendirirken tiroid fonksiyon testlerinin de değerlendirilmesi önerilmektedir.

Subklinik hipotiroidinin depresyon üzerine negatif etkisi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur ancak levotiroksin replasman tedavisinin depresyon üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.

### iii) Yaşlıda hipotiroidi ve metabolik fonksiyonlar

Yaşlı popülasyonda diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi kronik hastalıklar sık görülmektedir ve hipotiroidinin glisemik regülasyon, kan basıncı kontrolü ve lipid profili üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Metabolik sendrom tanısı alan yaşlılarda TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>5</sup> Subklinik hipertiroidinin kemik metabolizması üzerine etkileri iyi bilinmekle birlikte subklinik hipotiroidinin kırıkla ilişkisi gösterilememiştir.

## TEDAVİ

Geriatrik yaş grubunda subklinik ve aşikar hipotiroidi tedavisi, altmış beş yaş altı erişkin yaş grubuna göre birtakım farklılıklar göstermektedir. Subklinik hipotiroidi saptanan hastalarda ilk sorulan sorulardan bir tanesi ‘kimi tedavi edelim?’ sorusudur. Subklinik hipotiroidisi olan yaşlı hastalarda levotiroksin tedavisinin semptomatik yarar sağlamadığı gösterilmiştir. Avrupa Tiroid Cemiyeti(ETA)’nın subklinik hipotiroidi ile ilgili yayınlanmış son kılavuzunda geriatrik yaş grubunda tedavi kararı verirken, önceden var olan kardiyovasküler hastalık riski, TSH yüksekliğinin derecesi, komorbiditeler ve kırılabilirliğin göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Yine ETA kılavuzunda ileri yaşlı grupta (>80-85 yaş) TSH düzeyi on ve altında olan subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi verilmeden ‘bekle ve gör’ stratejisinin izlenmesi önerilmektedir.

Yaşlı hastalarda tiroid replasman tedavisi başlanırken düşük dozlarla başlanmalıdır. Doz titrasyonu TSH düzeyine göre yapılır ve hedef TSH düzeyi belirlenirken hastanın yaşı, atrial fibrilasyon, kalp yetmezliği, osteoporoz gibi komorbid durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Levotiroksinin optimal emilimi için sabah kahvaltıdan en az otuz dakika önce alınması gerekmektedir. İlaç mümkünse tek başına alınmalıdır ancak polifarmasinin yaygın olduğu geriatrik yaş grubunda bu her zaman mümkün olmayabilir. Bu durumda ilaç etkileşiminin daha fazla olduğu ilaç grupları (proton pompa inhibitörü, oral kalsiyum, demir preparatları vb) ile levotiroksin arasına en az dört saat süre konulmalıdır.

Levotiroksin replasman tedavisi başlanırken hangi dozda başlanacağı ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Bu yaklaşımlardan bir tanesi, TSH yüksekliğinin düzeyine göre karar vermek şeklindedir. TSH'nın belirgin derecede yüksek olduğu hastalarda 1.6 mcg/kg gibi tam replasman dozunda başlanırken, TSH düzeyinin  $\leq 10$  mIU/L gibi ılımlı düzeyde yüksek olduğu hastalarda 25-50 mcg/gün gibi düşük dozlarla başlanabilir. Ancak yaşlı hasta grubunda planlanan replasman dozunun tamamının ilk etapta başlanmaması, 12.5-25 mcg/gün gibi düşük dozlarla başlanıp TSH düzeyine göre yavaş doz artışları ile istenen doza çıkılması önerilmektedir. Yaşlı hastalarda T4 dönüşümünün yaşla azalması, azalmış yağsız vücut kitlesi gibi nedenlerle tirotropini normal düzeye getiren levotiroksin düzeyi beklenenden daha düşük olabilir. Diğer yandan yaşlı hastalarda azalmış absorpsiyon, eş zamanlı ilaç kullanımı ve eşlik eden komorbiditeler azalmış T4 metabolizmasının etkilerini ortadan kaldırarak genç hastalardakine yakın dozda levotiroksin replasmanını gerekli kılabilir.

Hipotiroidi tanısı ile konulan geriatric hastalarda, replasman tedavisi başlandıktan sonra 6-8 haftada bir serum TSH düzeyi kontrolü yapılarak hedef TSH düzeyine ulaşılmaya çalışılır. Yaşlı hastalarda levotiroksin replasmanının fazla olması durumunda gelişebilecek atrial fibrilasyon, osteoporoz gibi yan etkilerden kaçınmak için doz artışları 12.5-25 mcg gibi düşük düzeylerde olmalıdır. Takiplerde hastaya göre belirlenen TSH düzeyi hedeflenmeli, az veya aşırı tedaviden kaçınılmalıdır. TSH hedef aralığının geriatric yaş grubunda genç erişkinlere göre daha yüksek tutulması daha uygundur ve bu hedef 70-80 yaş üstü hastalarda 4-6 mIU/L olarak belirlenebilir.

## YAŞLIDA HİPERTİROİDİ

### TANIMI, SIKLIĞI ve ETYOLOJİ

Hipertiroidi, tiroid bezinden artmış tiroid hormonu sentezine bağlı gelişen tablodur. Tirotoksikoz ise bu tabloyu da içine almakla birlikte, hangi sebeple olursa olsun tiroid hormonlarının kanda yükseldiği durumları ifade eder.

Hipertiroidi, subklinik ve aşikar hipertiroidi olarak ikiye ayrılarak değerlendirilir. TSH düzeyi normalin altında iken sT3 ve sT4 düzeylerinin normal olması subklinik hipertiroidi; sT3 ve/veya sT4 yüksekliği aşikar hipertiroidiyi ifade eder. Subklinik hipertiroidi zamanla aşikar hipertiroidiye ilerleyebilir ve TSH düzeyi 0.1mIU/l'nin altında ise bu risk daha belirgindir.<sup>23</sup> Subklinik hipertiroidi saptandığında, özellikle de TSH 0.1 mIU/l'nin üzerinde ise, ileri değerlendirmeye geçmeden önce testleri 2-3 ay sonra tekrarlamak faydalı olabilir. Bu süre zarfında geçici nedenlere bağlı tiroid fonksiyon testlerindeki bozukluklar düzelebilir.

Aşık ve subklinik hipertiroidi sıklığı dünyanın farklı coğrafi bölgelerinde farklılıklar göstermektedir ve bu durumun temel belirleyicisi iyot yeterliliğidir. Dünyanın iyot yeterli bölgelerinde aşık hipertiroidi sıklığı %0.2 ile 1.3 arasında değişmektedir. İyot eksikliği olan ülkelerde ise yaşlı hastalardaki nodüler tiroid hastalığının fazlalığı nedeni ile hipertiroidizm daha fazla görülmektedir.<sup>24</sup> Hipertiroidi prevalansını etkileyen faktörlerden bir diğeri de yaştır. NHANES III çalışmasında 79 yaş sonrasında düşük TSH düzeyinin (<0.4 mU/L) orta yaş grubuna göre arttığı saptanmıştır.

Hipertiroidinin en sık görülen nedenleri Graves hastalığı ve toksik nodüler guatrdir. Birleşik Devletler’de genel toplumda en sık görülen neden Graves hastalığı iken, daha yaşlı popülasyonda, özellikle de iyot eksikliği olan bölgelerde, toksik nodüler guatrın daha sık neden olabileceği belirtilmektedir.

Hipertiroidi saptanan tüm hastalarda, geçmişte tiroid hastalığı olup olmadığı, geçirilmiş tiroid cerrahisi, antitiroid ilaç kullanım öyküsü, amiodaron gibi tiroid fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullanıp kullanmadığı, yakın zamanda kontrast madde maruziyeti olup olmadığı öğrenilmelidir. Tiroid muayenesi ile birlikte hastanın orbitopati bulgularının olup olmadığının değerlendirilmesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Subklinik veya aşık hipertiroidi saptandıktan sonra hem etyolojiye aydınlatmak hem de potansiyel komplikasyonları değerlendirmek için birtakım tetkikler gerekmektedir. TSH reseptör antikor(TRab) düzeyi bakmak, radyoaktif iyot tutulumunu değerlendirmek ve doppler ultrasonografi ile tiroidal kan akımını değerlendirmek bu tetkiklerin en önemlileridir. TRab pozitifliği, hipertirodili bir hastaya Graves hastalığı tanısı koydururken, Graves hastalarının küçük bir kısmında otoantikor pozitifliği saptanmayabilir. Ancak bu hastaların çok az bir kısmının gerçekten otoantikor negatif olduğu, birçoğunda testlerin metodolojik kısıtlılığı nedeni ile antikorların saptanamadığı belirtilmektedir.<sup>26</sup> Hastanın kliniği toksik adenom veya toksik multinodüler guatr ile uyumluysa <sup>123</sup>I veya <sup>99m</sup>Tc perteknetat sintigrafisi çekilmelidir. Ancak Graves hastalığında hastanın kliniği uyumlu olup, TRab pozitifliği mevcutsa ve ultrasonografik bulgular tanıyı destekliyorsa sintigrafi çekimi her zaman gerekli değildir. Hipertiroidi tanısını ve etyolojisini belirledikten sonraki aşama hastada, komplikasyon gelişip gelişmediği ve eşlik eden komorbiditeleri değerlendirmektir.

## KLİNİK

Yaşlı hastalarda hipertiroidi kliniği her zaman aşık ve beklenen semptomlarla ortaya çıkmayabilir. Bu durum geçtiğimiz yüzyılda Frank Lahey tarafından daha çok orta yaş ve yaşlı hastalarda görülen, genç yaş grubunda gördüğümüz klasik adrenerjik semptom ve bulguların

görülmediği ‘apatetik tiroidizm’ şeklinde tanımlanmıştır. Bu hastalarda küçük ve sert tiroid glandı, göreceli düşük nabız hızı, kuru ve soğuk cilt ve motor hareketlerde yavaşlama tariflenmiştir.<sup>27</sup> Yaşlılardaki apatetik hipertiroidinin patofizyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte adrenerjik tonusta azalma, otonom sinir sisteminde yaşa bağlı değişiklikler ve dokuların tiroid hormonlarının etkisine direnci gibi mekanizmalar öne sürülmektedir.

Hipertiroidinin kardiyorespiratuar fonksiyonda, egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkili olduğu hatta genç ve orta yaş grubundaki hastalarda endojen subklinik hipertiroidinin dahi kardiyak fonksiyonlar ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Ancak toplum içinde yaşayan yaşlıların subklinik tiroid disfonksiyonunun fonksiyonel kapasitelerine olan etkisini değerlendiren prospektif bir çalışmada, yaklaşık üç yıllık takip süresinin sonunda, subklinik hipertiroidinin fonksiyonel kapasitede azalma ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.

#### **i) Yaşlıda Hipertiroidi ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Hipertiroidiye bağlı en ciddi komplikasyonlar kardiyovasküler sistemde oluşturduğu taşiaritmiler, buna bağlı tromboemboli ve kalp yetmezliğidir. Hipertiroidi ve atrial fibrilasyonlu(AF) hastalarda kalp hızı artışının neden olduğu bozulmuş diastolik dolum ve kardiyak performans nedeni ile kalp yetmezliği gelişir.<sup>32</sup> Hipertiroidi, AF insidansında artışa sebep olur ve bu insidans yaşla birlikte daha da artmaktadır. Hipertiroidide atrial refrakter periodun azalmasının AF’ye neden olan temel mekanizma olduğu düşünülmektedir.

Hipertiroidisi olan AF li hastalarda, inme profilaksisinde diğer hastalarda izlenen yolun izlenmesi, riskin CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru ile derecelendirilmesi önerilmektedir. Bu skorlama sisteminde, skorun 2 ve üzerinde olması durumunda oral antikoagülan kullanımı önerilmektedir ki geriatrik hasta popülasyonunun büyük bir kısmı sadece yaş kriteri ile bu endikasyona sahip olmaktadır. Atrial fibrilasyonu olan hastalarda altta yatan tiroid hastalığının olup olmaması antikoagülan tedaviden sağlanan yararı ise değiştirmemektedir.<sup>35</sup> Hipertiroidili AF hastalarında ötiroidi sağlandıktan sonra sıklıkla AF’nin spontan konversiyonu görülür.

#### **ii) Yaşlıda Hipertiroidi ve Kognitif Fonksiyonlar**

Yaşlı bireylerin kronik hastalıklarını araştırmak için dizayn edilen, toplum temelli, prospektif kohort çalışması olan Rotterdam Çalışması’nın alt analizinde, subklinik hipertiroidinin demans riskini artırdığı saptanmıştır.<sup>36</sup> İlginç bir şekilde bilişsellik ile hipertiroidi arasındaki pozitif korelasyon aşikar hipertiroidide değil subklinik hipertiroidide gözlenmiştir ve bu durumu açıklamak üzere birtakım hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan ilki aşikar hipertiroidi hızlı bir şekilde tanınıp tedavi edilirken subklinik hipertiroidinin daha

geç fark edilip uzun süre tedavisiz kalması hipotezidir. Bir diğeri ise subklinik hipertiroidili hastaların, aslında yeterli ve uygun şekilde tedavi edilmemiş aşikar hipertiroidili hastalar olduğu, bu nedenle subklinik hipertiroidinin demans ile ilişkili çıktığı hipotezidir.<sup>37</sup> Başka bir görüş ise subklinik hipertiroidi ve düşük TSH'nın aslında yaşlanmanın bir göstergesi olduğu, demans gibi yaşlanmayla birlikte artan bir hastalıkla bu nedenle daha sık birlikte görüldüğü, aslında aralarında nedensellik ilişkisi olmadığıdır.

### iii) Yaşlıda Hipertiroidi ve Kemik Metabolizması

Aşikar ve subklinik hipertiroidide artmış kemik turnoverına bağlı olarak osteoporoz insidansında artış görülmektedir. Toksik nodüler guatra bağlı subklinik hipertiroidili postmenapozal kadın hastalarda yıllık %2 kemik kaybı olduğu ve RAI tedavisi ile TSH normal aralığa getirildiğinde bu kaybın durduğu gösterilmiştir.<sup>19</sup> 65 yaş üstü erkek hastalarda hipertiroidi artmış kalça kırığı insidansı ile birlikte.

Yaşlı hastalarda hipotiroidi tedavisi sırasında levotiroksin replasman dozuna dikkat edilmeli, ekzojen hipertiroidinin kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri akılda tutulmalıdır. TSH düzeyi 0.03 mU/l'nin altında olan ekzojen subklinik hipertiroidili hastalarda artmış kırık ve kırığa bağlı ölüm riski mevcuttur.

## TEDAVİ

Subklinik hipertiroidi saptanan ve TSH düşüklüğünün geçici nedenlerinin dışlandığı hastalarda tedavi endikasyonu olup olmadığını belirleyen faktörler yaş ve hastanın eşlik eden komorbiditeleridir. Kılavuzlar, 65 yaş üstü hastalarda TSH < 0.1mU/L altında olan subklinik hipertiroidili hastalarda tedavi önerirken, TSH 0.1-0.4 mU/L arasında olan hastalarda da yine tedavinin düşünülmesi gerektiğini belirtmektedir.

Tirotoksikoza bağlı semptomatik olan tüm hastalara, özellikle de yaşlı popülasyona, beta blokör ajan verilmesi önerilmektedir. Bu amaçla atenolol, metoprolol ve nadolol da kullanılabilirse de klinik deneyimin en çok olduğu ve en sık tercih edilen ajan propranololdür. Propranolol genellikle günde iki kez 20-40 mg dozunda başlanılır ve doz kalp hızına göre titre edilir. Bradikardisi ve II-III. derece atrioventriküler bloğu olan hastalarda beta blokör ilaçlar kontrendike olup başlamadan önce EKG görmek uygun olacaktır. Yine astımı olan hastalarda da beta blokör ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

## i) Medikal Tedavi

Antitiroid ilaçlarla medikal tedavi özellikle Graves hastalığında ilk tercihtir. Antitiroid ilaçlar, iyotun oksidasyon ve organifikasyonunu, iyodotironinlerin eşleşmesini, tiroglobulin biyosentezini ve folliküler hücre büyümesini azaltır. Metimazolden farklı olarak propiltiourasil periferik T4/T3 dönüşümünü de inhibe eder ve bu nedenle tirotoksik krizde ilk tercih ilaçtır. Ancak geriatrik yaş grubunda, tirotoksik kriz dışındaki hemen her durumda ilk seçenek ilaç metimazoldür.<sup>4</sup> Metimazolün serum yarı ömrü 6-8 saat olup etki süresi 24 saatin üzerinde olduğundan günde tek doz uygulanabilir. Bu durum özellikle geriatrik yaş grubunda tedaviye uyumu artırabilir. İlk seçenek olmasındaki bir diğer önemli neden agranülositoz ve hepatotoksisite gibi majör yan etkilerin daha az görülmesidir.

Metimazol tedavisine başlanırken başlangıç dozunun sT4 düzeyinin yüksekliğine göre belirlenmesi önerilmektedir. sT4 düzeyi normal aralığın üst sınırından 1-1.5 kat yüksekse 5-10 mg/gün, 1.5-2 kat yüksekse 10-20 mg/gün, 2-3 kat yüksekse 30-40 mg/gün dozunda başlanabilir.<sup>25</sup> Subklinik hipertiroidide 5-10 mg gibi düşük dozlar çoğu zaman yeterli olmaktadır. Hastaya ilaç başlanırken ve her vizitte olası ilaç yan etkileri konusunda bilgi verilmelidir. Antitiroid ilaçların en korkulan yan etkileri agranulositoz, toksik hepatit ve kolestatik sarılıktır. Bu yan etkilerin görülme sıklığı %1'in altındadır.<sup>42</sup> Ancak hayatı tehdit edici yan etkiler olduğundan, hastalara ateş, boğaz ağrısı, idrar renginde koyulaşma gibi şikayetleri olduğunda ilacı keserek en kısa sürede hekime başvurmaları gerektiği anlatılmalıdır. Antitiroid ilaç başlanan yaşlı hastalarda ilk haftalar hastaları daha sık kontrole çağırmak, sT3 ve sT4 düzeyini yakın takip etmek önemlidir.

Graves hastalarında antitiroid ilaç tedavisinin süresi kılavuzlarda 12-18 ay ile 24 ay arasında değişmektedir. Hastalarda genellikle ilk birkaç ayda ötiroidi sağlandığı halde tedavisinin uzun süreli verilmesinin nedeni uzun süreli tedavi ile remisyon oranlarının daha yüksek olmasıdır. Hastaların bir kısmında ise 18-24 ay gibi uzun süreli ilaç kullanımına rağmen remisyon sağlanamamaktadır. Bu grup hastalarda kalıcı tedavi seçeneklerinden olan cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisi seçenekleri gündeme gelmektedir. Ancak özellikle geriatrik yaş grubunda hastanın eşlik eden komorbiditeleri, beklenen sağkalım süresinin kısalığı gibi nedenlerle ilaç tedavisi ile uzun süre devam edilmesi gereken bir hasta alt grubu da mevcuttur. Genellikle bu grup hastalarda günlük 5-10 mg gibi düşük idame dozları ile hastalar ötiroid kalabilmektedirler. Böyle hastalarda 4-6 ayda bir tiroid fonksiyon testleri ile hastayı takip etmek uygun bir seçenek olabilir.

Yaşlı hipertiroidi hastalarında Graves hastalığından daha sık görülen toksik adenom (TA) ve toksik multinodüler guatrın daha çok tercih edilen tedavi şekli RAI ve cerrahi olsa da,

bazı hastalarda uzun süreli antitiroid ilaç tedavisi de seçilebilmektedir. TA ve TMNG'de antitiroid ilaçlarla remisyon sağlanamaması ve ilaçların olası yan etkileri, uzun yıllar kullanımlarının güvenli olmaması nedeniyle medikal tedavi ilk seçenek değildir. Ancak yaşam beklentisi kısa, RAI almak istemeyen ya da RAI sonrası güvenlik prosedürlerinin yerine getirilemeyeceği, komorbiditeleri nedeniyle uygun cerrahi adayı olmayan hastalarda medikal tedavi seçilebilir.

## **ii) Radyoaktif İyot Tedavisi**

RAI tedavisi hem Graves hastalığında hem toksik nodüler guatrda kalıcı tedavi planlanan yaşlı hastalar için iyi bir seçenektir. RAI tedavisinin kendine has birçok avantajı mevcuttur. RAI tedavisi kısa süreli hastanede kalış gerektirmesi, komplikasyonlarının nadir olması, hastanın diğer hastalıkları ile ilgili önemli bir dekompanasyona neden olmaması nedeni ile uygun yaşlı hastalarda cerrahiye tercih edilmektedir.

Yaşlı hastalarda RAI tedavisinin kontrendike olduğu durumlar aktif oftalmopati olması, bası semptomları olması, malignite şüphesi içeren tiroid nodülü varlığı, radyasyon güvenlik önlemlerine uyamayacak hasta olmasıdır. RAI tedavisi önerilirken yöntemin avantaj ve dezavantajları hastaya detaylı anlatılmalıdır. Örneğin RAI tedavisinde bazen tek bir RAI uygulaması ile beklenen hipotiroidinin sağlanamayabileceği, tedavi üzerinden altı ay geçmesine rağmen hala tirotoksik seyreden hastalarda ek doz RAI uygulamasına gerek duyulabileceği belirtilmelidir.

Yaşlı hastalarda RAI tedavisi ile ilgili birtakım ön hazırlıklar gerekmektedir. RAI sonrası ilk haftalarda gerçekleşecek olan tiroid hormonlarının kana artan geçişi hastalarda adrenerjik deşarja sebep olabilir. Bu durum yaşlı hastalarda ciddi semptomlara ve mevcut kardiyovasküler hastalıkların dekompanasyonuna sebep olabileceğinden tedavi öncesi beta blokör ve anti tiroid ilaçlarla hazırlık önerilmektedir. Hasta MMI kullanıyorsa tedaviden en az 48 saat önce, PTU kullanıyorsa en az 7 gün önce kesilmesi önerilmektedir. Yaşlı hastalarda RAI tedavisinden sonra bir süre daha antitiroid ilaçlara devam etmek, hastayı hipertiroidinin olumsuz sonuçlarından koruyacaktır. RAI tedavisinin yeterli olup olmadığını değerlendirmek için tedavinin üzerinden en az 6 ay süre geçmesi, bu sürenin sonunda hala hipertiroidisi devam eden hastaların ek RAI tedavisi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

## **iii) Cerrahi tedavi**

Cerrahi tedavi endikasyonu doğuran durumlar malignite kuşkusu içeren sitoloji sonucu, aktif orbitopati varlığı, bası semptomları yaratan guatrdir. Yaşlı hastalarda cerrahi tedavi

gerektirebilecek bir başka endikasyon amiodarona bağlı refrakter tirotoksikozdur. Burada önemli bir diğer faktör tiroid cerrahisi konusunda deneyimli cerraha ulaşabilmektir. Yılda yüzden fazla tiroidektomi operasyon gerçekleştiren deneyimli cerrahların elinde komplikasyon sıklığı yüzde birin altına düşmektedir.

Yaşlı hastaların cerrahi öncesi antitiroid ilaçlarla ötiroid hale getirilmesi cerrahi sırasında ve sonrasında gelişebilecek tiroid fırtınasını önlemek açısından önemlidir. Graves hastalarında zaman zaman cerrahi öncesi tiroidin kanlanması ve cerrahi sırasında kan kaybını azaltmak için Lugol solüsyonu uygulanabilmektedir. Nadir de olsa antitiroid ilaçlara bağlı ciddi yan etkiler nedeni ile hastanın preoperatif dönemde ötiroid hale getirilmesi mümkün olmayabilir. Bu gibi durumlarda hastaya cerrahiden 10 gün önce, günde 3 kez 5-6 damla Lugol solüsyonu başlanabilir.<sup>25</sup> Hastalar cerrahi sonrası gelişebilecek hipoparatiroidi açısından yakın takip edilmeli, serum kalsiyum düzeylerine göre kalsiyum karbonat ve kalsitriol replasmanları başlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1) Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000 Jun 12;160(11):1573-5.
- 2) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu; 2020
- 3) Tabatabaie V, Surks MI. The aging thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013 Oct;20(5):455-9.
- 4) Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985 Aug;145(8):1386-8.
- 5) Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013 Dec;2(4):215-28.
- 6) Mya MM, Aronow WS. Subclinical hypothyroidism is associated with coronary artery disease in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002 Oct;57(10):M658-9.
- 7) Du Puy RS, Poortvliet RKE, Mooijaart SP, den Elzen WPJ, Jagger C, Pearce SHS et al. Outcomes of Thyroid Dysfunction in People Aged Eighty Years and Older: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Four Prospective Studies (Towards Understanding Longitudinal International Older People Studies Consortium). *Thyroid.* 2020 Nov 2.
- 8) Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):4240-8.
- 9) Rieben C, Segna D, da Costa BR, Collet TH, Chaker L, Aubert CE et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;101(12):4945-54.
- 10) Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 Oct;21(5):377-83.
- 11) Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2019 Jan 8;19(1):12.
- 12) Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2015 May 26;313(20):2055-65.
- 13) Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP et al. TRUST Study Group. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017 Jun 29;376(26):2534-44.
- 14) Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014 Dec;24(12):1670-751.
- 15) Biondi B, Cooper DS. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2018 Jun 21;378(25):2411-19.
- 16) Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 May;14(5):301-316.

- 17) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-1421.
- 18) Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Saccà L et al. F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4701-5.
- 19) Virgini VS, Wijsman LW, Rodondi N, Bauer DC, Kearney PM, Gussekloo J et al. PROSPER Study Group. Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly. *Thyroid*. 2014 Feb;24(2):208-14.
- 20) Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, J Bax J, Blomström-Lundqvist C et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*. 2021 Feb;42(5):373-498.
- 21) Goldstein SA, Green J, Huber K, Wojdyla DM, Lopes RD, Alexander JH ET AL. Characteristics and Outcomes of Atrial Fibrillation in Patients With Thyroid Disease (from the ARISTOTLE Trial). *Am J Cardiol*. 2019 Nov 1;124(9):1406-12.
- 22) Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Dec;53(6):733-7.
- 23) Cooper DS, Samuels MH. Hyperthyroidism and Dementia. *Thyroid*. 2020 May;30(5):648-50.
- 24) Gan EH, Pearce SH. Clinical review: The thyroid in mind: cognitive function and low thyrotropin in older people. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3438-49.
- 25) Cauley JA, Cawthon PM, Peters KE, Cummings SR, Ensrud KE, Bauer DC et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Risk Factors for Hip Fracture in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *J Bone Miner Res*. 2016 Oct;31(10):1810-19.
- 26) Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015 Sep;4(3):149-63.
- 27) Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-186.
- 28) Patel, Kpal N. MD\*; Yip, Linwah MD†; Lubitz, Carrie C. MD, MPH‡; Grubbs, Elizabeth G. MD§; Miller, Barbra S. MD¶ et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults, *Annals of Surgery*: March 2020 - Volume 271 - Issue 3 - p e21-e93

# GEBELİK VE TİROİD HASTALIKLARI

Uzm. Dr. Zuhâl DAĞ

Doç. Dr. Coşkun MERİÇ

## GİRİŞ

Tiroid disfonksiyonu gebelikte maternal ve fetal olumsuz etkilere neden olabileceği için klinik önemi büyüktür, doğru tanı ve tedavisinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

## Gebelikte Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması

Gebelikte tiroid hormon düzeylerindeki fizyolojik değişiklikler nedeniyle, tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde trimester özgü referansların kullanılması önerilmektedir. Eğer bu mümkün değilse Tablo 1’de verilen trimester spesifik referans değerleri kullanılabilir.

**Tablo 1. Gebelikte trimester spesifik serum TSH referans aralıkları**

|              |              |
|--------------|--------------|
| 1. trimester | 0,1-2,5 mU/L |
| 2. trimester | 0,2-3,0 mU/L |
| 3. trimester | 0,3-3,0 mU/L |

Gebeliğin erken döneminde artan insan koryonik gonadotropinin (hCG), zayıf Tiroid stimulan hormon (TSH) reseptör agonist aktivitesiyle tiroid büyümesine az da olsa katkıda bulunur, tiroid hormon üretimi artar ve hipofize negatif geri bildirime yol açar. hCG 10-12. gebelik haftasında pik yapar, bu durum geçici yüksek serbest T4 ve düşük TSH değerlerine neden olur.

Gebelikte artan östrojene bağlı Tiroksin bağlayıcı globulinin (TBG) metabolik klerens hızı uzar, TBG düzeyi artar. Total T4 ve total T3 konsantrasyonu artar. TBG düzeyi, gebeliğin 7. haftasından 16. haftaya kadar doğrusal bir şekilde artar, bundan sonra TBG düzeyi stabilize olur ve gebeliğe spesifik üst normal sınırlar, gebelik dışı üst sınırların % 150'sinde stabilize olur.

Glomerüler filtrasyon hızında artışa bağlı idrar iyot klerensinde artış olur, tiroid hormon sentezi artışına ve maternal iyodun plasental geçişine bağlı iyot ihtiyacı artar. Gebelik boyunca plasental tip 3 deiyodinaz tiroksin klerensini hızlandırır, bu nedenle tiroksin tedavisi alan hipotiroidili kadınlarda doz ihtiyacı artar.

Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde TSH, serbest T4, serbest T4 indeksi kullanılması önerilir. Gebelikte TBG ve serbest yağ asidi konsantrasyonu artması, albumin düzeyi azalmasına bağlı serum sT4 ölçümü yanıltıcı olabilir. Bu nedenle serum TSH ölçümü daha değerlidir. Serbest T4 indeksi, yüksek serum TBG'den daha az etkilendiği için serbest T4 testine göre daha doğru kabul edilir.

Amerikan Tiroid Derneği'ne (ATA) göre, gebelerde TSH tarama yapılması önerilen risk faktörleri Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2. Gebelerde serum TSH taraması önerilen risk faktörleri (ATA 2017)**

1. Hipotiroidi veya hipertiroidi öyküsü, tiroid disfonksiyonu düşündüren semptom ve bulgular
2. Tiroid otoantikör pozitifliği veya guatr olması
3. Baş, boyun radyasyon maruziyeti öyküsü, tiroid cerrahisi öyküsü
4. >30 yaş
5. Tip 1 Diabetes Mellitus veya otoimmün hastalık olması
6. Gebelik kaybı, preterm doğum veya infertilite öyküsü
7. Multiple gebelik öyküsü (>2)
8. Ailede otoimmün tiroid hastalığı veya tiroid disfonksiyon öyküsü
9. Morbid obezite (BMI >40 kg/m<sup>2</sup>)
10. Amiodarone, lityum veya yakın zamanda uygulanan iyotlu kontrast madde
11. Orta-ciddi iyot eksikliği bölgesinde yaşamak

## **GEBELİK VE HİPOTİROİDİ**

Gebelikte aşık hipotiroidi prevalansı %0,3-0,5 iken subklinik hipotiroidi prevalansı %2-3 tür.

Gebelikte primer aşık hipotiroidizm, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüme neden olan preeklampsi, plasental abrupsiyon risk artışı gibi olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkilidir. Gebelerde hipotiroidizm yeteri kadar tedavi edilmezse, artmış fetal kayıp, preeklampsi riski ve erken doğum riskine yol açmaktadır.

Tiroid hormonu reseptörlerinin korteks gelişimi sırasında rolü olduğu için normal beyin gelişiminde tiroid hormonu önemli bir rol oynar. Erken nöral gelişim; maternal tiroid hormonunun transplasental geçişiyle sağlanır. Gebeliğin 11. Haftası itibariyle hipofizyel-portal sistem gelişmiş olup TSH ve TRH ölçülebilir durumda bulunur. Fetal tiroid iyot tutmaya başlar. Gebeliğin 18-20. haftalarında fetal tiroid bezi olgunlaşır ve tiroid hormon sekresyonu başlar.

Gebelikte hipotiroidizmin çocukların daha sonraki nörogelişimi üzerinde olumsuz etkisi olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

İyot yeterli bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni Otoimmün kronik tiroidittir (Hashimoto tiroidit). Bundan dolayı yüksek TSH değerine sahip gebelerin yaklaşık %30-60'ında tiroid otoantikörleri pozitif saptanır. Hastaların büyük kısmı asemptomatik olduğu için gebe ilk kez başvurduğunda tiroid hastalığı açısından tarama yapılmalıdır.

2011 ATA'ya göre gebelikte TSH düzeyinin üst sınırı 1. Trimesterde 2,5 mU/L iken 2. ve 3. Trimesterde 3 mU/L.

*-Aşık Hipotiroidizm:* Artmış TSH(>2,5 mU/L) düzeyine eşlik eden azalmış serbest T4 düzeyi olarak tanımlanır.

*-Subklinik Hipotiroidizm:* Serum TSH düzeyi 2,5-10 mU/L arasında olup normal sT4 düzeyi olarak tanımlanır.

*-İzole maternal hipotiroidinemi:* Serum serbest T4 seviyesinde referans aralığının yüzde 2.5 ila 5. altına düşerek normal serum TSH seviyesi olarak tanımlanır.

Subklinik hipotiroidi ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, çelişkili sonuçlar vermiştir. Gebelikte subklinik hipotiroidizm ve izole hipotiroidineminin taranıp taranmayacağı veya tedavi edilip edilmeyeceği oldukça tartışmalı bir konudur.

### **Gebelikte Hipotiroidi Tedavisi**

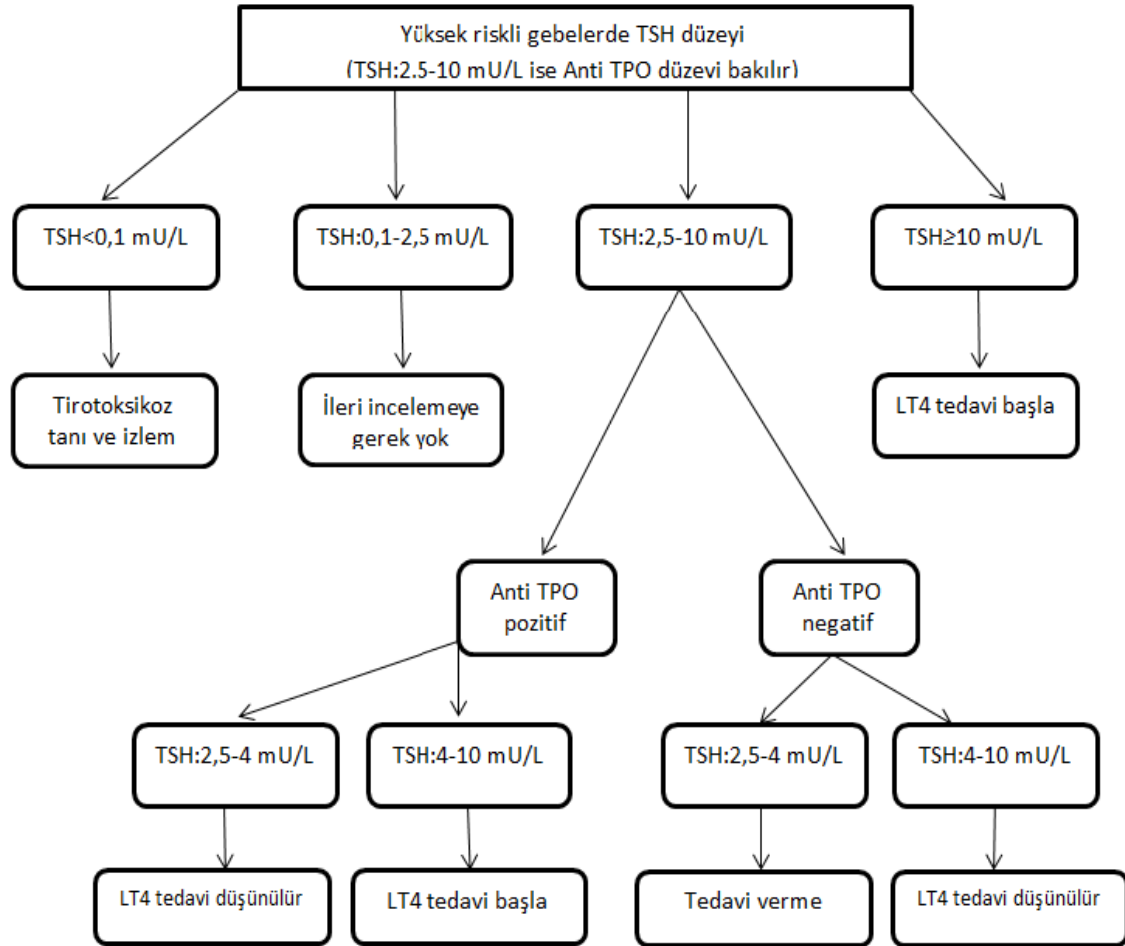
Aşık hipotiroidizmi olan gebeler, olumsuz obstetrik sonuçları ve olumsuz çocuk nörogelişimsel sonuçları önlemek için en erken şekilde Levotiroksin (LT4) ile tedavi edilmelidir. Gebelikte T3 plasentayı geçmez, bu nedenle tedavide T3, T3/T4 kombinasyon tedavisi yerine LT4 monoterapisi tercih edilir. T3 tedavisiyle maternal tiroid fonksiyonu normal olabilir ancak plasentayı geçmediği için fetüste yetersiz tiroid hormonu bulunmasına neden olabilir. Serum TSH düzeyi 10 mU/L üzerinde olan hastalar, aşık hipotiroidi olarak kabul edilip tedavi başlanmalıdır.

İzole hipotiroidinemde, klinik çalışmalarda tedavinin klinik yararı olduğuna dair kanıt olmadığı için rutin LT4 replasmanı önerilmemektedir. Ancak bu hastalara 100-150 µg/gün iyot desteği verilmelidir.

Maternal subklinik hipotiroidinin de LT4 ile tedavisi tartışmalıdır. Bununla birlikte, literatürde maternal tiroid hipofonksiyonu ile olumsuz gebelik ve çocuk nörogelişimsel sonuçları arasındaki ilişkiye dair artan kanıtlar vardır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, LT4 tedavisinin anti-TPO pozitif subklinik hipotiroidide olumsuz obstetrik

sonuçları azalttığı gösterilmiştir. Bu hastalarda LT4 tedavi önerilir. Ancak antikor negatif subklinik hipotiroidide obstetrik risk artışına dair veriler net olmadığı için tedavi konusu tartışmalıdır.

**Tablo 3. Gebelikte Hipotiroidizm Tarama ve Tedavi Algoritması**



ATA 2017'ye göre, TSH > 2.5 mIU/L olan gebelerin TPO antikor varlığı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. TPO antikoru pozitifse TSH :4-10 mIU/L ise maternal subklinik hipotiroidizm tedavisi önerilir. TPO antikoru negatifse TSH: 4-10 mIU/L ve TPO antikoru pozitifse TSH :2,5-4 mIU / L ise tedavi düşünülür. TPO antikoru negatifse TSH : 2,5-4 mIU/L ise tedavi önerilmez.

Gebelik planlayan hipotiroidisi olan kadın hastalarda LT4 tedavisi ile hedef serum TSH < 2,5 mU/L (10). Gebelik öncesi LT4 kullanan kadınların artan TBG'ye bağlı olarak gebelikte doz ihtiyacı %20-30 oranında artacaktır. TBG'deki artış sonucu, tiroid hormonunun TBG'ye bağlanması artar ve buna bağlı serbest tiroid hormon düzeyleri düşer, hipofiz bezine negatif geri bildirim sonucu serum TSH düzeyinde bir artışa neden olur. Hipotiroidizmi olan

gebeler, tiroid hormon yapımını yeteri kadar artıramayabilir ve bu nedenle gebelikte LT4 doz ihtiyacı daha da artabilir.

LT4 tedavisi takibinde gebelik boyunca ötiroidizm sağlamak için, serum TSH seviyeleri gebeliğin 24. haftasına kadar her 4 haftada bir ve ardından doz ihtiyacı değişmiyorsa gebeliğin yaklaşık 30. haftasında en az bir kez takip edilmelidir. Gebelik sırasında LT4 dozlarında artış yapılan kadınlar, doğumdan sonra gebelik öncesi dozlarına düşebilirler, doğumdan 6 hafta sonra tekrar TSH kontrolü yapılmalı ve tedavi dozu yeniden ayarlanmalıdır. Gebelikte hipotiroidi tedavisinde hedef TSH'nın trimester spesifik değerlere uygun ayarlanması önerilir.

Gebelik öncesi dönemde, anti-TPO pozitif ötiroid kadın hastada gebelik süresince TSH yükselmesi riski %20 olduğu için gebeliğin özellikle ilk 24 haftası boyunca 4 ila 6 haftada bir tiroid fonksiyonlarının takibi önerilir.

### **Gebelik ve Laktasyonda İyot Desteği**

Gebe veya laktasyonda olan kadınlarda günlük iyot alımı 250 µg/gün olmalıdır.

### **GEBELİKTE TİROTOKSİKOZ**

Gebelikte tirotoksikozun en sık nedenleri, Gestasyonel Geçici Tirotoksikoz (GGT) ve Graves hastalığıdır. Hipertiroidinin en sık görülen nedeni, %0,2 prevalans oranıyla Graves hastalığıdır. İlk trimesterde görülen hipertiroidinin en sık nedeni Gestasyonel geçici tirotoksikozdur, gebeliklerin %2-11'inde ortaya çıkar. Tedavileri farklı olduğu için bu durumları birbirinden ayırmak gerekir.

Gebelikte daha az sıklıkta görülen otoimmün olmayan hipertiroidi nedenleri; Toksik adenom ve Toksik multinodüler guatr'dır. İltihaplı tiroid bezinden önceden oluşturulmuş olan tiroid hormonu salınım artışından kaynaklanan Ağrısız tiroidit ve Subakut tiroidit, gebelikte tirotoksikozun daha nadir nedenlerini oluşturur.

### **Gestasyonel Geçici Tirotoksikoz**

GGT, erken gebelik döneminde görülür, baskılanmış TSH ve yüksek T4 düzeyleri vardır, sıklıkla asemptomatik seyreder. Birinci trimester sonunda hCG düzeyi pik yapar, artan hCG TSH reseptörünü uyarır ve tiroid hormon üretimi artar. Yüksek hCG seviyeleri sıklıkla bulantı, kusma ve hiperemesis gravidarum ile de ilişkili olduğu düşünülürse, bulantı, kusmayla birlikte hipertiroidi semptom ve bulgular görülebilir. Fizyolojik geçici bir durumdur, anti tiroid ilaçlarla tedavi endikasyonu yoktur, olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili değildir. hCG'ye bağlı diğer tirotoksikoz nedenleri; çoğul gebelik, mol hidatiform ve koryokarsinomdur.

Gebeliğin birinci trimesterında artan hCG nin TSH reseptörünü uyarıcı etkisine fizyolojik cevap olarak TSH düzeyi düşer. Pik hCG düzeyi, 7-11. gebelik haftasında olduğu için TSH baskılanması da bu dönemde belirgindir. Baskılı TSH değeri, sT4 ile birlikte değerlendirilmelidir. Aşık hipertiroidizmin biyokimyasal tanısı, baskılı TSH ve yüksek total T4 veya serbest T4 değerleriyle doğrulanır. hCG düzeyi 11. Haftadan sonra düşmeye başlar.

GGT'de bulantı, kusma, kilo kaybı, dehidratasyon, elektrolit bozukluğu için gerekli tedavi desteği sağlanmalı, gerekirse hospitalize edilerek yakın takip edilmelidir. Şiddetli tirotoksik semptomlar varsa en düşük etkili dozda labetolol gibi gebelikte güvenli olan beta bloker belirli süreyle verilebilir.

### **Graves Hastalığı**

Gebelikte terleme, çarpıntı, sinirlilik veya sıcak intoleransı gibi tipik hipertiroidizm semptomları, normal gebelik seyrinde de ortaya çıkabileceği için karıştırılabilir. Gebelerde Graves hastalığına bağlı kilo kaybı, difüz guatr, orbitopati görülebilir. Hipertiroidi için şüpheli semptom ve bulgular varlığında mutlaka tarama yapılmalıdır.

Aşık hipertiroidizmde, serum TSH baskılı, T3 ve / veya T4 seviyeleri, yükselir. TRAb düzeyi de yükselir. TRAb, TSH reseptörünü uyarabilir veya bloke edebilir. Tiroid uyarıcı immünglobulin (TSI), TSH reseptörüne TRAb bağlanması ile indüklenen siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerini ölçer, biyoassay kullanılarak ölçülür (17). TRAb fonksiyonel aktivitesi ölçüldüğünden, düzeyi hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak değerlendirilebilir. TSI seviyeleri, tirotoksikoz etiolojisinde doğru tanı koymayı sağlar. TSI testi bakılamıyorsa, Graves hastalığı tanısında ve fetal tiroid disfonksiyon riski belirlemede Trab testi, tiroid hormon düzeyleri, klinik bulgular beraber değerlendirilmelidir.

Gebelikte Graves ve Gestasyonel geçici tirotoksikoz ayırıcı tanısı önemlidir. Her iki durumda da çarpıntı, sıcak intoleransı, terleme, sinirlilik, nefes darlığı gibi hipertiroidizme ait klinik semptom ve bulgular görülebilir. Tiroid sintigrafi ve uptake, gebelikte kontrendikedir. Anamnez ve fizik muayene ayırıcı tanıda yol göstericidir. Serum hCG düzeyinin bu iki durumu ayırmada klinik yararı yoktur.

**Tablo 4. Graves hastalığı düşündüren klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri**

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| -Orbitopati, dermatopati gibi tipik klinik bulgular |
| -Gebelik öncesi tiroid hastalığı öyküsü olması      |
| -TSH reseptör antikör (Trab) varlığı                |
| -Diğer otoimmün tiroid antikörlerinin varlığı       |
| -T3/T4 oranının daha yüksek olması                  |
| -Tiroid Doppler USG’de kanlanma artışı varlığı      |
| -Tiroid USG’de parankimal heterojenite              |

### **Gebelikte Graves Hastalığı Tedavisi**

Gebelikte Graves hipertiroidizm derecesine göre tedavi yaklaşımı değişmektedir. Subklinik hipertiroidizmde tedavisiz izlem önerilmektedir. Orta ve şiddetli hipertiroidizm, prematürite, düşük doğum ağırlıklı bebek, gestasyonel hipertansiyon, ölü doğum, intrauterin büyüme geriliği, tiroid fırtınası gibi maternal ve fetal komplikasyonlarla ilişkili olduğu için mutlaka tedavi edilmelidir.

Gebelerde aşikar hipertiroidizm durumunda anti tiroid ilaçlarla tedavi başlanmalıdır. Metimazol (MMI) ve propylthiouracil (PTU) transplental geçişi benzerdir ve ikisi de yan etkilere sahiptir. Karaciğer enzim yüksekliğine yol açabilirler. MMI, kolestaza bağlı hepatotoksisteye neden olurken, PTU daha çok hepatoselüler hasara neden olur. PTU şiddetli hepatotoksik komplikasyon riski yüksektir. Bu nedenle gebelik dışında hipertiroidi tedavisinde MMI tercih edilmektedir.

Son klinik çalışmalara göre, düşük risk de olsa her iki ilacın konjenital malformasyon riskini artırdığı gösterilmiştir. MMI bağlı teratojenite riski (aplazia kutis, koanal ve özefagus atrezi) nedeniyle organogenezin olduğu gebeliğin ilk trimesterında anti tiroid tedavi olarak PTU önerilmektedir. İkinci ve üçüncü trimesterde MMI ile değiştirilir. Ancak PTU’ya bağlı nadir yan etki görülmesi, ilaç değişikliğiyle beraber doz ayarlamasının güçlüğü gibi nedenlerle ilaç değiştirme konusu da tartışmalıdır. Alternatif olarak PTU ile tedaviye devam edilebilir. Eğer PTU yerine MMI ile devam edilecekse, 20/1 oranında doz ayarlama yapılır. (örnek olarak günde 100 mg PTU, 5 mg MMI ile eşdeğer dozdadır.) Şiddetli hipertiroidi semptomlarını kontrol etmek için beta bloker birkaç hafta süreyle ve düşük dozda kullanılabilir.

Kalıcı tedavi yöntemlerine bakılacak olursa, Radyoaktif iyot tedavisi (RAI) gebelikte mutlak kontrendikedir. Gebelik öncesi RAI ile ablasyon yapılırsa en erken 6 ay sonra gebeliğe izin verilmelidir. Bu süreçte ötiroid durumu sağlamak hedeflenmelidir. Gebelerde Graves tedavisinde, medikal tedavi yetersiz veya anti tiroid ilaç tolere edilemiyorsa tiroidektomi

düşünülebilir. Cerrahi tedavi en güvenli ikinci trimester sonunda yapılabilir. İlk trimesterde anesteziye bağlı artmış teratojenite riski, üçüncü trimesterde da erken doğum riski arttığı için cerrahi tedaviden kaçınmak gerekir.

İlk trimesterde Graves hastalığı alevlenebilir, diğer trimesterlerde aktivite azalmasına bağlı anti tiroid doz ihtiyacı azalabilir. Ancak TRAB düzeyi yüksek olan hastalar gebelik boyunca tedaviye devam edilmelidir. Erken gebelikte fetüs, tiroid hormon ihtiyacını maternal T4'ün transplasental geçişiyle sağlar. Maternal anti tiroid ilaçlar plasentayı geçerek fonksiyonel hale gelen fetal tiroid bezini etkileyebilir, fetal hipotiroidi ve fetal guatr riskine neden olabilir. Bu nedenle gebelerde aşırı tedaviden kaçınmak için, sT4 düzeyi normalin 1/3 üst kısmında veya hemen üzerinde, TSH referans aralığının alt ucunda olacak şekilde anti tiroid ilaç dozu ayarlanmalıdır. Serum sT4 düzeyi gebelik süresince 4-6 hafta arayla takip edilmelidir. Anti tiroid ilaçlar, levotiroksinden daha fazla plasental geçişe uğradığı için, gebelikte 'bloke et ve değiştir' rejimi önerilmemektedir.

TRAB transplasental geçişle gebeliğin ikinci yarısında fetal hipertiroidi ve fetal guatra neden olabilir. Daha önce aktif tedavi görmüş Graves hastaları veya gebelik öncesi dönemde ablatif tedavi (RAI veya cerrahi) yapılmış gebelerde, erken gebelikte TRAB düzeyi bakılması önerilmektedir. TRAB 2,5-3 kat yükseklik varsa, 18.-22. gebelik haftasında tekrar değerlendirilmelidir (21). TRAB yüksekliği devam ediyorsa, fetal ve neonatal tiroid disfonksiyon takibi yapmak gerekir, fetal ve neonatal hipertiroidi riski artmıştır. Fetal ultrason ile fetal guatr ve hipertiroidi açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir.

Graves hastalığı ile takip edilen üreme çağındaki tüm kadınlarda, hipertiroidizm kontrol altına alınana kadar gebeliğin ertelenmesi önerilmelidir. Medikal tedavi alanlarda, MMI teratojenik risklerinden kaçınmak için gebe kalmaya çalışırken PTU tercih edilir. Ötiroidizm sağlamak için düşük doz anti tiroid (MMI<5-10 mg, PTU<100-200 mg) gereksinimi olan kadınlar, en az 6 ay tedavi almışsa, TRAB düzeyi düşükse, gebelik tanısı konulduğu anda hipertiroidinin tekrar etmeyeceği düşünülerek anti tiroid ilaçlar kesilebilir. 1-2 haftada bir maternal tiroid fonksiyonları takip edilebilir. Klinik ve biyokimyasal ötiroidizm sağlanıyorsa 2-4 haftada bir takibe devam edilmesi önerilir. Birçok hastada Graves hastalığının gebelikte remisyona girdiği gözlenmektedir.

Gebelik sırasında anti tiroid ilaç kullanmak istemeyen kadınlar, gebelik öncesi RAI veya cerrahi ile kalıcı tedavi planlanabilir. RAI tedaviyle Graves orbitopati kötüleşme riski ve radyasyonun olası yan etkileri hakkında hastaya bilgi verilmelidir. Hem RAI hem cerrahi tedavi sonrası TRAB düzeyi yıllarca yüksek kalabilir. RAI yan etkilerinden kaçınmak ve levotiroksin tedavisiyle ötiroidizm sağlanması için gebelik planı, en az 6 ay sonrasına ertelenmelidir.

Laktasyonda hipertiroidi tedavisinde ılımlı dozda anti tiroid ilaç (PTU<150-300 mg/gün, MMI<15-30 mg/gün) güvenle kullanılabilir. İkisi de az miktarda süte geçer. Emziren annelerde anti tiroid ilaç olarak MMI tercih edilir, gün içinde bölünmüş dozda ve her emzirme süreci sonrası önerilmektedir.

### **Gebelikte Tiroid Nodülleri ve Tiroid Kanseri**

Genç kadınlarda en sık görülen tiroid kanseri Papiller tiroid kanseridir (PTK). İlk tanı çoğunlukla postpartum dönemde konulmaktadır. Tiroid kanser takip ve tedavi planı yapılırken anne ve fetus sağlığını riske atmayacak şekilde süreci yönetmek gerekir.

Gebeliğe bağlı hormonal değişiklikler tiroid bezinde ve nodüllerde boyut artışına neden olur. Tiroid nodüllerin takibi, gebelik dışı süreçle aynı şekilde yapılır. Sonografik riski yüksek nodüllerden İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmalıdır. Erken gebelik döneminde İİAB ile PTK tanısı konulmuşsa, tiroid bezi içinde sınırlı hastalık varsa her trimesterde sonografik izlem önerilmektedir. İzlem sırasında belirgin büyüme (%50 den fazla hacim artışı veya en az iki çapta %20 den fazla artış) ve lenf nodu metastazı varsa cerrahi tedavi önerilir. Bu özellikler yoksa postpartum dönemde cerrahi tedavi planlanır. Bu grup hastalarda TSH baskılı tutacak düzeyde LT4 replasmanı başlanabilir. Lenf nodu metastazı, tiroid dışına yayılım olan kanser varsa, ikinci trimesterde cerrahi tedavi önerilir.

### **KAYNAKLAR**

1. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(2):276-287.
2. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1982;101(4):531-537.
3. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, et al. Free T4 immuno-assays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):260.e1-260.e6.
4. Hanni Ke, Jingmei Hu, Lijuan Zhao, Lingling Ding, Xue Jiao, Yingying Qin. 2020. Impact of Thyroid Autoimmunity on Ovarian Reserve, Pregnancy Outcomes, and Offspring Health in Euthyroid Women Following In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Thyroid* 30:4, 588-597.
5. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1988;72(1):108
6. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy out-comes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2725-2733.
7. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med.* 1994;331(16):1072-1078.
8. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341(8):549-555.
9. Lai Yuk Yuen, Michael Ho Ming Chan, Daljit Singh Sahota, Lydia Choi Wan Lit, Chung Shun Ho, Ronald Ching Wan Ma, Wing Hung Tam. 2020. Development of Gestational Age-Specific Thyroid Function Test Reference Intervals in Four Analytic Platforms Through Multilevel Modeling. *Thyroid* 30:4, 598-608.
10. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and manage-ment of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389.
11. Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth, Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, et al. Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2019;322(7):632-641.

12. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001;344(23):1743-1749.
13. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):238-249.
14. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18(3):404-433.
15. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(3):648-652.
16. Kinomoto-Kondo S, Umehara N, Sato S, et al. The effects of gestational transient thyrotoxicosis on the perinatal outcomes: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(1):87-93.
17. Kahaly GJ, Diana T, Olivo PD. TSH receptor antibodies: relevance & utility. *Endocr Pract.* 2020;26(1):97-106.
18. Yoshihara A, Noh JY, Mukasa K, et al. Serum human chorionic gonadotropin levels and thyroid hormone levels in gestational transient thyrotoxicosis: Is the serum hCG level useful for differentiating between active Graves' disease and GTT? *Endocr J.* 2015;62(6):557-560.
19. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol.* 1994;84(6):946-949.
20. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4373-4381.
21. van Dijk MM, Smits IH, Fliers E, Bisschop PH. Maternal thyrotropin receptor antibody concentration and the risk of fetal and neonatal thyrotoxicosis: a systematic review. *Thyroid.* 2018;28(2):257-264.
22. American Thyroid Association Taskforce on Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine <sup>131</sup>I: practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2011;21(4):335-346.

## **TİROİD KANSERLERİ**

Uzm. Dr. Bora TOROS

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

Tiroid kanserleri endokrin maligniteler içerisinde en sık görüldür. Tüm maligniteler içerisinde %1 gibi düşük kısmını oluşturur. İnsidansı yıllar geçtikçe artmaktadır. Hastaların %90-95'inde tiroid kanseri tanısı tiroid nodülü veya nadiren boyunda palpe edilebilen lenf nodülü şeklinde tespit edilir. Büyük çoğunluğu tiroid ince iğne aspirasyonu biyopsisi sonrası tanı alır. Benign sebepleri ile opere edilen hastaların %6-21'inde insidental olarak tiroid kanseri saptanmaktadır.

Bilinen en önemli risk faktörleri aile öyküsü ve iyonize radyasyon öyküsüdür. 20 yaş altında baş-boyun bölgesine yönelik radyoterapi tedavisi tiroid kanser riskini artırmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Yaşla birlikte prevalansı artmaktadır ve 65 yaş üstünde insidansı daha belirgin olarak artmaktadır. Obezite ve diyabet tiroid kanserleri için diğer risk faktörleridir. İyot eksikliği folliküler tiroid kanser olasılığını artırmaktadır.

Ultrasonografi, BT, MRG, PET-BT gibi tanısal tetkiklerin yaygın olarak kullanılması artan tiroid kanser insidansını açıklayan diğer teorilerdendir. Tiroid cerrahisinin son dönemlerde artışı ve patoloji preparatlarının daha detaylı incelenmesi insidental tiroid kanseri sıklığını arttırmıştır.

Diferansiye tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin %95'ini oluşturur. Follikül epitel hücrelerinden köken alırlar. Papiller tiroid karsinomu, folliküler karsinom ve hürthle hücreli karsinom iyi diferansiye grupta yer alır.

Papiller tiroid kanseri tüm tiroid kanserlerinin %85'ini oluşturarak en sık görüldür ve en iyi prognozlu olanıdır. Tüm tiroid kanserlerinin %10'unu folliküler kanser, %3'ünü Hurthle hücreli kanser oluşturur. Parafoliküler C hücrelerinden köken alan medüller tiroid kanseri tiroid kanserlerinin % 5'inden azını, nadir görülen ve mortalitesi yüksek olan anaplastik tiroid kanseri tiroid kanser olgularının %1'inden az kısmını oluşturur.

### **PAPİLLER TİROİD KANSERİ**

Papiller tiroid karsinomu tüm tiroid kanserlerinin %85'ini oluşturur. Son 30 yılda tüm tiroid kanseri insidansı yaklaşık 2.4 kat artmıştır. Bu artışın hemen tamamının papiller tiroid kanseri artışına bağlı olarak kabul edilmektedir. Papiller tiroid kanserindeki bu artışa rağmen

bu yıllar boyunca mortalite artmamıştır. Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla görülmesine rağmen erkeklerde 2 kat artmış ölüm riski vardır. Mortalite 40 yaş altında düşük iken, 40 yaş sonrasında artmaktadır.

Ailede tiroid kanseri öyküsü, çocukluk ve adolesan dönemde iyonize radyasyona maruz kalmak en önemli risk faktörleridir. Familial Adenomatöz Polipozis, Gardner Sendromu, Cowden hastalığı, Carney Kompleksi, Werner Sendromu ve Papiller Renal Neoplazi gibi ailesel sendromlarda familial non-medüller tiroid kanseri görülebilmektedir. Bu sendromlarda en sık görülen tiroid malignitesi papiller tiroid karsinomudur.

Hücre sinyal yollarında gelişen genetik ve epigenetik değişiklikler diferansiye tiroid kanserlerine zemin oluşturmaktadır. BRAF-V600E onkogen mutasyonu papiller tiroid kanserinde bildirilen en sık mutasyondur. Tall cell varyant papiller tiroid kanserinde daha sık BRAF-V600E mutasyonu görülmektedir. TERT promoter mutasyonu papiller, folliküler ve anaplastik tiroid kanserinde görülebilir. Anaplastik tiroid kanserinde TERT promoter mutasyonu daha sık görülür. TERT promoter mutasyonu ve BRAF-V600E mutasyonu birlikteliği sinerjik etki ile daha agresif papiller tiroid kanseri gelişimine ve progresyonuna neden olmaktadır.

Papiller tiroid karsinomu makroskopik olarak tiroid bezinin herhangi bir yerinde görülebilir. İntratiroidal lenfatikleri invaze ederek multifokal olabilir ve lenf nodlarına metastaz yapabilir. Mikroskopik olarak değerlendirmede papiller yapılar oluşturan oval nükleuslara sahip tek ya da çok sıralı hücrelerle döşelidir. Nükleer membran düzensizliğine bağlı nükleuslardaki şekil bozukluğu en önemli histolojik bulgusudur. İmmünohistokimyasal olarak tiroglobulin, TTF-1 ve PAX8 pozitif saptanır. Diğer benzer lezyonlardan ayırt etmek için sitokeratin-19, HMBE-1, Galektin-3 pozitifliği kullanılır ve immünohistokimyasal olarak destekleyicidir.

Papiller tiroid kanserinin tanımlanmış birçok varyantı vardır (Tablo 1). Papiller mikrokarsinom 1 cm veya daha küçük çapta tümörlerdir. Enkapsüle folliküler varyantta lokal ve uzak metastaz az görülür, bu tümörde RAS ve BRAF mutasyonu sıklıkla görülür. Tall cell, hobnail, kolumnar hücreli varyant daha agresif alt tiplerdir ve risk sınıflamasını değiştirmektedir. Agresif alt tiplerde lokal ve uzak metastaz daha sık görülür. Agresif alt tiplerde BRAF mutasyonu siktir, tall cell varyantta %80, kolumnar hücreli varyantta %33 oranında görülür. Tall cell varyant ileri yaşlarda görülür. Diffüz sklerozan ve solid varyant papiller tiroid kanseri, çocuk ve genç erişkinlerde sık görülür. Diffüz sklerozan ve solid varyantlarda tanı anında lokal ve uzak metastaz sık görülür. Solid varyant radyasyon ile ilişkilidir ve RET-PTK rearanjmanı sıklıkla görülür. Diffüz sklerozan varyantta BRAF mutasyonu sık görülür.

Kribriform morular varyant, familyal adenomatoz polipozis ve Gardner Sendromunda görülebilir. Hastaların çoğunluğu kadındır ve BRAF mutasyonu görülmez.

**Tablo 1. Papiller Tiroid Karsinomu Varyantları**

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| Papiller mikrokarsinoma                                                |
| Enkapsüle varyant                                                      |
| Foliküler varyant                                                      |
| Diffüz sklerozan varyant                                               |
| Tall cell varyant                                                      |
| Kolumnar hücreli varyant                                               |
| Kribirform morular varyant                                             |
| Hobnail varyant                                                        |
| Fibromatozis/fasitis benzeri stroma gösteren papiller tiroid karsinomu |
| Solid/trabeküler varyant                                               |
| Onkositik varyant                                                      |
| İğsi hücreli varyant                                                   |
| Şeffaf hücreli varyant                                                 |
| Warthin benzeri varyant                                                |

## **FOLLİKÜLER TİROİD KANSERİ**

Foliküler tiroid kanseri papiller tiroid kanseri gibi iyi diferansiye tiroid kanseri grubundadır. Tüm tirod kanserlerinin %10'unu oluşturur. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. İnsidansı 40-50 yaş aralığında artmıştır.

İyot eksikliği olan bölgelerde folliküler tiroid kanseri sıklığı artmıştır. Cowden sendromu, Gardner Sendromu ve Carney Kompleksi foliküler tiroid kanseri görülen sendromlardır.

Genetik ve epigenetik değişiklikler folliküler tiroid kanseri patogeneğinde rol almaktadır. RAS onkogen mutasyonu PI3K-AKT yolağı üzerinden, PAX8-PPAR $\gamma$  füzyon geni şimerik transkripsiyon faktörlerinin aşırı ekspresyonu ile folliküler tiroid kanserine neden olur. Folliküler tiroid kanserinde en sık görülen mutasyon RAS onkogen mutasyonudur. TERT promotor mutasyonları folliküler tiroid kanserinde %18 oranında görülür. Papiller tiroid kanserinde olduğu gibi TERT mutasyonu kötü prognosisla ilişkilidir.

Foliküler tiroid kanseri kapsül ve/veya damar invazyonu ile benign folliküler lezyonlardan ayrılır. Folliküler hücrelerden köken alır ve papiller tiroid kanserinin nükleer özelliklerini taşımaz. Hematojen olarak kemik, akciğer, beyin ve karaciğer metastazı yapar.

## **DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE TEDAVİ VE TAKİP**

### **Cerrahi Tedavi**

#### **Preoperatif Değerlendirme**

Diferansiye tiroid kanserlerinin ilk tedavi basamağı cerrahi tedavidir. Preoperatif dönemde tüm hastalar metastatik servikal lenf nodlarını araştırmaya yönelik boyun ultrasonografisi ile değerlendirilmelidir. Cerrahi şeklini değiştireceği için şüpheli lenf nodlarında ince iğne aspirasyon biyopsisi ve/veya tiroglobulin yıkama yapılarak metastaz varlığı araştırılmalıdır. Preoperatif dönemde serum tiroglobulin rutin olarak bakılması önerilmez. Lokal yayılım, bası bulguları ya da mediastinal uzanım şüphesinde sınırların ve komşuluğun değerlendirilmesi amacı ile bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme gerekebilir. PET-BT preoperatif değerlendirmede rutin olarak önerilmez.

### **Cerrahi Türü**

#### **Total Tiroidektomi**

Tümör boyutu >4 cm veya ekstratiroidal yayılım veya lenf nodu metastazı veya uzak organ metastazı olanlarda total tiroidektomi ile birlikte santral lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.

Tümör boyutu 1 cm ile 4 cm arasında olan diferansiye tiroid kanserinde ekstratiroidal yayılım ve klinik olarak saptanan lenf nodu metastazı yoksa total tiroidektomi yapılmalıdır.

#### **Lobektomi**

Tümörü boyutu <1 cm olan hastalarda ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı yoksa lobektomi yeterlidir. Ailede tiroid kanseri öyküsü veya baş boyun bölgesine radyoterapi öyküsü varsa total tiroidektomi yapılmalıdır.

#### **Tamamlayıcı Tiroidektomi**

Lobektomi yapılan ve ilk cerrahiden önce tanı konulsa idi bilateral tiroidektomi önerilecek olan hastalara tamamlayıcı tiroidektomi önerilmelidir. Klinik olarak lenf nodu metastazı saptanan hastalarda terapötik santral lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.

#### **Lenf Nodu Diseksiyonu**

Klinik olarak preoperatif gösterilebilir metastatik lenf nodu olmayan ve ekstratiroidal yayılımı olan veya 4 cm'den büyük tümörlerde, klinik olarak lateral lenf nodu tutulumu

olanlarda veya uzak organ metastazı olanlarda santral bölgede lenf nodu izlenmemiş olsa da profilaktik santral (seviye 6) lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.

Santral veya lateral kompartmanlarda preoperatif kanıtlanmış metastatik lenf nodu varlığında ve/veya intraoperatif şüphelenildiğinde, ilgili kompartman veya kompartmanlara yönelik terapötik kompartman diseksiyonu yapılmalıdır.

### Cerrahi Sonrası Evreleme ve Risk Sınıflaması

Diferansiye tiroid kanseri tanısı alan tüm hastalarda cerrahi sonrası evreleme ve risk sınıflaması yapılmalıdır. AJCC/TNM evreleme sistemi mortalite riskini gösterir (Tablo 2 ve Tablo 3). Diferansiye tiroid kanseri nüks veya rekürens riskini belirlemede 2015 ATA tarafından önerilen risk sınıflaması kullanılır (Tablo 4).

**Tablo 2. Diferansiye Tiroid Kanser AJCC-8/TNM Sınıflaması-2017**

|                                  |                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primer Tümör (T)</b>          |                                                                                                                                                                                           |
| T0                               | Primer tümör bulgusu yok                                                                                                                                                                  |
| T1a                              | Tümör en büyük çapı $\leq 1$ cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)                                                                                                             |
| T1b                              | Tümör $> 1$ cm $\leq 2$ cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)                                                                                                                  |
| T2                               | Tümör $> 2$ cm $\leq 4$ cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)                                                                                                                  |
| T3a                              | Tümör $> 4$ cm ve tiroide sınırlı                                                                                                                                                         |
| T3b                              | Herhangi bir çapta tümör ve sadece strep kaslara invazyon gösteren makroskopik ekstratiroidal yayılım                                                                                     |
| T4a                              | Herhangi bir çapta tümör ve tiroid kapsül dışında, subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea, özefagus veya rekürren larengeal sinire invazyon gösteren makroskopik ekstratiroidal yayılım |
| T4b                              | Herhangi bir çapta tümör ve paravertebral fasia invazyonu gösteren veya karotid arterin veya mediastinel damarların etrafını saran makroskopik ekstratiroidal yayılım                     |
| <b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b> |                                                                                                                                                                                           |
| Nx                               | Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş                                                                                                                                                  |
| N0a                              | Sitoloji ve histolojik olarak benign olduğu doğrulanmış 1 veya daha çok lenf nodu                                                                                                         |
| N0b                              | Lokorejyonel lenf nodu metastazına dair radyoloji veya klinik kanıt yok                                                                                                                   |
| N1a                              | Seviye 6 ve 7 metastazı. Unilateral veya bilateral olabilir.                                                                                                                              |
| N1b                              | Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (seviye 1,2,3,4 veya 5) veya retrofarengeal lenf nodu metastazı                                                                         |
| <b>Uzak Metastaz (M)</b>         |                                                                                                                                                                                           |
| M0                               | Uzak metastaz yok                                                                                                                                                                         |
| M1                               | Uzak metastaz var                                                                                                                                                                         |

**Tablo 3. Diferansiye Tiroid Kanseri Evreleme**

|          |         |                                              |
|----------|---------|----------------------------------------------|
| Yaş <55  | Evre 1  | Herhangi T, Herhangi N ve M0                 |
|          | Evre 2  | Herhangi T, Herhangi N ve M1                 |
| Yaş ≥ 55 | Evre 1  | T1 ya da T2 N0 ya da Nx ve M0                |
|          | Evre 2  | T1 ya da T2 N1 ve M0<br>T3, herhangi N ve M0 |
|          | Evre 3  | T4a, herhangi N ve M0                        |
|          | Evre 4A | T4b, herhangi N ve M0                        |
|          | Evre 4B | Herhangi T, herhangi N ve M1                 |

**Tablo 4. ATA Risk Sınıflaması**

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ATA düşük risk</b>  | <p>Papiller tiroid kanseri (aşağıdakilerin tümü ile birlikte)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal veya uzak metastaz olmayan</li> <li>• Makroskobik tümörün tamamı çıkarılan</li> <li>• Çevre doku ve yapılara tümör invazyonu olmayan</li> <li>• Agresif tümör histolojisi olmayan (tall cell, hobnail varyant ve kolumnar hücreli karsinom gibi)</li> <li>• I131 verilmiş ise tedavi sonrası taramada tiroid yatağı dışında tutulum olmayan</li> <li>• Vasküler invazyonu olmayan</li> <li>• Klinik olarak N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastazı olan (en büyük metastaz çapı &lt;0.2 cm)</li> </ul> <p>İntratiroidal, enkapsüle folliküler varyant papiller tiroid kanseri<br/>İntratiroidal, iyi diferansiye folliküler tiroid kanseri, kapsüler invazyonlu ve vasküler invazyon olmaksızın veya minimal vasküler invazyon (&lt;4 odak) olan<br/>İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom olan, BRAF V600E mutasyonlu olanlar dahil (eğer biliniyorsa)</p> |
| <b>ATA orta risk</b>   | <p>Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyonunun olması<br/>RAI tedavi sonrası ilk TVT’de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması<br/>Agresif histopatolojik alt tiplerde olması(tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli karsinom gibi)<br/>Vasküler invazyonu olan papiller tiroid kanseri<br/>Klinik olarak N1 veya &gt;5 patolojik olarak N1 ve tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı &lt;3 cm olan<br/>Ekstratiroidal uzanım olan çok odaklı papiller mikrokarsinoma ve (eğer biliniyorsa) BRAF V600E mutasyonu varlığı</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>ATA yüksek risk</b> | <p>Peritiroidal yumuşak dokulara makroskobik tümör invazyonu<br/>İnkomplet tümör rezeksiyonu<br/>Uzak metastaz<br/>Uzak metastaz düşündürülen postoperatif ciddi serum tiroglobulin yüksekliği<br/>Patolojik olarak en büyük çapı ≥3 cm olan lenf nodu metastazı<br/>Yaygın vasküler invazyonu olan (&gt;4 odak) folliküler tiroid kanseri</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**Radyoaktif İyot Tedavisi**

Cerrahi sonrası radyoaktif iyot tedavisi; bakiye dokuyu yok etmek ve tiroglobülin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmak için ablatif tedavi olarak, artmış nüks riski olan hastalarda olası mikrometastazları yok etmek için adjuvan tedavi olarak, bilinen metastatik hastalığı yok

etmek için tedavi amacı ile verilir. Postoperatif 4-6 haftalarda açısından serum tiroglobulin ve anti-tiroglobulin ölçümleri ile boyun ultrasonografisi yapılarak radyoaktif iyot tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Radyoaktif iyot tedavi öncesinde TSH düzeyinin  $>30$  mU/mL üzerinde olması gerekir. Tüm hastalarda tedavi dozu vermeden önce TSH, tiroglobulin ve anti-tiroglobulin ölçülmelidir. Radyoaktif iyot tedavisi öncesi doğurgan yaştaki kadın hastalarda B-hCG ölçümü ile gebelik ekarte edilmelidir.

ATA düşük riskli diferansiye tiroid kanserlerinde bakiye doku ablasyonu amacı ile rutin olarak radyoaktif iyot tedavisi önermemektedir. Orta riskli hastalarda adjuvan olarak radyoaktif iyot tedavisi düşünülmelidir. Yüksek riskli hastalarda adjuvan radyoaktif iyot tedavisi rutin olarak verilmelidir.

Bakiye doku ablasyonu planlanan düşük riskli hastada veya az sayıda risk faktörü taşıyan orta riskli hastalarda ablasyon amacı ile 30 mCi RAİ dozu önerilmektedir. Rezidüel tümör varlığında, lenf nodu metastazı varlığında  $>150$  mCi RAİ dozu seçilmektedir. Uzak organ metastazlarında 200 mCi RAİ dozu verilmektedir. Rezidüel hastalıkta tümör kitlesini, tümörün iyot tutulumunu, akciğer ve kemik iliğinde tutulacak dozu hesaba katacak şekilde dozimetri ile etkili ve güvenli maksimum dozlar planlanabilir.

Radyoaktif iyot tedavisi verildikten sonra, 5-8. günler arasında tüm vücut tarama yapılmalıdır. Tüm vücut tarama, özellikle tiroid lojunda tutulumun %2'den küçük olduğu hastalarda lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların belirlenmesinde değerlidir.

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası persistan hastalıkta, rekürrens ve metastaz varlığında radyoaktif iyot tutulumu varsa tekrarlayan tedaviler yapılabilir. Radyoaktif iyot tedavisi direnci gelişmedikçe tam remisyon sağlanana kadar tedaviye devam edilebilir. Maksimum güvenli kümülatif doz konusunda belirgin bir eşik değer belirlemek güçtür. 1000 mCi 'ye kadar tedaviye devam etmeyi destekleyen araştırmalar olsa  $>45$  yaş hastalarda 600 mCi,  $<45$  yaş hastalarda ise 800 mCi kümülatif doza ulaşan hastalarda radyoaktif iyot tedavisinin riskleri ve hayat kalitesi üzerine etkisi dikkate alınarak diğer tedaviler (cerrahi eksizyon, sistemik kemoterapi, kemoembolizasyon ve moleküler hedef tedavi gibi) açısından vaka bazında değerlendirme yapılmalıdır.

Radyoaktif iyot tedavisinin bazı yan etkileri vardır. Geçici yan etkiler yanında uzun vadede kalıcı riskleri de mevcuttur. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası istenmeyen yan etkilerin ciddiyeti ve sıklığı genel olarak uygulanan kümülatif dozaja bağlıdır. Düşük dozlarla da ciddi komplikasyonlar oluşabilmektedir. Tiroid bezi olmayan bir hastada en çok radyasyona maruz kalan doku/organlar; mesane duvarı, böbrekler, distal kolon duvarı, gonadlar ve midedir. Fizyolojik tutulum nedeniyle tükürük bezleri ve lakrimal bezlerde radyasyona maruz kalır.

Tükürük bezi disfonksiyonu en sık görülen komplikasyon olup genellikle erken dönemde ve geçici olmasına rağmen kalıcı olabilmektedir. Gastrointestinal sistemde en sık gözlenen yan etki gastrittir. Bakiye tiroid dokusu hacmi büyük olan hastalarda tiroidite bağlı olarak boyunda baskı ve ağrı oluşabilir. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar veya daha riskli hastalarda steroid profilaksisi uygulanabilir. Lakrimal gland disfonksiyonu genellikle asemptomatiktir fakat sık oluşur. Geçici testiküler disfonksiyon gözlenebilir ve yüksek kümülatif dozlarda kalıcı gonadal hasar riski vardır. Kadın hastalarda geçici amenore gözlenebilir. Gebelik planlayan hastalarda, radyasyonun mutajenik etkilerinden korunmak için tedavi sonrasında en az 6 ay kontrasepsiyon önerilir.

Uzun dönem yan etkiler arasında en sık görülen kronik sialadenit, göz kuruluğu ve tat duyusu değişiklikleridir. Kalıcı kemik iliği depresyonu ve gonadal yetmezlik ile yaygın akciğer metastazlarında görülen pulmoner fibrozis nadir görülür. Yüksek kümülatif dozlarda lösemi başta olmak üzere ikinci malignite riski artmıştır.

### **Erken Dönem Takip**

Cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisi sonrası hastalara rekürrensi azaltmak için levotiroksin tedavisi verilmelidir ve risk grubuna göre ilk bir yıl içerisindeki başlangıç TSH hedefleri farklılık göstermektedir. Total tiroidektomi yapılan, radyoaktif iyot tedavi almış ya da almamış düşük riskli hastalarda bazal tiroglobulin <0.2 ng/mL ise başlangıçta TSH 0.5-2 mU/L arasında tutulmalıdır, bazal tiroglobulin >0.2 ng/mL ise TSH 0.1-0.5 mU/L arasında tutulmalıdır. Lobektomi yapılmış hastalarda TSH 0.5-2 mU/L arasında tutulmalıdır. Orta riskli hastalarda TSH 0.1-0.5 mU/L arasında tutulmalıdır. Yüksek riskli hastalarda TSH <0.1 mU/L olmalıdır. Tablo 5'te diferansiye tiroid kanseri risk düzeyine göre tedavi ve takip yaklaşımı gösterilmektedir.

**Tablo 5. Diferansiye Tiroid Kanseri Risk Düzeyine Göre Tedavi ve Takip Yaklaşımı**

| <b>Düşük riskli</b>                                                                                                              |                                                                                                           | <b>Orta riskli</b>                                                                                                                                                                     | <b>Yüksek riskli</b>                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Başlangıç tedavisi lobektomi                                                                                                     | Başlangıç tedavisi TTx                                                                                    | Başlangıç tedavisi TTx, Terapotik boyun diseksiyonu (klinik N1) +/- SLND                                                                                                               | Başlangıç tedavisi TTx, Terapotik boyun diseksiyonu (klinik N1) +/- SLND                                                                                                                                                     |
| <b>Posoperatif hastalık durumunun değerlendirilmesi (Postoperatif Tg, anti Tg ölçümü, boyun USG)</b>                             |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                              |
| RAİ ile rutin bakiye doku ablasyonu önerilmez                                                                                    | RAİ ile rutin bakiye doku ablasyonu önerilmez<br>Eğer yapılacaksa 30 mCi tercih edilmelidir               | RAİ tedavisi<br>Bakiy doku ablasyonu<br>RAİ dozu en az 30 mCi tercih edilmelidir.<br>Adjuvan veya tedavi amaçlı RAİ dozu 150 mCi'ye kadar çıkabilir (bilinen uzak metastaz yokluğunda) | RAİ tedavisi<br>Adjuvan tedavi amaçlı RAİ dozu 150 mCi'ye kadar çıkabilir (bilinen uzak metastaz yokluğunda)<br>Bilinen yapısal hastalık için ampirik 100-200 mCi (>70 yaş için 100-150 mCi) veya dozimetri klavuzlu dozlama |
| Başlangıç TSH hedefi 0.5-2 mU/L                                                                                                  | Başlangıç TSH hedefi<br>Bazal Tg<0.2 ng/mL ise TSH 0.5-2 mU/L<br>Bazal Tg≥ 0.2 ng/ml ise TSH 0.1-0.5 mU/L | Başlangıç TSH hedefi 0.1-0.5 mU/L                                                                                                                                                      | Başlangıç TSH hedefi <0.1 mU/L                                                                                                                                                                                               |
| Tedavi cevabı değerlendir<br>Tg ölçümü, Boyun USG                                                                                | Tedavi cevabı değerlendir<br>Tg ölçümü, Boyun USG                                                         | Tedavi cevabı değerlendir<br>Tg ölçümü, Boyun USG, gerekirse TVT                                                                                                                       | Tedavi cevabı değerlendir<br>Tg ölçümü, Boyun USG, BT/MRG ve/veya FDG-PET/BT, tanısal TVT                                                                                                                                    |
| Tedaviye mükemmel cevap<br>Primer takip FM, bazal Tg ölçümü ile TSH hedefi 0.5-2 mU/L<br>Tg ölçümü yılda bir<br>Yıllık boyun USG |                                                                                                           | Mükemmel cevap<br>TSH hedefi 0.5-2 mU/L<br>Bazal Tg ölçümü 6-12 ayda bir<br>Boyun USG 6-12 ayda bir                                                                                    | Mükemmel cevap<br>En az 5 yıl TSH 0.1-0.5 mU/L<br>En az 5 yıl 6 ay veya yıllık Tg ve takip<br>Periyodik USG/BT/MRG                                                                                                           |

Diferansiye tiroid kanseri takibinde serum tiroglobulin konsantrasyonu tümör marker olarak kullanılır. Serum tiroglobulin, anti-tiroglobulin antikoru ile birlikte ölçülmelidir. Anti-tiroglobulin antikoru pozitif iken takipte tiroglobulin kullanılmaz. Başlangıçta anti-tiroglobulin antikoru pozitif olan hastalarda, takip sırasında tiroid dokusu ablasyonu ile antikor düzeylerinin yıllar içinde kaybolması beklenir. Devam eden anti-tiroglobulin antikor pozitifliği, devam eden hastalık ya da nüks işareti olarak yorumlanmalıdır. Yeni gelişen anti-tiroglobulin pozitifliği nüks riski ile ilişkilidir.

## Uzun Dönemde Takip

Uzun dönem takiplerde tedavi cevabının mükemmel, biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz ve indetermine olarak dört grupta değerlendirilmesi önerilmektedir (Tablo 6 ve Tablo 7). Düşük riskli grupta TSH'nin 0.5-2 mU/L aralıkta tutulmaya devam edilmesi önerilmektedir. Orta riskli grupta, başlangıçta supresyon tedavisi verilen uzun vadede tekrar değerlendirme ile mükemmel cevap sağlanan hastalarda, TSH hedefi 0.5-2 mU/L arasında tutulacak levotiroksin doz azaltılması yapılmalıdır. Yüksek riskli grupta mükemmel cevap kabul edilen hastalarda, tam supresyonun kaldırılması ancak TSH'nin en az beş yıl 0.1-0.5 mU/L arası, hafif suprese tutulması önerilir (Tablo 5).

Yapısal yetersiz cevabı olan hastalarda her zaman TSH <0.1 mU/L tutulmalıdır. Biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastalarda TSH 0.1-0.5 mU/L arası tutulmalıdır. İndetermine cevabı olan düşük riskli grupta TSH 0.5-2 mU/L, yüksek riskli grupta ise 0.1-0.5 mU/L aralıkta tutulmalıdır. Hastalarda TSH hedefi belirlenirken yaş, menapozal durum, taşikardi, osteopeni-osteoporoz durumu ve atriyal fibrilasyon varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

**Tablo 6. Total Tiroidektomi ve RAI Tedavisi Sonrası Tedaviye Cevap Kategorileri**

| Kategori                           | Tanımlama                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mükemmel cevap</b>              | Negatif görüntüleme ve süprese tiroglobulin <0.2 ng/mL veya stimüle tiroglobulin <1 ng/mL                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Biyokimyasal yetersiz cevap</b> | Negatif görüntüleme ve süprese tiroglobulin >0.2 ng/mL veya stimüle tiroglobulin >10 ng/mL veya artan anti-tiroglobulin antikor düzeyi                                                                                                                                                                                |
| <b>Yapısal yetersiz cevap</b>      | Yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması (tiroglobulin ve anti-tiroglobulin seviyelerinden bağımsız)                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>İndetermine cevap</b>           | Görüntüleme çalışmalarında nonspesifik bulgular<br>Radyoaktif iyot taramasında tiroid yatağında zayıf tutulum<br>Bazal tiroglobulin ölçülebilir ama <1 ng/mL<br>Stimüle tiroglobulin ölçülebilir ama <10 ng/mL veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-tiroglobulin antikor düzeyi |

**Tablo 7. RAİ Tedavisi Almayan Total Tiroidektomi Yapılan veya Lobektomi Sonrası Tedaviye Cevap Kategorileri**

| Kategori                           | Total tiroidektomi yapılanlar                                                                                                                                                                                                                                                                 | Lobektomi yapılanlar                                                                                                                                   |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mükemmel cevap</b>              | Negatif görüntüleme ve negatif anti-tiroglobulin antikor ve non-stimüle tiroglobulin <0.2 ng/mL veya stimüle tiroglobulin <2 ng/mL                                                                                                                                                            | Negatif görüntüleme ve negatif anti-tiroglobulin antikor ve stabil, non-stimüle tiroglobulin <30 ng/mL                                                 |
| <b>Biyokimyasal yetersiz cevap</b> | Negatif görüntüleme ve non-stimüle tiroglobulin >5 ng/mL veya stimüle tiroglobulin >10 ng/mL veya artan anti-tiroglobulin antikor düzeyi veya artan tiroglobulin düzeyleri                                                                                                                    | Negatif görüntüleme ve non-stimüle tiroglobulin >30 ng/mL veya artan anti-tiroglobulin antikor düzeyi veya artan tiroglobulin düzeyleri                |
| <b>Yapısal yetersiz cevap</b>      | Yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması (tiroglobulin ve anti-tiroglobulin seviyelerinden bağımsız)                                                                                                                                                                                         | Yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması (tiroglobulin ve anti-tiroglobulin seviyelerinden bağımsız)                                                  |
| <b>İndetermine cevap</b>           | Görüntüleme çalışmalarında nonspesifik bulgular<br>Radyoaktif iyot taramasında tiroid yatağında zayıf tutulum<br>Non-stimüle tiroglobulin 0,2-5 ng/mL<br>Stimüle tiroglobulin 2-10 ng/mL<br>Yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-tiroglobulin antikor düzeyi | Görüntüleme çalışmalarında nonspesifik bulgular veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-tiroglobulin antikor düzeyi |

### **Lokorejyonel Nüks ve Metastatik hastalık**

Düşük riskli hastaların %3'ünde, orta riskli hastaların %21'inde ve yüksek risklilerin yaklaşık %69'unda nüks görülür. Nüks ilk tedavi sonrasında, sitolojik ya da histopatolojik olarak gösterilmiş hastalık varlığında tanımlanır. Tiroid yatağı ya da rezidü tiroid dokusunda hastalık saptanırsa lokal; boynun santral veya lateral kompartmandaki lenf nodlarında saptanırsa rejyonel nüks olarak sınıflandırılır. Lokorejyonel nüks, nüks veya persistan hastalık olarak tanımlanır. Gerçek nüks hastalığı persistan hastalıktan ayırmak zordur. Hastalısız dönem ilk cerrahiden sonra 1 yıl sürer ve sonrasında hastalık gelişirse bu gerçek bir nükstür. Persistan hastalık ise cerrahi sonrası 1 yıl içinde tiroglobulin yüksekliğinin veya artan titrede anti tiroglobulin antikorumun veya yapısal hastalığın devam etmesi durumlarıdır.

Lokorejyonel nüks şüphesinde boyun ultrasonografisi yapılmalıdır. Ultrasonografide lokal ya da bölgesel nüks saptanmaz ise boyun bilgisayarlı tomografi ile değerlendirme yapılabilir. Tiroglobulin 10 ng/dL üzerinde olan hastalarda akciğer ve mediastinal alan tomografi ile değerlendirilmelidir. Boyun ve toraks görüntülemelerinde lezyon tespit edilemeyen ve tiroglobulin 10 ng/dl üzerinde veya artan anti-tiroglobulin olan hastalarda FDG-PET-BT, kemik sintigrafisi, beyin MRG, abdomen BT/MRG ile değerlendirme yapılabilir.

Santral bölgede (Seviye VI)  $\geq 8$  mm boyutta ve lateral boyun kompartmanlarda (II – V)  $\geq 10$  mm boyuttaki lezyonlar için ilgili kompartmana yönelik diseksiyon yapılmalıdır. Aerodigestif invazyon olan hastalarda cerrahi yapılmalıdır. Cerrahi tedavi sonrası radyoaktif iyot tedavisi verilmelidir. Aerodigestif invazyon olan hastalarda radyoterapi düşünülebilir. Non-rezektable lokalize tümörü olan hastalarda radyoaktif iyot tedavisine tam yanıt alınana kadar devam edilebilir.

Pulmoner mikrometastazlarda radyoaktif iyot tutulumu devam ettiği ve klinik yanıt alındığı sürece her 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Pulmoner mikrometastazlarda radyoaktif iyot tedavi ile tam remisyon oranı çok yüksektir. Pulmoner mikrometastazlarda 100-200 mCi radyoaktif iyot dozu önerilmektedir. Yaşı  $>70$  olan hastalarda 100-150 mCi doz önerilmektedir. Pulmoner makronodüler metastazlarda radyoaktif iyot tedavisi verilir fakat tam remisyon oranı düşüktür. 100-200 mCi radyoaktif iyot dozu önerilmektedir. Pulmoner makronodüler metastazlarda serum tiroglobulin ve nodül boyutlarındaki değişiklikler ile tedavi yanıtı açısından takip edilemelidir.

Radyoaktif iyot tedavisi kemik metastazlarında küratif olmasa da sağkalımı arttırmaktadır. Kemik metastazlarında lezyon cerrahi için uygunsa cerrahi yapılabilir. Yaygın veya semptomatik kemik metastazlarında bisfosfanat ya da denosumab verilebilir.

Beyin metastazları nadir olmakla birlikte cerrahi eksizyon, radyoaktif iyot tedavisi, radyoaktif iyot tutmayan hastalarda radyoterapi yapılabilir.

Yapısal hastalığı olmayan ve stimüle tiroglobulin  $<10$  ng/mL veya rhTSH uygulaması sonrası tiroglobülin  $<5$  ng/mL olan hastalar ampirik RAI tedavisi verilmeden takip edilebilirler. Boyun ve toraks görüntüleme ve/veya 18FDG-PET/BT’de tümör odağı saptanmayan daha yüksek tiroglobulin düzeyi olan, serum tiroglobulin düzeyi hızla yükselen, anti-tiroglobulin antikör düzeyi yükselen hastalarda ampirik 100-200 mCi radyoaktif iyot tedavisi verilebilir. Tedavi sonrası tüm vücut tarama negatif ise hasta radyoaktif iyot tedavisi dirençli kabul edilmelidir.

Radyoaktif iyot tutmayan malign ya da metastatik hastalık, daha önce radyoaktif iyot tutarken takipte radyoaktif iyot tutmayan hastalık, radyoaktif iyot tutan ve tutmayan lezyonu

birlikte olan hastalık, radyoaktif iyot tutmasına rağmen progresyon gösteren hastalık durumlarında radyoaktif iyot tedavisi dirençli olarak değerlendirilir. Bu hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri veya sistemik kemoterapi tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Sistemik kemoterapi tirozin kinaz inhibitörlerine yanıt vermeyen hastalarda önerilmektedir ve yanıt oranları düşüktür.

### **ANAPLASTİK TİROİD KARSİNOMU**

Tüm tiroid kanserlerinin %1-2 civarını oluşturan çok nadir bir tümördür. Anaplastik tiroid karsinomu tanısı genellikle 60 yaş civarında konulur. Kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Boyunda hızla büyüyen kitle, lokal invazyon bulguları ile başvururlar. Boyun bölgesi lenf nodu tutulumu sıktır ve tanı anında hastaların yarısında akciğer metastazı vardır. Anaplastik tiroid kanseri hücreleri iyot tutulumu, tiroglobulin sentezi gibi normal follikül hücrelerinin biyolojik özelliklerine veya fonksiyonlarına sahip değildir.

Anaplastik tiroid kanseri de novo ve diferansiye tiroid kanserlerinin dediferansiye olması ile gelişmektedir. Anaplastik tiroid kanserlerinin yarısı daha önceden var olan diferansiye tiroid kanseri zemininde ya da diferansiye tiroid kanseri ile eş zamanlı olarak ortaya çıkmaktadır. BRAF ve TERT mutasyonları anaplastik tiroid kanserinde diferansiye tiroid kanserine göre daha sık görülür.

Tüm anaplastik tiroid kanserleri Evre 4 hastalıktır (Tablo 8 ve Tablo 9). Anaplastik tiroid kanserinde tedavi yaklaşımından bağımsız olarak sağkalım evre 4A hastalarda 9 ay, evre 4B hastalarda 4.8 ay ve evre 4C hastalarda ortalama 3 aydır.

Hastalarda cerrahi tedavi genellikle havayolu açıklığını sağlamak ve buna bağlı mortaliteyi önlemek amacıyla yapılır. Anaplastik tiroid kanserinde radyoaktif iyot tedavi etkisizdir. Lokal hastalık kontrolü için radyoterapi kullanılabilir. Sistemik kemoterapide taksanlar, antasiklinler ve platinler kullanılır. Cerrahi sonrası kemoterapi ile radyoterapi kombine edilmesi lokal tümör kontrolünü sağlamada daha iyi sonuçlar sağlamıştır. BRAF inhibitörü ve MEK inhibitörü kombinasyonu, tirozin kinaz inhibitörleri, mTOR inhibitörleri anaplastik tiroid kanseri tedavisinde kullanılan hedefe yönelik tedaviler arasındadır.

**Tablo 8. Anaplastik Tiroid Kanseri AJCC-8/TNM Sınıflamas- 2017**

|                                  |                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primer Tümör (T)</b>          |                                                                                                                                                                                           |
| T0                               | Primer tümör bulgusu yok                                                                                                                                                                  |
| T1a                              | Tümör en büyük çapı $\leq 1$ cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)                                                                                                             |
| T1b                              | Tümör $> 1$ cm $\leq 2$ cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)                                                                                                                  |
| T2                               | Tümör $> 2$ cm $\leq 4$ cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)                                                                                                                  |
| T3a                              | Tümör $> 4$ cm ve tiroide sınırlı                                                                                                                                                         |
| T3b                              | Herhangi bir çapta tümör ve sadece strep kaslara invazyon gösteren makroskopik ekstratiroidal yayılım                                                                                     |
| T4a                              | Herhangi bir çapta tümör ve tiroid kapsül dışında, subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea, özefagus veya rekürren larengeal sinire invazyon gösteren makroskopik ekstratiroidal yayılım |
| T4b                              | Herhangi bir çapta tümör ve paravertebral fascia invazyonu gösteren veya karotid arterin veya mediastinel damarların etrafını saran makroskopik ekstratiroidal yayılım                    |
| <b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b> |                                                                                                                                                                                           |
| Nx                               | Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş                                                                                                                                                  |
| N0a                              | Sitoloji ve histolojik olarak benign olduğu doğrulanmış 1 veya daha çok lenf nodu                                                                                                         |
| N0b                              | Lokorejyonel lenf nodu metastazına dair radyoloji veya klinik kanıt yok                                                                                                                   |
| N1a                              | Seviye 6 ve 7 metastazı. Unilateral veya bilateral olabilir.                                                                                                                              |
| N1b                              | Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (seviye 1,2,3,4 veya 5) veya retrofarengeal lenf nodu metastazı                                                                         |
| <b>Uzak Metastaz (M)</b>         |                                                                                                                                                                                           |
| M0                               | Uzak metastaz yok                                                                                                                                                                         |
| M1                               | Uzak metastaz var                                                                                                                                                                         |

**Tablo 9. Anaplastik Tiroid Kanseri Evreleme**

|         |            |            |    |
|---------|------------|------------|----|
| Evre 4A | T1-T3a     | N0/Nx      | M0 |
| Evre 4B | T1-T3a     | N1         | M0 |
| Evre 4B | T3b        | Herhangi N | M0 |
| Evre 4B | T4         | Herhangi N | M0 |
| Evre 4C | Herhangi T | Herhangi N | M1 |

### MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMU

Kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden köken alan medüller tiroid kanseri tüm tiroid kanserlerinin %4-5'ini oluşturur. Medüller tiroid kanseri nöroendokrin bir tümördür.

Anatomik olarak tiroid içerisinde olması nedeniyle tiroid kanserleri içerisinde sınıflandırılmaktadır. Tiroid kanseri morbidite ve mortalitesinde önemli yer tutmaktadır.

Medüller tiroid kanserinin yaklaşık % 75'i sporadik iken, %25'i herediter olarak görülür. Multiple endokrin neoplazi tip 2A (MEN 2A), multiple endokrin neoplazi tip 2B (MEN 2B) ve familial medüller tiroid kanserinde herediter medüller tiroid kanseri görülür. Multiple endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2) sendromlarının en sık görülen komponentidir. Benzer germline mutasyonu otozomal dominant kalıtım ile taşıyan ailelerde MEN 2 komponentleri görülmez ve familial medüller tiroid kanseri (FMTK) olarak adlandırılır.

**Tablo 10. Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2(MEN 2) Sendromları**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Multiple Endokrin Neoplazisi Tip 2A (MEN 2A)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medüller tiroid kanseri (%100)</li><li>• Feokromasitoma (%50)</li><li>• Paratiroid neoplazisi (%10-20)</li></ul>                                                                        |
| <b>Multiple Endokrin Neoplazisi Tip 2A (MEN 2A) varyantlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Familial medüller tiroid kanseri</li><li>• Kutanöz Liken Amiloid ile birlikte MEN 2A</li><li>• Hirschprung hastalığı ile birlikte MEN 2A</li></ul>                           |
| <b>Multiple Endokrin Neoplazisi Tip 2B (MEN 2B)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medüller tiroid kanseri (% 100)</li><li>• Feokromasitoma (%50)</li><li>• İntestinal ganglionöromatozis ve mukozal nörinomalar (%95-100)</li><li>• Marfanoid Habitus (%95-100)</li></ul> |

Herediter medüller tiroid kanseri aktive edici germline RET proto-onkogen mutasyon sonucu olarak görülür. RET-protoonkogeni 10. Kromozom üzerindedir. MEN 2A, MEN 2B ve familial medüller tiroid kanseri vakarında germline mutasyon görülür iken, sporadik vakaların yaklaşık %50'sinde somatik ret mutasyonu görülmüştür. Somatik RET mutasyonu negatif olan sporadik medüller tiroid kanseri olan hastalarda %18-80 oranında somatik RAS mutasyonu saptanmıştır.

RET mutasyonlarının farklı ekzon bölgelerinde farklı kodonlarda gelişerek farklı hastalık fenotiplerine neden olur. Ekzon 10, Cys 634Arg mutasyonu herediter medüller tiroid kanserlerinin % 50'sinde görülür. Kodon 634'ü etkileyen mutasyonlar tüm herediter medüller tiroid kanserlerinin %75 ini oluşturur. Amerikan Tiroid Birliği profilaktik tiroidektomi planlaması için üç farklı risk grubu tanımlamıştır. Çok yüksek risk grubu ekzon 16 da görülen

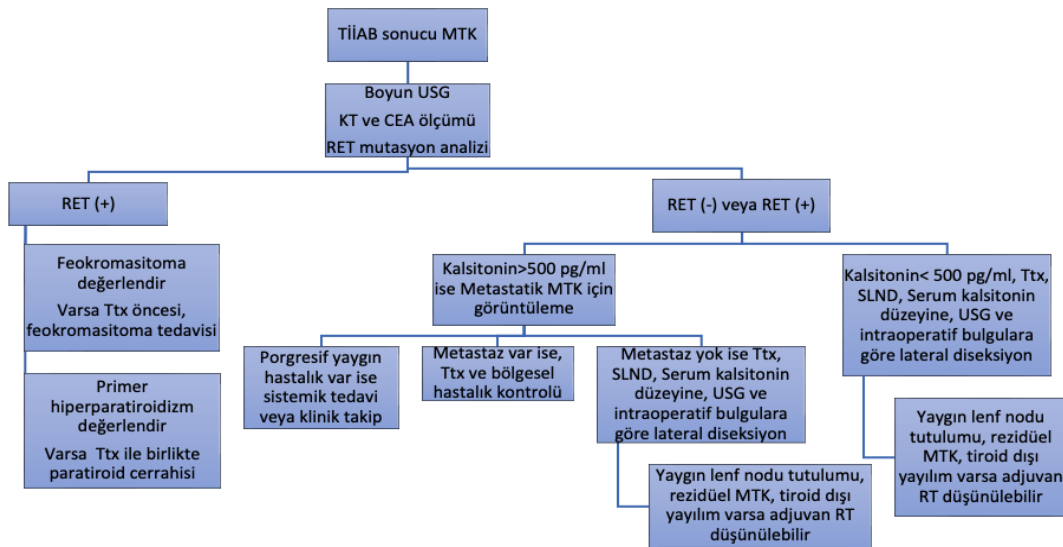
M918T (MEN 2B’ de görülen), yüksek risk grubu kodon C634 ve A883F, orta risk grubu bu üç mutasyonun dışında mutasyonu olan hastaları kapsar.

## Tanı

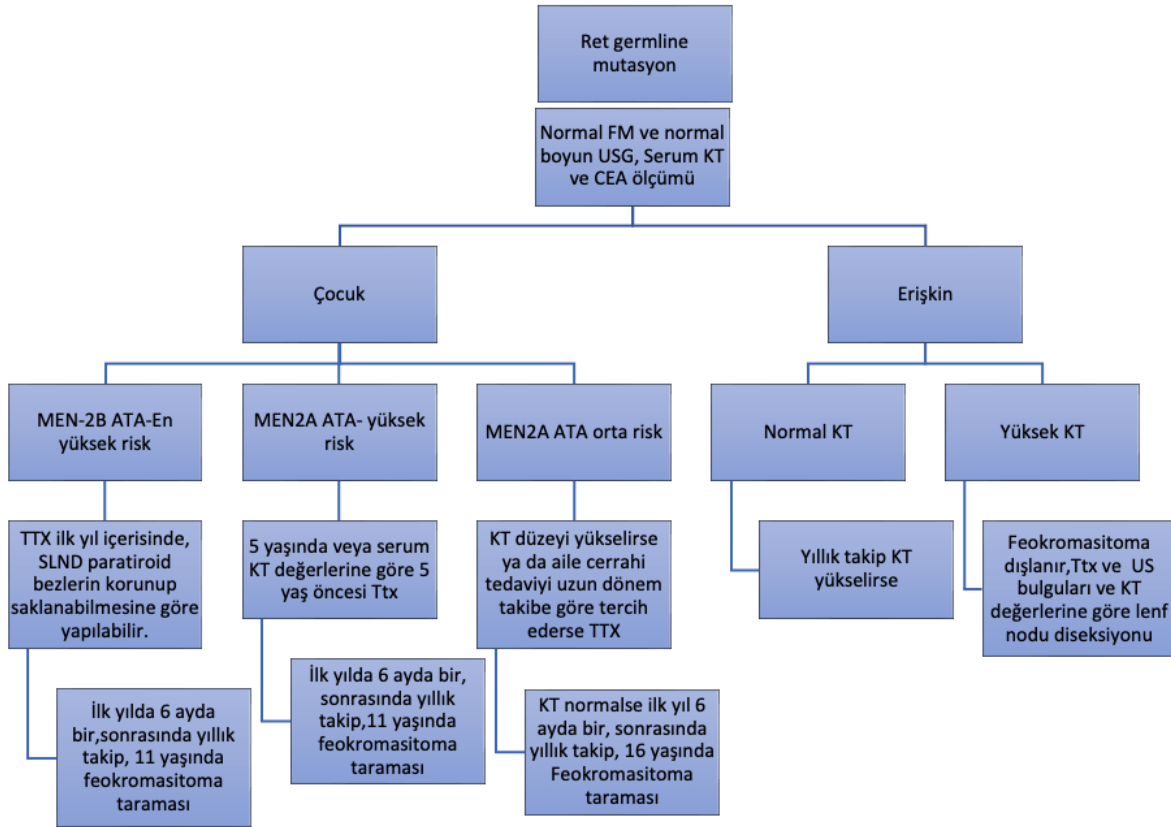
Sporadik görülen medüller tiroid kanserleri genellikle dördüncü ve altıncı dekalarda görülür iken herediter daha erken yaşlarda görülür hatta ilk dekada bile görülebilir. Tiroid muayenesinde doktorun bulduğu veya hastanın fark ederek doktora başvurduğu tiroid lojunda sertçe bir nodül veya boyunda lenfadenopati olarak ortaya çıkar. Lezyon genellikle tek taraflı nadiren iki taraflıdır.

Ultrasonografide medüller tiroid kanserine spesifik özellik yoktur. Genellikle solid hipoeoik, bazen parsiyel kalsifiye olarak görülür. Sporadik medüller tiroid kanseri tek taraflı soliter iken herediter medüller tiroid kanseri bilateral ve multiple odaklar halinde görülebilir.

Tanıda tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsisi en güvenilir yöntemdir. Medüller tiroid kanseri kalsitonin ve karsinoembriyjenik antijen pozitif boyanır, tiroglobülin negatif boyanma gösterir. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile medüller tiroid kanseri tanısı alan hastalarda serum kalsitonin ölçümü yapılmalıdır (Şekil 1). Medüller tiroid kanseri tanısı alan her hastada mutlaka ret mutasyon analizi yapılmalıdır. Germ-line ret mutasyonu tespit edilen indeks vakanın tüm birinci derece yakınlarına ret mutasyon analizi yapılmalıdır ve genetik danışmanlık verilmelidir. Herediter medüller tiroid kanseri düşünülen ve ret mutasyonu bulunan olgularda medüller tiroid kanserine yönelik girişim öncesi primer hiperparatiroidizm ve feokromasitoma açısından değerlendirme yapılmalıdır (Şekil 2).



Şekil 1. TİİAB sonucu medüller tiroid kanseri tanısı almış hastalarda tedavi algoritması



Şekil 2. RET mutasyonu tespit edilen hastaların takibi

### Hereditör Vakalar ve Taşıyıcılara Yaklaşım

Hereditör vakalara veya taşıyıcılara yaklaşım risk kategorisine göre yapılmaktadır (Şekil 2). Amerika Tiroid Birliği'ne göre en yüksek risk kategorisinde bulunan çocuklara hayatlarının ilk yılı içerisinde hatta ilk aylarda profilaktik tiroidektomi uygulanmalıdır. Yüksek risk kategorisinde bulunan çocuklara 5 yaşında profilaktik tiroidektomi uygulanmalıdır. Bazal veya stimüle serum kalsitonin değerlerinde yükseklik tespit edilirse 5 yaşından önce de yapılabilir. Kalsitonin 40 pg/mL üzerinde olan veya görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş lenf nodu metastazı bulunan çocuklara santral lenf nodu diseksiyonu uygulanabilir, Orta risk kategorisinde çocuklar fizik muayene, boyun ultrasonografisi ve serum kalsitonin düzeyi ölçümleri ile takibe alınarak tiroidektomileri 5 yaşından sonraya ertelenebilir. Uzun dönemli takip konusunda endişesi olan ve erken dönem tiroidektomi isteyen aileler için 5 yaş ve civarı dönemde tiroidektomi uygulanabilir.

## Evreleme

Medüller tiroid kanserinde tanı anında ileri yaş olması, primer tümörün büyük olması, lenf nodu ve uzak organ metastazı varlığı prognozu kötü etkilemektedir. Medüller tiroid kanserinde evreleme amacı ile AJCC/TNM sınıflaması kullanılır (Tablo 11 ve Tablo 12).

**Tablo 11. Medüller Tiroid Kanseri AJCC-8/TNM sınıflaması- 2017**

| <b>Primer Tümör (T)</b>          |                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T0                               | Primer tümör bulgusu yok                                                                                                                                                                  |
| T1a                              | Tümör en büyük çapı $\leq 1$ cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)                                                                                                             |
| T1b                              | Tümör $> 1$ cm $\leq 2$ cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)                                                                                                                  |
| T2                               | Tümör $> 2$ cm $\leq 4$ cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)                                                                                                                  |
| T3a                              | Tümör $> 4$ cm ve tiroide sınırlı                                                                                                                                                         |
| T3b                              | Herhangi bir çapta tümör ve sadece strep kaslara invazyon gösteren makroskopik ekstratiroidal yayılım                                                                                     |
| T4a                              | Herhangi bir çapta tümör ve tiroid kapsül dışında, subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea, özefagus veya rekürren larengeal sinire invazyon gösteren makroskopik ekstratiroidal yayılım |
| T4b                              | Herhangi bir çapta tümör ve paravertebral fascia invazyonu gösteren veya karotid arterin veya mediastinel damarların etrafını saran makroskopik ekstratiroidal yayılım                    |
| <b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b> |                                                                                                                                                                                           |
| Nx                               | Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş                                                                                                                                                  |
| N0a                              | Sitoloji ve histolojik olarak benign olduğu doğrulanmış 1 veya daha çok lenf nodu                                                                                                         |
| N0b                              | Lokorejyonel lenf nodu metastazına dair radyoloji veya klinik kanıt yok                                                                                                                   |
| N1a                              | Seviye 6 ve 7 metastazı. Unilateral veya bilateral olabilir.                                                                                                                              |
| N1b                              | Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal( seviye 1,2,3,4 veya 5) veya retrofarengeal lenf nodu metastazı                                                                         |
| <b>Uzak Metastaz (M)</b>         |                                                                                                                                                                                           |
| M0                               | Uzak metastaz yok                                                                                                                                                                         |
| M1                               | Uzak metastaz var                                                                                                                                                                         |

**Tablo 12. Medüller tiroid kanseri evreleme**

|         |                                                   |
|---------|---------------------------------------------------|
| Evre 1  | T1N0M0                                            |
| Evre 2  | T2N0M0                                            |
| Evre 3  | T1 N1a M0<br>T2 N1a M0<br>T3 N1a M0               |
| Evre 4A | T1 N1b M0<br>T2 N1b M0<br>T3 N1b M0<br>T4a N1b M0 |
| Evre 4B | T4b Herhangi N M0                                 |
| Evre 4C | Herhangi T Herhangi N M1                          |

## **Tedavi**

Boyun ultrasonografisi ile preoperatif değerlendirme yapılmalıdır. Yaygın boyun metastazı olan, bölgesel ya da uzak organ metastazına işaret eden bulguları olan hastalar veya serum kalsitonin 500 pg/mL üzerinde olan hastalar kontrastlı boyun ve akciğer tomografisi, Karaciğer MR, aksiyel MRG ve kemik sintigrafisi ile değerlendirilmelidir. Bu hastalar dışında kalanlarda detaylı boyun ultrasonografisi ile değerlendirme preoperatif yeterlidir.

Preoperatif ultrasonografik değerlendirmede lenf nodu ve uzak organ metastazı saptanmayan olgularda total tiroidektomi ve SLND önerilmektedir. Servikal lenf nodu metastazı olan olgularda total tiroidektomi ile birlikte SLND ve ipsilateral boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Kalsitonin 200 pg/mL üzerinde ise kontralateral boyun diseksiyonu uygulanabilir.

Hemitiroidektomi sonrası medüller tiroid kanseri tanısı alan herediter MTK olan olgularda tamamlayıcı tiroidektomi yapılmalıdır. Sporadik MTK bilateral olma ihtimali düşüktür. Sporadik MTK düşünülmeden opere edilen hastalarda postoperatif kalsitonin yüksekliği varsa veya rezidüel hastalık varlığını düşündüren görüntüleme bulguları varsa tamamlayıcı tiroidektomi ile birlikte SLND önerilmektedir.

## **Takip**

Medüller tiroid kanseri takibinde TSH süpresyonuna gerek yoktur ve postoperatif 3. ayda kalsitonin ve CEA ile değerlendirilmelidir. Kalsitonin ve CEA ölçülemeyecek düzeyde ise ilk yılda 6 ayda bir sonrasında yıllık ölçümleri yeterlidir. Postoperatif kalsitonin düzeyi 150 pg/mL altında fakat yüksek olan hastalar boyun usg ile değerlendirilmeli, herhangi bir patolojik bulgu saptanmaz ise 6 ay sonra takibi yapılmalıdır. Postoperatif kalsitonin düzeyi 150 pg/mL üzerinde ise metastaz odağı araştırılmalıdır. Odak tespit edilebilir ve cerrahi olarak çıkarılabilecekse opere edilmelidir. Postoperatif kalsitonin düzeyi 150 pg/mL üzerinde ve metastaz odağı saptanamıyorsa hasta yakın takibe alınır. Serum kalsitonin ve CEA düzeyleri yüksek olup metastazı lokalize edilemediği durumlarda; düşük tümör yükü olan stabil hastalıkta, kalsitonin ve CEA ikilenme zamanı 2 yıldan uzun olan hastalarda sistemik tedavi önerilmemektedir.

MEN-2 olgularında medüller tiroid kanseri açısından takip ve tedavi sporadik olgularla aynıdır. Herediter medüller tiroid kanseri olan hastalarda feokromasitoma ve pirimer hiperparatirodizm açısından yıllık kalsiyum, fosfor, metanefrin, normetanefrin ve 2 yılda bir tomografi ile takip yapılmalıdır.

## Metastatik Medüller Tiroid Kanseri Tedavisi

Karaciğer metastazları ilerlemiş metastatik medüller tiroid kanserinde %45 oranında görülür. Büyük, boyut artışı gösteren, semptomatik metastazlar tedavi edilmelidir. İzole büyük metastazlarda cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Karaciğerin 1/3'den azını etkileyen yaygın ve küçük metastazlarda kemoembolizasyon uygulanabilir.

Akciğer metastazları genellikle çok odaklıdır ve mediastinel lenf nodu metastazları ile birliktedir. Hava yolu basısı yapan ve kanayan lezyonlarda cerrahi uygulanabilir. Boyut artışı gösteren yaygın metastazlarda sistemik tedavi düşünülebilir.

Kemik metastazında cerrahi rezeksiyon, vertebroplasti, termoablasyon ve eksteral radyoterapi uygulanabilir. Spinal kord basısında kortikosteroid tedavisi verilmelidir ve cerrahi dekompresyon yapılmalıdır. Ağrılı kemik metastazlarında bifosfanat ve denosumab önerilmektedir.

Nöroloji semptomlar gelişmesi halinde kranial görüntüleme yapılmalıdır. Beyin metastazlarında cerrahi rezeksiyon ya da radyoterapi önerilmektedir.

Kutanöz metastazlar nadir olarak görülebilmektedir. Genellikle önceki operasyon skarına yakın bölgelere lokalize olup eritematöz ya da makülopapüler erüpsiyonlar şeklinde görülmektedir. Cerrahi şansı olan lezyonlara cerrahi eksizyon, multiple lezyonlara ise eksteral radyoterapi veya etanol enjeksiyonu önerilmektedir.

Medüller tiroid kanseri hastalarında sitotoksik kemoterapi yanıt oranları düşüktür. Tirozin kinaz inhibitörleri sistemik tedavide kullanılmaktadır. Kabozantinib ve vandetinib tedavi onayı almış tirozin kinaz inhibitörleridir. Tümör yükü fazla, semptomatik ve progresif metastatik medüller tiroid kanserlerinde tirozin kinaz inhibitörleri ilk basamak sistemik tedavide tekli ajan olarak kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Haugen, Alexander, *et al.*, Thyroid. Jan 2016, 26(1): 1-133. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [doi.org/10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
2. Keith C. Bible, *et al.*, Thyroid. Mar 2021.337-386 [2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer doi.org/10.1089/thy.2020.0944](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0944)
3. Wells, Asa, *et al.*, Thyroid 25(6):, 567–610, 2015. [Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma prepared by the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma doi.org/10.1089/thy.2014.0335](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335)
4. Akarsu, E. Altınboğa, A.A. Araz, M. Arslan, S.A. Aycan, Z. Aydın, C. Aydoğan, B.İ. Başer, H. Berker, D. Beştepe, N. Bilgin, B. Çakal, E. Çakır, B. Çakır, M. Dirikoç, A. Erdoğan, M.F. Ersoy, R. Güllü, S. Gürsoy, A. Hızal, M. vd. Çakır B. (Ed.). (2020). *Tiroid kanseri güncel yaklaşım*. Ankara: Akademisyen Kitabevi
5. Akarsu, E. Alagöl, F. Altay, M. Altun, B.U. Altunbaş, H. Anıl, C. Anafaroğlu, İ. Aral, F. Ayvaz, G. Bahadır, T. Ç. Boztepe, H. Can, S. Çakır, B. Çakır, M. Çakır, N. Çetinarslan, B. Demir, Ö. Dikbaş, O. Erdoğan, M.F. vd. 2020 *Türkiye Endokrinoloji ve metabolizma Hastalıkları, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu* (s. 163-213) Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim

# TİROİD ACİLLERİ

Uzm. Dr. Sakine GÜZEL ESEN

Doç. Dr. Şafak AKIN

## MİKSÖDEM KOMASI

### TANIM

Miksödem koması, mental durumda azalma, hipotermi ve birçok organda fonksiyon yavaşlamasına bağlı semptomlara yol açan şiddetli hipotiroidizm olarak tanımlanır. Mortalite oranı yüksek acil bir durumdur. İlerleyici güçsüzlük, uyuşukluk, hipotermi, hipoventilasyon, hipoglisemi ve hiponatremi ile karakterize, şok ve ölümle sonuçlanabilecek bir tablodur. Muhtemelen tiroid stimüle edici hormon (TSH) testlerinin yaygın olarak kullanılmasının bir sonucu olarak, erken teşhis edilen hipotiroidizm nedeniyle artık nadir görülen bir durumdur. Miksödem komasının mortalite oranı %50'den fazladır bu nedenle erken tanınması ve tedavisi önemlidir. Laboratuvar sonuçları beklenmeksizin klinik şüphe ile tedaviye başlanmalıdır.

### EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Miksödem koması genellikle uzun süredir hipotiroidizmi olan yaşlı kadınlarda görülür. Hesaplanan yıllık insidansı milyonda 0.22'dir. Enfeksiyon, miyokard enfarktüsü, soğuğa maruz kalma, ameliyat veya sedatif ilaçların, özellikle opioidlerin uygulanması gibi akut bir olayla, yetersiz kontrol edilen hipotiroidi hastasında miksödem tetiklenebilir. Tablo 1 ile miksödem komasını tetikleyen durumlar belirtilmiştir. Özellikle kronik otoimmün tiroiditi olan hastalarda, sinsi seyrinden dolayı ameliyat veya radyoaktif iyot tedavisi sonrası gelişen hipotiroidizm ile karşılaştırıldığında tanının gözden kaçmasına neden olabilir.

**Tablo 1. Miksödem komasını presipite eden faktörler**

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İlaçlar <ul style="list-style-type: none"><li>• L-tiroksininin kullanılmaması</li><li>• Anestezikler</li><li>• Sedatifler</li><li>• Tranklizanlar</li><li>• Narkotikler</li><li>• Amiodaron</li><li>• Lityum karbonat</li><li>• Checkpoint inhibitörleri</li></ul> | Metabolik bozukluklar <ul style="list-style-type: none"><li>• Asidoz</li><li>• Hipoglisemi</li><li>• Hiponatremi</li><li>• Hiperkapni</li></ul> |
| Enfeksiyon, sepsis                                                                                                                                                                                                                                                 | Serebrovasküler olaylar                                                                                                                         |
| Konjestif kalp yetmezliği                                                                                                                                                                                                                                          | Soğuk hava                                                                                                                                      |
| Travma                                                                                                                                                                                                                                                             | Gastrointestinal kanama                                                                                                                         |

## PATOFİZYOLOJİ

Tiroksin (T4) düzeyindeki düşüklük nedeniyle hücre içi T3 düzeyi düşer. Bu durum direkt santral sinir sistemini etkileyerek mental durumu bozabilir. Yine hücre içi T3 düşüklüğü termogenezi azaltır ve hipotermiye neden olur. Bu durum hiperkapni ve hipoksiye santral sinir sistemi duyarlılığını azaltır. Sonuç olarak solunum yetmezliği nedeniyle serebral anoksi ve koma gelişir. Hücre içi T3 düşüklüğü aynı zamanda kardiyak inotropizmi, kronotropozmi, adrenerjik uyarıların duyarlılığını azaltır ve kardiyak debi düşer ve jeneralize vazokonstriksiyona yol açar. Tedavi edilmediği takdirde kan basıncında azalmaya, şok ve ölüme neden olabilir. Fonksiyonel plazma volümünün azalması ve kardiyak debinin düşmesi böbrek kan akımının azalmasına yol açarak sıvı atılımı azalmaktadır ve yine uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sekresyonuna bağlı artmış su retansiyonu meydana gelir. Bu değişiklikler efüzyon ve hiponatremi ile sonuçlanır ve dolayısıyla komaya katkıda bulunur. Epinefrin ve glukagona duyarlılığın azalması sonucu glukoneogenez bozulmakta ve bu sebeple hastalar hipoglisemiye eğilimli hale gelmektedirler.

## KLİNİK PREZENTASYON

Miksödem komasının ayırt edici özellikleri mental durumda azalma ve hipotermidir. Ancak hipotansiyon, bradikardi, hiponatremi, hipoglisemi ve hipoventilasyon da sıklıkla mevcuttur (Tablo 2). Fizik muayenede ellerde ve yüzde şişlik, kalınlaşmış burun, şişmiş dudaklar ve genişlemiş dil, kuru ve kaba bir cilt, kısık ses, ince saç ve kaşlar, yavaşlamış refleksler, boyunda skar izi, deride ve diğer dokularda anormal albümin ve müsin birikintileri (miksödem) ile birlikte gode bırakmayan ödem olabilir. Tetikleyici bir enfeksiyon veya başka bir akut hastalık olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Hipotermi nedeniyle ateş yanıtının olmayacağı bilinmelidir.

**Tablo 2. Miksödem komasının klinik özellikleri**

|                       |
|-----------------------|
| Mental durumda azalma |
| Hipotermi             |
| Hiponatremi           |
| Hipoglisemi           |
| Hipotansiyon          |
| Tetikleyici hastalık  |

## **Bulgular**

### **a. Nörolojik bulgular**

Miksödem koması ismine rağmen, hastalar sıklıkla komada bulunmazlar; ancak genellikle uyuşukluk ve uyanıklık seviyesinin azalması (obuntasyon) ile kafa karışıklığı gibi bilinç değişikliği bulguları bulunur. Hipotiroidizm ciddi depresyon ile ilişkili olabilir. Daha nadir olarak konfü, paranoid hatta manik (miksödem deliliği) olabilir. Tedavi edilmeyen hastalar komaya ilerleyecektir. Bazen eşlik eden hiponatremiye bağlı olarak fokal veya jeneralize nöbetler meydana gelebilir ve status epileptikus bildirilmiştir. Nöbet yokluğunda elektroensefalogram (EEG) bulguları nonspesifiktir ve amplitüdde azalma, yavaşlama ve nadiren trifazik dalgalar da görülür.

### **b. Hiponatremi**

Miksödem komalı hastaların yaklaşık yarısında hiponatremi mevcuttur. Şiddetli olabilir ve mental durumdaki azalmaya katkıda bulunabilir. Hiponatremik hastaların çoğunda uygunsuz ADH salgılanması veya bozulmuş su diürezisi nedeniyle hastaların serbest su atılımında bozulma vardır. Ek olarak, bazı hastalarda eşlik eden adrenal yetmezlik olabilir. Düşük serum sodyum konsantrasyonu, hipotiroidizm tedavisinden sonra geri döndürülebilir.

### **c. Hipotermi**

Miksödem koması olan birçok hastada hipotermi mevcuttur. Metabolizmadaki azalmaya eşlik eden termojenezdeki azalmadan kaynaklanır. Düşük vücut sıcaklığı başlangıçta tanınmayabilir; çünkü çoğu otomatik termometre 34°C kadar olan düşüşleri gösterebilir. Düşük bir sıcaklık bulunursa, yanlış bir ölçümden kaçınmak için termometrenin kendisi kontrol edilmelidir. Hipotermi şiddeti, şiddetli hipotiroidizmde ölüm oranı ile ilişkilidir; sıcaklık ne kadar düşükse, hastanın mortalite olasılığı o kadar yüksektir.

### **d. Hipoventilasyon**

Solunumsal asidozlu hipoventilasyon, öncelikle hipoksi ve hiperkapniye yanıtın azalmasıyla birlikte solunum merkezi depresyonundan kaynaklanır. Katkıda bulunan diğer faktörler arasında solunum kası zayıflığı, büyük bir dilin neden olduğu mekanik tıkanma ve uyku apnesi yer alır. Bazı hastalar mekanik ventilasyona ihtiyaç duyar. Hava yolu yönetimi, farenksin ödemi ile komplike olabilir. Solunum depresyonunun düzelmesi, hipotiroidizm tedavisinden sonra üç ila altı ay kadar sürebilir.

### **e. Hipoglisemi**

Hipoglisemiye tek başına hipotiroidizm veya daha sıklıkla otoimmün adrenal hastalık veya hipotalamus-hipofiz hastalığına bağlı adrenal yetmezlik neden olabilir. Varsayılan mekanizma azalmış glukoneogenezdir; ancak açlık ve enfeksiyon katkıda bulunabilir.

### **f. Kardiyovasküler anormallikler**

Tiroid hormonu kan basıncı homeostazında rol oynar. Hipotiroidi hastalarında azalmış kalp debisi ve daralmış nabız basıncı olmasına rağmen diyastolik hipertansiyon vardır. Şiddetli hipotiroidizm bradikardi, azalmış miyokardiyal kontraktile, düşük kalp debisi ve bazen hipotansiyon ile ilişkilidir. Aşırı konjestif kalp yetmezliği, önceden kalp hastalığı yokluğunda oldukça nadirdir. Bu muhtemelen hipotiroidizmde oksijenasyon ve kalp debisi için daha düşük doku taleplerinden kaynaklanmaktadır. Perikardiyal efüzyon mevcut olabilir. Klinik belirtileri arasında kalp seslerinde azalma, elektrokardiyogramda (EKG) düşük voltaj ve akciğer grafisinde büyük bir kalp silüeti yer alır; ancak, ventriküler fonksiyon nadiren tehlikeye girer. Tüm kardiyak anormallikler tiroid hormon tedavisi ile geri dönüşümlüdür.

## **TANI**

Miksödem koma tanısı başlangıçta öykü, fizik muayene ve diğer koma nedenlerinin dışlanması dayanır. Tanıdan şüphelenilen hastalarda tiroid fonksiyon testleri tanıyı doğrular.

### **Tanıdan ne zaman şüphelenilmelidir?**

Hipotermi, hiponatremi ve/veya hiperkapni olan koma veya depresif mental durumu olan her hastada miksödem koma tanısı düşünülmelidir. Yetersiz yanıt veren bir hastada olası miksödem koması varlığına ilişkin önemli ipuçları, tiroidektomi skarının varlığı veya hipotiroidizm için radyoaktif tedavi öyküsüdür. Aile üyelerinden alınan bir öyküde hastada sıklıkla tiroid disfonksiyonunun öncül semptomları ve ardından ilerleyici uyuşukluk, stupor ve koma geliştiği bildirilir.

## **LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ**

Miksödem koma tanısından şüphelenildiğinde tedaviden önce:

- TSH
- Serbest T4
- Kortizol

- Adrenokortikotropik hormon (ACTH) için kan örneği alınmalıdır.

Serum T4 konsantrasyonu genellikle çok düşüktür. Serum TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidizmde yüksek olabilir veya santral hipotiroidizmi gösterecek şekilde düşük, normal veya biraz yüksek olabilir. Miksödem komalı hastaların çoğunda primer hipotiroidizm vardır. Santral hipotiroidizmi olan hastalarda ilişkili hipopituitarizm ve sekonder adrenal yetmezlik olabilir. Ayrıca, şiddetli hipotiroidizmde strese hipofiz ACTH yanıtı bozulabilir. Ek olarak, otoimmün aracılı primer hipotiroidizmi olan hastalarda eşlik eden primer adrenal yetmezlik olabilir.

Miksödemli hastalarda hipoksemi, hiperkapni, hiponatremi, hiperkolesterolemi, artmış laktat dehidrogenaz ve kreatinin fosfokinaz enzim yüksekliği, hipoglisemi, normositik, mikrositer veya makrositer anemi, normal veya artmış idrar sodyum ekskresyonu görülür. Beyin omurilik sıvısı alındığında (genellikle ateşi ve mental durum değişiklikleri olan bir hastada enfeksiyonu ekarte etmek için), protein seviyelerinde orta derecede yükselme görülebilir.

## **TEDAVİ**

Miksödem komasından şüpheleniliyorsa, laboratuvar onayı beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Tedaviye rağmen ölüm oranı yüksek olduğu için agresif bir şekilde yönetilmesi gereken bir endokrin acil durumudur. Tablo 3 ile miksödem koma tedavisi özetlenmiştir.

Tedavinin ana prensipleri:

- Tiroid hormonu ve
- Glukokortikoidlerin (eşlik eden adrenal yetmezlik dışlanana kadar) replasmanı
- Destekleyici tedbirler alınması
- Eşlik eden sorunların (örn. enfeksiyon) uygun yönetimidir.

## **Tiroid Hormonu**

Miksödem koması olan hastalarda optimal tiroid hormon tedavisi yöntemi tartışmalıdır; çünkü farklı tedavi rejimlerinin etkinliğini karşılaştıran hiçbir klinik çalışma yoktur. Miksödem komalı hastalar için tek başına T4 yerine T4 ve T3 ile kombine tedavi öneren protokoller mevcuttur. Bazı uzmanlar T3'ün uygulanmasını desteklerken, periferal dokularda T4, 5'-deiyodinaz aktivitesi ile T3'e çevrildiği için sadece T4 verilmesini öneren uzmanlar da vardır. Gastrointestinal absorpsiyon bozulabileceğinden (ileus ya da gastrik atoni nedeniyle) mümkünse tüm hastalara T4 ve T3 yavaş bolus olarak intravenöz olarak verilmelidir.

- Tipik olarak 200 ila 400 mcg T4'lük bir başlangıç dozunu (plazma bağlayıcı proteinlerdeki T4 bağlama bölgelerini doyurmak için) intravenöz olarak uygulandıktan sonra hasta T4'ü ağızdan alabilene kadar günlük 50 ila 100 mcg'lik intravenöz dozları devam edilir. Daha hafif ve daha yaşlı hastalarda ve kardiyak komplikasyon (miyokard enfarktüsü, aritmi) riski taşıyanlarda doz aralığının alt sınırı tercih edilir.
- T3 intravenöz olarak eş zamanlı başlangıç dozu 5 ila 20 mcg, ardından sekiz saatte bir 2.5 ila 10 mcg olacak şekilde verilir. Yaşlı hastalar ve eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olanlar için daha düşük dozlar seçilir. Klinik düzelme olana ve hasta stabil olana kadar T3'e devam edilir.

Tedavinin işe yaradığını ve çok yüksek T3 düzeylerinden kaçınıldığını doğrulamak için serum T4 (veya serbest T4) ve T3 1-2 günde bir ölçülmelidir. Klinik ve biyokimyasal iyileşme tipik olarak bir hafta içinde belirgindir. Serum TSH, tiroid hormonunun tam replasman dozunu alan hipotiroid hastalarında tipik olarak haftada yaklaşık %50 oranında düşer. Bu nedenle, serum TSH'nin düşmemesi, yetersiz tedavinin bir göstergesidir. İyileşme sağlandıktan sonra (bilinç geri kazanılır, mental durum düzelir, pulmoner ve kardiyak fonksiyon düzelir), hasta tek başına oral T4 ile tedavi edilebilir. Başlangıç oral T4 dozu vücut ağırlığına, yaşa, eşlik eden kardiyovasküler hastalığa ve son intravenöz doza göre belirlenmelidir (kararlı durumda intravenöz dozdan oral doza geçilirken oral dozun yalnızca %75- 80'inin emildiğine dikkat edin).

### **Glukokortikoidler**

Eşlik eden adrenal yetmezlik olasılığı ortadan kaldırılana kadar, hasta stres dozlarında glukokortikoidlerle tedavi edilmelidir (örn. intravenöz hidrokortizon, 8 saatte bir 100 mg). Santral hipotiroidizmi olan hastalarda ilişkili hipopituitarizm ve sekonder adrenal yetmezlik olabilir. Ek olarak, otoimmün aracılı primer hipotiroidizmi olan hastalarda eşlik eden primer adrenal yetmezlik olabilir. Ayrıca, şiddetli hipotiroidizmde hipofiz ACTH salgılanması körelerek strese karşı normalin altında kortizol tepkisine neden olabilir. Serum kortizol düzeyi <30 mcg/dL ise hidrokortizon ilk 48 saat içine 50-100 mg intravenöz olarak verilmelidir. Daha sonra hipofiz adrenal aks tetkikleri altında 5-7 gün içinde kademeli azaltılmalıdır.

### **Destekleyici Önlemler**

Miksödem koması olan hastaların tedavisinde destekleyici önlemler son derece önemlidir ve ilk günlerde hayatta kalma ve ölüm arasında fark yaratabilir. Bu önlemler arasında yoğun bakım ünitesinde tedavi, gerekirse mekanik ventilasyon, elektrolitler ve glukoz dahil

intravenöz sıvıların uygun bir şekilde uygulanması, hipoterminin düzeltilmesi ve altta yatan herhangi bir enfeksiyonun tedavisi yer alır.

- Plazma sodyum konsantrasyonunda daha fazla azalmayı önlemek için hiponatremik hastalarda hipotonik sıvılardan kaçınılmalıdır.
- Hipotansiyon varsa ve hacim azalmasından kaynaklanmıyorsa saatler ile günler arasında tiroid hormon tedavisi ile düzeltilecektir. Sıvılara yanıt vermeyen şiddetli hipotansiyon, T4'ün yanıtı oluşuncaya kadar vazopresör ilaçla tedavi edilmelidir.
- Hipoterminin düzeltilmesi için battaniye ile pasif ısıtma tercih edilir. Aktif ısıtma, kan akımının subkutan dokulara doğru yeniden dağılımına ve vazodilatasyon, hipotansiyonunun kötüleşmesine ve kardiyak kollapsa neden olabileceği için önerilmez.
- Uygun kültürlerin negatif olduğu kanıtlanana kadar ampirik antibiyotik uygulaması düşünülmelidir.

**Tablo 3. Miksödem koma tedavisi**

|                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Levotiroksin 200 -400 mcg intravenöz yükleme olarak, ardından günlük 50 -100 mcg/gün iv veya Triiyodotironin 5-20 mcg intravenöz olarak, ardından 8 saatte bir 2.5- 10 mcg iv uygulayın.* |
| Hasta oral ilaçları tolere edebildiğinde, uygun bir oral levotiroksin dozuna geçin (oral doz yaklaşık olarak intravenöz dozun 0.75'e bölünmesiyle elde edilir).                           |
| Hidrokortizon 100 mg intravenöz olarak her 8 saatte bir başlanır (olası adrenal yetmezlik dışlanana kadar)                                                                                |
| Destekleyici önlemler:                                                                                                                                                                    |
| Yoğun bakıma hastayı yatır ve solunum desteği sağla (mekanik ventilasyon)                                                                                                                 |
| Hipotansiyonu düzeltmek için sıvılar ve vazopresör ilaçlar                                                                                                                                |
| Pasif ısıtma                                                                                                                                                                              |
| İntravenöz dektroz                                                                                                                                                                        |
| Ampirik antibiyotik tedavisini düşünün                                                                                                                                                    |
| Aritmileri monitorize edin ve gerektiğinde tedavi edin                                                                                                                                    |

\* Düşük kilolu ve yaşlı hastalarda ve kardiyak komplikasyon riski taşıyanlarda doz aralıklarının alt sınırı tercih edilir.

## PROGNOZ

Miksödem koması, %30-50'ye varan yüksek ölüm oranı nedeniyle agresif bir şekilde yönetilmesi gereken endokrin acil durumdur. Erken tanı ve etkin tedavi çok önemlidir. İleri yaş, kardiyak komplikasyonlar, bilinç kaybı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, kalıcı hipotermi ve sepsis

mortalite için belirleyici faktörlerdir. Tedaviye rağmen persistan hipotermi ve bradikardi kötü prognoz işaretidir.

## **TİROİD FIRTINASI**

### **TANIM**

Tiroid fırtınası, tirotoksikozun (dolaşımda tiroid hormonunun aşırı miktarda bulunması) ciddi klinik belirtileri ile karakterize, nadir görülen ve yaşamı tehdit eden akut bir durumdur. Ateş, taşikardi, anksiyete, ajitasyon, deliryum, akut psikoz, koma, bulantı-kusma, abdominal ağrı, diyare ve sarılık ile karakterizedir. Cerrahi, travma, enfeksiyon, akut iyot yükü veya doğum gibi akut bir olayla tetiklenebilir. Mortalitesi %10-30 arasında değişmekte olup erken tanı ve tiroide yönelik spesifik tedavi ve yoğun bakım ünitesinde destekleyici tedavi ile klinik sonuçları olumlu yönde etkilenmektedir.

Uzun süredir tedavi edilmemiş hipertiroidizmi (Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve soliter toksik adenom) olan hastalarda tiroid fırtınası gelişebilse de, genellikle tiroid veya tiroid dışı cerrahi, travma, enfeksiyon, akut iyot yükü (amiodaron kullanımı dahil), doğum, antitiroid ilaçların düzensiz kullanımı veya kesilmesi ve sağlık hizmetlerine zayıf erişim etiolojide yaygın olarak bildirilen tetikleyicileridir. Tiroid dışı cerrahi veya tiroidektomi yapılacak olan hipertiroidi hastalarının uygun preoperatif hazırlığı, cerrahi olarak indüklenen tiroid fırtınası prevalansında çarpıcı bir azalmaya yol açmıştır.

### **PATOFİZYOLOJİ**

Artmış tiroid hormon sentezi ve/veya artmış reseptör duyarlılığı sonucu ortaya çıkan artmış adrenerjik aktivite ile ilişkili bir klinik durum söz konusudur. Dolaşımda artan tiroid hormonları hücre sitoplazmasına alınır. T4 5'deiyodinaz enzimi tarafından aktif form olan T3'e dönüştürülür. Hücre çekirdeğine geçen T3, tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Hormon-reseptör ilişkisi sonrası dokuya özgü değişiklikler meydana gelir. Tirotoksikozdan metabolik dekompanze duruma geçiş tetikleyici bir uyarı sonrasında olmaktadır (Tablo 4).

**Tablo 4. Tiroid fırtınasını presipite eden faktörler**

|                                                                      |                                 |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ciddi enfeksiyon (en sık neden)                                      | Doğum                           |
| Antitiroid ilacın kesilmesi                                          | Travma (kalça kırığı gibi)      |
| İlaçlar (amidoraon, psödoefedrin, anestetik ajanlar, salisilat, vb.) | Tiroid veya tiroid dışı cerrahi |
| Diyabetik ketoasidoz                                                 | Radyoiodot                      |
| Miyokard enfarktüsü                                                  | İlaç reaksiyonu                 |
| Serebrovasküler olay                                                 | İyot içeren kontrast madde      |

## KLİNİK BULGULAR

Şiddetli ve yaşamı tehdit eden tirotoksikozu olan hastalarda tipik olarak hipertiroidizmin olağan semptomları abartılı şekilde görülür. Birçok hastada 140 atım/dakikayı geçebilen hızlarda kalp hızı (taşikardi) ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler bulgular vardır. Hipotansiyon, kardiyak aritmi ve kardiyovasküler kollapsa bağlı ölüm meydana gelebilir. Ajitasyon, anksiyete, deliryum, psikoz, sersemlik veya koma yaygındır ve çoğu kişi tarafından teşhis için gerekli kabul edilir. Diğer semptomlar şiddetli mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı veya sarılık ile birlikte karaciğer yetmezliği bulgularıdır. Fizik muayenede guatr, oftalmopati (Graves hastalığı varlığında), göz kapağında retraksiyon, el titremesi ve sıcak, nemli cilt saptanabilir. Hastalarda sarılık gelişmesi kötü bir prognostik bulgudur.

## TANI

Tiroid fırtınası tanısı, biyokimyasal hipertiroidizm kanıtı olan bir hastada şiddetli ve yaşamı tehdit eden bulguların (hiperpireksi, kardiyovasküler disfonksiyon ve değişen mentalite) varlığına dayanır. Tiroid fırtınasını teşhis etmek için evrensel olarak kabul edilmiş kriterler veya onaylanmış klinik araçlar yoktur. Burch ve Wartofsky, 1993 yılında tiroid fırtınasının tanımlanması için klinik kriterleri kullanan bir skrolama sistemi geliştirmiştir (Tablo 5). Bu puanlama sistemi duyarlı; ancak çok spesifik değildir.

Belirgin primer hipertiroidizmi olan tüm hastalarda düşük TSH ve serbest T4 ve/veya T3 yüksekliği vardır. Spesifik olmayan diğer laboratuvar bulguları şunları içerebilir:

- Hafif hiperglisemi (insülin salınımının katekolamin kaynaklı inhibisyonuna ve artmış glikojenolize sekonder)
- Hafif hiperkalsemi (hemokonsantrasyona ve kemik rezorpsiyonuna sekonder)
- Anormal karaciğer fonksiyon testleri
- Lökositoz veya lökopeni

Tiroid fırtınası olan hastalardaki hipertiroidizm derecesi (T4 ve/veya T3'ün yükselmesi ve TSH'nin baskılanması), genel olarak komplike olmayan aşikar hipertiroidizmi olan hastalardaki gibidir. Bu nedenle, hipertiroidizmin derecesi, tiroid fırtınası teşhisi için bir kriter değildir.

#### Talo 5. Burch ve Wartofsky Skalası

| Kriter                                          | Puan                               |
|-------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Termoregülatuar Sıcaklık (°C)</b>            |                                    |
| 37.2-37.7                                       | 5                                  |
| 37.8-38.3                                       | 10                                 |
| 38.4-38.8.                                      | 15                                 |
| 38.9-39.3                                       | 20                                 |
| 39.4-39.9                                       | 25                                 |
| ≥ 40                                            | 30                                 |
| <b>Kardiyovasküler Taşikardi (atım/dk)</b>      |                                    |
| 90-109                                          | 5                                  |
| 110-119                                         | 10                                 |
| 120-129                                         | 15                                 |
| 130-139                                         | 20                                 |
| ≥ 140                                           | 25                                 |
| <b>Atriyal fibrilasyon</b>                      |                                    |
| Yok                                             | 0                                  |
| Var                                             | 10                                 |
| <b>Konjestif kalp yetmezliği</b>                |                                    |
| Yok                                             | 0                                  |
| Hafif (ayak bileği ödemi)                       | 5                                  |
| Orta (her iki bazalde ral)                      | 10                                 |
| Şiddetli (pulmoner ödem)                        | 15                                 |
| <b>Gastrointestinal-hepatik klinik bozukluk</b> |                                    |
| Yok                                             | 0                                  |
| Orta (bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal)       | 10                                 |
| Ciddi (sarılık)                                 | 20                                 |
| <b>Santral sinir sistemi klinik bozukluk</b>    |                                    |
| Yok                                             | 0                                  |
| Hafif (ajitasyon)                               | 10                                 |
| Orta (deliryum, psikoz, aşırı letarji)          | 20                                 |
| Ciddi (nöbet, koma)                             | 30                                 |
| <b>Presipite edici faktör</b>                   |                                    |
| Yok                                             | 0                                  |
| Var                                             | 10                                 |
| <b>Toplam skor</b>                              |                                    |
| ≥ 45                                            | Yüksek olasılıkla tiroid fırtınası |
| 25-44                                           | Yaklaşmakta olan tiroid fırtınası  |
| <25                                             | Düşük olasılıkla tiroid fırtınası  |

## ETYOLOJİNİN BELİRLENMESİ

Tiroid fırtınası olan hastalarda tirotoksikoz etiyolojisinin belirlenmesi, tiroid fırtınasının klinik belirtileri olan hastaların hızlı tedavisini geciktirmemelidir. Tiroid fırtınası olan hastaların çoğunda Graves hastalığı olmakla beraber toksik adenom veya toksik multinodüler guatr altta yatan neden olabilir. Fransa'dan yapılan çok merkezli bir çalışmada, amiodaron kullanımı en yaygın tetikleyici faktör olmuştur. Onkoloji hastalarında checkpoint inhibitörlerinin kullanımıyla ilişkili destrüktif tiroidit, nadiren tiroid fırtınası ile ilişkili olabilir. Tirotropin reseptör antikollarının (TRAb) ölçülmesi veya bir radyoiyot alımının belirlenmesi, Graves hastalığını diğer hipertiroidizm nedenlerinden ayırabilir. Tiroid fırtınasında ayırıcı tanıda aşağıdaki durumların varlığı da göz ardı edilmemelidir.

- Sempatomatik kullanımı (amfetamin, kokain, ketamin, vb.)
- Enfeksiyon – sepsis
- Sıcak çarpması
- Deliryum
- Malign hipertermi
- İlaç yoksunluk durumu (kokain, opiat, vb.)
- Feokromasitoma
- Psikoz
- Organofosfat zehirlenmesi
- Malign nöroleptik sendrom

## TEDAVİ

Tiroid fırtınası mortalitesi yüksek olduğundan, hasta yoğun bakım ünitesinde tam destek tedavi ile izlenmelidir. Tiroid fırtınası tedavisinde standart ilaçlar daha yüksek dozlarda ve daha sık dozlama ile verilir ve tedavi glukokortikoidler, iyot solüsyonu gibi ek ilaçlarla genişletilir (Tablo 6). Tiroide yönelik spesifik tedaviye ek olarak, herhangi bir tetikleyici faktörün tanınması ve tedavisi, nihai sonuç için kritik olabilir. Ateş, diyare ve bulantı-kusma sonucu birçok hastada dehidratasyon gelişebilir. Bu nedenle sıvı replasmanı oldukça önemlidir. Enfeksiyon tanımlanmalı ve tedavi edilmeli ve hiperpireksi agresif bir şekilde düzeltilmelidir. Aspirin yerine asetaminofen kullanılmalıdır çünkü; aspirin T4'ü tiroksin bağlayıcı globülinden ayırıp, serum serbest T4 ve T3 konsantrasyonlarını artırabilir. İnatçı ateşi olan hastalarda soğutma battaniyeleri ve buz torbalarının kullanılması düşünülmelidir.

**Tablo 6. Tiroid fırtınası tedavisi**

|                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Destekleyici tedavi                                                                                                                                                                |
| Sıvı                                                                                                                                                                               |
| Oksijen                                                                                                                                                                            |
| Soğutucu battaniye                                                                                                                                                                 |
| Asetoaminofen                                                                                                                                                                      |
| Multivitaminler                                                                                                                                                                    |
| Endike ise antibiyotik                                                                                                                                                             |
| Spesifik tedavi                                                                                                                                                                    |
| Propranolol 40-80 mg 6 saatte bir oral                                                                                                                                             |
| Propiltiourasil 6 saatte bir 150 mg veya metimazol 8 saatte bir 20 mg;<br>oral uygulama uygun değilse rektal verilebilir.                                                          |
| Satüre potasyum iyodür solüsyonu, günde 2 kez 5 damla (250 mg); veya iyoponoik asit 0.5 gr iv iv veya oral<br>günde 2 kez veya ioheksol 0.6 gr (2 ml omnipaque 300) iv günde 2 kez |
| Deksametazon 6 saatte bir 2 mg                                                                                                                                                     |
| Kolestiramin veya kolestipol 20-30 gr/gün                                                                                                                                          |

**Beta bloker tedavi**

**Propranolol:** Yüksek dozlarda tip 1 deiodinaz'ı inhibe ederek T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe eder. Propranolol dozu, kalp hızı ve kan basıncına göre her 4-6 saatte bir ağızdan 60 ila 80 mg olmak üzere yeterli kalp hızı kontrolü elde etmek için titre edilir. İntravenöz veya nazogastrik tüp yoluyla da verilebilir. İntravenöz dozu, 10 dakika boyunca 0.5-1 mg, ardından birkaç saatte bir 10 dakika boyunca 1-2 mg'dır. Nadiren daha yüksek dozlar gerekebilir, ancak hipotansiyondan ve kalp yetmezliği olan hastalarda yetmezliğin şiddetlenmesinden kaçınmak için dikkatli olunmalıdır. İntravenöz uygulama mutlak hastanın monitorize edilebileceği bir ortamda yapılmalıdır.

**Esmolol:** Kısa etkili olan 250-500 mcg/kg'lık bir yükleme dozu ve ardından dakikada 50-100 mcg/kg'lık bir infüzyonu şeklinde önerilmektedir. Beta blokerler, astımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya şiddetli periferik vasküler hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Sistolik işlev bozukluğu olan akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Beta blokerler ancak tiroid fonksiyon testleri normale döndükten sonra kesilebilir.

## Tiyonamidler

Tiyonamidler, uygulamadan sonraki 1-2 saat içinde de-novo tiroid hormon sentezini bloke eder. Bununla birlikte, tiroid bezinden önceden oluşturulmuş hormonun salınması üzerinde hiçbir etkileri yoktur. Tirotoksikoz tedavisinde propiltiourasil (PTU) ve metimazol kullanılmaktadır. Tiroid bezi dışında T4'ten T3'e dönüşümünü azaltması nedeniyle PTU, metimazole tercih edilir. T3 seviyeleri, PTU'dan sonraki 24 saat içinde yaklaşık %45, metimazolden ise %10-15 oranında düşer. Metimazol, şiddetli (ancak yaşamı tehdit etmeyen) hipertiroidizm tedavisinde tercih edilir çünkü metimazolün daha uzun bir etki süresi vardır ve haftalar süren tedaviden sonra PTU'ya göre serum T3'ün daha hızlı normalleşmesini sağlar. Ayrıca hepatotoksisite sıklığının daha az olması, daha iyi güvenlik profili ve daha iyi uyum sağlanması nedeniyle tercih edilmektedir. Tiroid fırtınasında hem tiroid fırtınası ile ilişkili önemli mortalite hem de eş zamanlı gastrointestinal işlev bozukluğu ilişkili zayıf emilim olasılığı nedeniyle, daha yüksek dozlar kullanılır.

**Propiltiourasil (PTU):** Amerikan Tiroid Derneği (ATA) kılavuzu 500-1000 mg yükleme dozundan sonra her 4 saatte bir 200-250 mg önermektedir. Verilebilecek maksimum toplam doz 1200-1500 mg/gün'dür. Yoğun bakımda PTU başlanan hastalar T3 düştüğünde veya hastaneden taburcu edilmeden önce metimazole geçilmelidir. Bilinci açık hastada oral verilirken, oral alamayan hastada nazogastrik veya rektal yolla verilebilir.

**Metimazol:** Metimazol dozu, her 4-6 saatte bir ağızdan 20 mg'dır. Metimazole geçildiğinde, başlangıç dozu genellikle yüksektir, hastanın klinik durumuna bağlı olarak bölünmüş dozlar halinde günlük 30 ila 40 mg verilebilir. Doz daha sonra ötiroidizmi korumak için titre edilir. Verilebilecek maksimum toplam doz 120 mg/gün'dür. Parenteral uygulama için 40 mg'ın sulandırılarak verilmesi önerilmektedir. Tiyonamidler, rektal yoldan suppozituar veya enema şeklinde uygulandığında terapötik etki açısından farklılığın olmadığı tespit edilmiştir.

**Tiyonamid alamayan hastalar:** Tiyonamid toksisitesi yaygın olmamakla birlikte, bazı hastalar nadir görülen yan etkiler (agranülositoz veya hepatotoksisite gibi) veya alerji nedeniyle tiyonamidlere devam edemezler. Graves hastalığı olan hastalarda tiyonamidlerin kesilmesinden sonra (agranülositoz veya hepatotoksisite nedeniyle) tiroid fırtınası bildirilmiştir. Acil hipertiroidizm tedavisi gerektiren bu tür hastalarda tiroidektomi tercih edilen tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, acil tiroidektomi için çok kararsız olan ve bir tionamide şiddetli reaksiyon

öyküsü olan kritik derecede bir hastada, yakın izlem ile 1-2 hafta boyunca alternatif ilacın dikkatli kullanımı (granülosit sayımları/karaciğer fonksiyon testleri) düşünülebilir.

### **Diğer tedaviler**

**Kolestiramin:** Tiroid hormonları, glukuronid ve sülfat ile konjuge olur ve konjugasyon ürünleri karaciğerde metabolize edilir. Serbest tiroid hormonları bağırsakta salınır ve geri emilir. Safra asidi sekestranlarının (kolestiramin oral günde dört kez 4 g), enterohepatik dolaşıma ve tiroid hormonunun geri dönüşümüne müdahale ederek tirotoksik hastalarda tiroid hormon düzeylerini düşürdüğü tespit edilmiştir. Kolestiramin tiroid fırtınası olan hastalarda, özellikle tiyonamidleri tolere edemeyen hastalarda faydalı bir yardımcı tedavi olabilir. Kolestiramin oral ilaçların emilimini engelleyebileceğinden, oral olarak verilen diğer ilaçlar kolestiramin uygulamasından 2 saat önce veya 2 saat sonra verilmelidir. Klinik durum düzeldiğinde kolestiramin kesilebilir.

**Glukokortikoidler:** Tiroid fırtınası bulguları olan hastalara glukokortikoidler (hidrokortizon 300 mg yükleme dozunun ardından 8 saatte bir 100 mg veya deksametazon 2 mg 6 saatte bir intravenöz) uygulanır. Ancak şiddetli yaşamı tehdit etmeyen hipertiroidizmi olan hastalarda rutin olarak glukokortikoid kullanımı önerilmez. Glukokortikoidler, T4'ten T3'e dönüşümü azaltır. Altta yatan otoimmün (Graves) süreç üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilirler ve ek olarak sınırlı adrenal rezervi tedavi edebilirler. Glukokortikoidlerin dozu azaltılarak kesilir. Glukokortikoid azaltma hızı, hastanın klinik seyrine bağlıdır; uzun süreli yoğun bakım ünitesinde yatan ve daha uzun süreli glukokortikoid tedavisi alan hastalarda daha yavaş bir azaltma gereklidir.

**İyotlu radyokontrast ajanlar:** Oral kolesistografi için kullanılan iyopanoik asit ve diğer iyotlu radyokontrast ajanlar hipertiroidizmi tedavi etmek için kullanılmıştır; ancak tiroid fırtınasındaki etkinliklerine ilişkin çok az yayınlanmış veri vardır. Bunlar, T4'ten T3'e dönüşümün güçlü inhibitörleridir ve farmakolojik miktarlarda tiroid hormonu salınımını bloke etmede ek faydaları vardır. Şiddetli hipertiroidizmi tedavi etmede ve hipertiroid hastalarını acil ameliyata hazırlamada faydalı olabilirler. Bu ajanlar şiddetli hipertiroidizmi olan hastalara günde bir kez 0.5-1 g dozda verilebilir. İyotlu olduklarından, iyotun yeni hormon sentezi için substrat olarak kullanılmasını önlemek için tiyonamidden en az bir saat sonra verilmelidirler.

**Plazmaferez:** Plazmaferez, geleneksel tedavi başarılı olmadığında denenmiştir. Tiyonamidleri tolere edemeyen hastalarda ve acil tiroidektomi için hazırlanan hastalarda bir seçenektir. Plazmaferez, sitokinleri, antikorları ve tiroid hormonlarını plazmadan uzaklaştırır. Plazmaferezin etkileri geçicidir ve 24-48 saat sürer.

**Lityum:** Tiroid hormonunun salınmasını akut olarak bloke etmek için verilmiştir. Bununla birlikte renal ve nörolojik toksisitesi faydasını sınırlar.

## KAYNAKLAR

1. Ylli D, Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. Pol Arch Intern Med. 2019 Aug 29;129(7-8):526-534. doi: 10.20452/pamw.14876. Epub 2019 Jun 25. Erratum in: Pol Arch Intern Med. 2019 Sep 30;129(9):653. PMID: 31237256; PMCID: PMC6721612.
2. Gardner G, David, Temel ve Klinik Endokrinoloji, Lange, Onuncu Baskı.
3. Başar Candar, Acil Dahiliye, İstanbul Kitabevleri, 2017.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2020.
5. Taylan Kabalak, Tiroid Hastalıkları Kitabı, 2019.
6. 2023 UpToDate, Thyroid Storm and Myxedema Coma.