

Hekimlerin
Hipertiroidi
Sorularına Yanıtlar

Prof. Dr. Erdiñç ERTÜRK

Ayrıntılı Endokrinoloji Serisi 2

Medyay Kitabevi

© 2021 Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK

Hekimlerin Hipertiroidi Sorularına Yanıtlar

ISBN: 978-605-80859-8-5

Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK

erdincerturk.com

drerdincerturk@gmail.com

twitter/drerdincerturk

Bu kitabın, 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince yazarın yazılı izni olmadan bir bölümünden alıntı yapılamaz; fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz; resim, şekil, şema, grafik, vb.'ler kopya edilemez. Her hakkı yazarına aittir.

Sayfa Düzeni ve Kapak Tasarımı

SRA Grafik Tasarım Dizgi Merkezi

www.dizgimerkezi.com

Baskı ve Cilt

Yoroz Basım Dağıtım

Medyay Kitabevi

Bursa Uludağ Üniversitesi İ.İ.B.F. A Blok

Zemin Kat Görükle Nilüfer / BURSA

Tel: 0224 221 45 30 Faks: 0224 442 86 48

E-posta: info@medyay.com Web: www.medyay.com

Önsöz

“Ayrıntılı Endokrinoloji Serisi” tanımlaması ile başladığım serinin ikinci kitabını ancak yazabildim. Kısıtlanmalı COVID-19 günleri bu kitabı yazmama fırsat yarattı. Daha önce yazdığım “Hasta ve Hekimlerin Prolaktinoma Sorularına Yanıtlar” kitabımda olduğu gibi, bu kitapta da hipertiroidi ile ilgili olabilecek tüm sorulara güncel literatürü irdeleyerek yanıt vermeye çalıştım. Literatür bilgilerini kırk yıla yaklaşan hekimlik tecrübemle harmanlayarak, klinik pratikte kullanılacak şekilde vermeyi amaçladım. Konuları başlıklar ile değil, hipertiroidi ile ilgili soruların yanıtlarına kolayca ulaşılabilir şekilde yazdım. Tiroid hastası değerlendirilen tüm hekimlerin ellerinin altında bir referans kitap olarak bulunmasını dilerim.

Her zaman yanımda olan ve önerileri ile bana yol gösteren ailem Işık, Ufuk ve Sevil’e destekleri için teşekkür ederim.

14 Şubat 2021

İçindekiler

BÖLÜM 1

Tirotoksikoz / Hipertiroidi 1

- 1.1. Tanımlamalar.....3
- 1.2. Tirotoksikoz Yapan Hastalıklar.....13
- 1.3. Tirotoksikoz Kliniği.....29

BÖLÜM 2

Tirotoksikozda Tanı, Ayırıcı Tanı 43

- 2.1. Tirotoksikoz Araştırılacak Hastalar45
- 2.2. Tirotoksikoz Tanısı54
- 2.3. Tirotoksikoz Ayırıcı Tanısı.....63

BÖLÜM 3

Tirotoksikozlu Hastalarda Tedavi Seçenekleri 79

- 3.1. Antitiroid İlaçlar82
- 3.2. Radyoaktif İyot Tedavisi96
- 3.3. Cerrahi Tedavi..... 115
- 3.4. Tirotoksikozlu Hastalarda Kullanılabilen Diğer Tedaviler 129

BÖLÜM 4

Tirotoksikoz Yapan Hastalıkların Tedavisi..... 139

- 4.1. Graves Hastalığında Tedavi 141
- 4.2. Toksik Nodüler Guatrli Hastalarda Tedavi 167
- 4.3. Tirotoksikoz Yapan Diğer Durumların Tedavisi..... 174

BÖLÜM 5

Özel Tirotoksikoz Durumlarında Tanı, Tedavi 181

- 5.1. Subklinik Tirotoksikoz..... 183
- 5.2. Gebelikte Tirotoksikoz..... 192
- 5.3. Amiodarona Bağlı Tirotoksikoz 213
- 5.4. Tiroid Firtınası..... 229

Yararlanılan Tüm Kaynaklar 245

Dizin 269

BÖLÜM 1

Tirotoksikoz / Hipertiroidi

- 1.1 Tanımlamalar
- 1.2 Tirotoksikoz Yapan Hastalıklar
- 1.3 Tirotoksikoz Kliniği

1.1 Tanımlamalar

1.1.1 Tirotoksikoz tanımı hipertiroidi tanımından farklı mıdır?

Kanda tiroid hormon seviyesinin artması sonucu, dokuların gereğinden fazla tiroid hormonuna maruz kalması ile oluşan klinik tabloya "tirotoksikoz" adı verilir. Bu artışın sebebi tiroid bezinden hormon sentezinin artışı ise bu durum "hipertiroidi" olarak adlandırılır. Graves hastalığı, toksik nodüler guatr gibi durumlarda tiroid bezinden hormon sentezinin artmasına bağlı olarak serumda tiroid hormonu seviyesi artmıştır. Bu hastalıklar hipertiroidiye sebep olurlar. Tirotoksikoz sebebi çok sıklıkla hipertiroidiye bağlı olduğu için hipertiroidi tanımı sıklıkla tirotoksikoz anlamında kullanılabilir. Aslında tirotoksikoz geniş grubu tanımlar ve hipertiroidi tirotoksikozun alt grubudur.

Hipertiroidiler dışında "hipertiroidisiz tirotoksikoz" durumları da vardır. Bu hastalarda kanda tiroid hormonu seviyelerinin artmasına bağlı olarak tirotoksikoz kliniği oluşmuş olmasına rağmen, tiroid bezinden tiroid hormonu sentezi artmamıştır. Hipertiroidisiz tirotoksikozlara en kolay anlaşılır örnek hastanın yüksek doz tiroid hormonu ilacını kullanması durumudur. İlaç olarak alınan tiroid hormonuna bağlı kanda tiroid hormonu seviyesinin artmış olması hipertiroidi anlamına gelmez. Benzer şekilde tiroid bezinde destrüksiyona yol açarak kanda tiroid hormonu artması durumu da hipertiroidi değildir. Bu konuda ayrıntılar ilgili bölümlerde anlatılmıştır (bkz. 1.2.4).

Ayrıca tirotoksikoz tanımı tirotoksik kriz ile karıştırılmamalıdır. "Tirotoksik kriz" hastada yaşamsal risklerin olduğu tirotoksikozun çok şiddetli formudur. Hastalarda tirotoksikozun sık görülen kardiyak bulgularına ek olarak gastrointestinal ve santral sinir sistemi bulguları da vardır. Tirotoksik kriz "tiroid fırtınası" olarak da tanımlanmaktadır (bkz. 5.4).

Tirotoksikoz sınıflaması

- ❖ *Hipertiroidiler*
- ❖ *Hipertiroidisiz tirotoksikozlar*

1.1.2 Hipertiroidisiz tirotoksikozlarda tiroid hormon kaynağı neler olabilir?

Hipertiroidisiz tirotoksikozlu hastalarda serum tiroid hormon seviyesinde artış farklı sebeplere bağlı olabilir. Sıklıkla karşılaşılabilecek hipertiroidisiz tirotoksikoz sebebi tiroid hormonu kullanımına bağlı görülen tirotoksikoz durumudur. Hastaya ilaç kullanması önerilmiş olabilir ancak uygun dozda kullanmıyor olabilir veya ilaç önerilmediği halde gereksiz olarak yüksek dozda

1.2 Tirotoksikoz Yapan Hastalıklar

1.2.1 Toplumda tirotoksikozun sıklığı ne kadardır?

Toplumlarda tirotoksikoz görülme oranları o toplumda iyot eksikliği olup olmamasına göre farklılıklar gösterir. İyot tüketimi yeterli toplum olan Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda tirotoksikoz görülme prevalansı % 1.3 saptanmıştır. Bu hastaların % 0.56'sı aşikar tirotoksikoz, geri kalan % 0.75'i subklinik tirotoksikozdur. Yıllık yeni tirotoksikoz olgusu görülme olasılığı 100 000 nüfus için 20-80 arasında bildirilmektedir. İyod eksikliği olan toplumlarda tirotoksikoz insidansı ise % 3'e ulaşabilmektedir. Bu toplumlarda toksik multinodüler guatr olasılığının arttığı görülmektedir.

Tirotoksikoz nedenlerinin görülme sıklıkları da o toplumdaki iyot tüketimine göre değişiklikler göstermektedir. İyot tüketimi yeterli toplumlarda tüm tirotoksikozların içinde Graves hastalığı oranı % 60-80, subakut tiroidit oranı % 15-20, toksik multinodüler guatr oranı % 10-15, toksik adenom oranı % 3-5 olarak verilmiştir. İleri yaş hastaların büyük çoğunluğunu toksik multinodüler guatrlı hastalar oluşturmaktadır. Genç orta yaş tirotoksikozlu hastalarda etyoloji incelendiğinde gebelik ve postpartum tiroidit göz önüne alınmaz ise sebebin % 80-95 oranında Graves hastalığı olduğu görülmüştür.

İyot yetersiz toplumlarda ise nodül görülme olasılığındaki artış ile birlikte toksik nodül görülme olasılığı da artar. Bu toplumlarda tirotoksikoz etyolojisi oranlarına bakıldığında toksik multinodüler guatr olasılığı % 40-50 oranlarına ulaşabilmektedir. İyot yetersizliği olan bazı uluslar tuz, ekmek gibi besinleri iyottan zenginleştirmişlerdir. Bu ülkelerde iyot zenginleştirilmesi öncesi ve sonrası tirotoksikoz oranlarını araştıran çalışmalarda iyot zenginleştirilmesi sonrası dönemde tirotoksikoz görülme olasılığının % 30-50 oranında arttığı saptanmıştır. Artış nedeni iyot eksik toplumdaki nodüler guatrlı hastaların toksik nodül haline dönmeleri olduğu görülmüştür.

İyot tüketimi yeterli bir toplumda epidemiyolojik tirotoksikoz verileri

❖ <i>İnsidans</i>	% 1.3
• <i>Aşikar tirotoksikoz</i>	% 0.56
• <i>Subklinik tirotoksikoz</i>	% 0.75
❖ <i>Yıllık insidans</i>	% 0.06

1.3 Tirotoksikoz Kliniği

1.3.1 Kanda tiroid hormonu seviyesinin yükselmesinin sonuçları nelerdir?

Tiroid hormonunun hücre düzeyinde etkilerini büyük çoğunlukla triiyodotironin hormonu yaptığı gösterilmiştir. Triiyodotironin hormonu hücrelerde bulunan nükleer reseptörlerine bağlanır ve genetik yanıtın oluşmasını sağlar. Reseptörlerin uyarılması sonucunda hücrelerdeki adrenerjik reseptör sayısının arttığı böylelikle adrenerjik semptomların şiddetlendiği görülür. Tüm dokularda ve organ sistemlerinde etki göstererek termogenezi ve bazal metabolizmayı artırır. Santral sinir sisteminin sağlıklı gelişmesini, somatik ve pubertal gelişmeyi sağlar. Hepatik, kardiyak, nörolojik ve müsküler fonksiyonlarda önemli proteinlerin sentezlenmesini düzenler.

Tirotoksikoz durumunda vücudun tüm sistemleri ile ilgili semptomlar görülebilir (bkz. 1.3.2). Semptomlar çok farklı şiddette olabilir. Genellikle serum tiroid hormonu seviyesi hafif artmış olgularda belirtiler silik, seviye çok fazla artmış kişilerde ise semptomlar daha şiddetli olmaya eğilimlidir. Serum tiroid hormon seviyeleri ile klinik belirtiler arasında korelasyon olsa da genellikle çok güçlü değildir. Serum seviyeleri çok fazla artmış olmasına rağmen semptomların çok hafif olabildiği kişiler de vardır. Hormon seviyeleri dışında kişinin yaşı da semptomların oluşmasında önemli bir faktördür. Genç kişilerde genellikle semptomlar belirgin iken, serum tiroid hormon seviyeleri bariz yüksek olmasına rağmen yaşlılarda semptomlar gözlenmeyebilir.

Tiroid hormonu yüksekliğinin uzun dönem olumsuz sonuçları da vardır. Hafif semptomları olanlar günlük yaşamlarında çok fazla etkilenmiyor olabilirler. Ancak bu hastalarda uzun vadede aritmi, kalp yetmezliği, osteoporoz görülme olasılığı belirgin artar. Komorbiditeleri olan yaşlı hastalar tirotoksikoz ile kolaylıkla dekompanze hale gelebilirler. Yapılan araştırmalar tirotoksikoza bağlı atrial fibrilasyon durumlarında emboli ve konjestif kalp yetmezliği riskinin diğer nedenlere bağlı atrial fibrilasyonlu hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Tirotoksikozlu hastaların pek çoğunda semptomlar hastanın yaşamını tehdit eder seviyede olmayabilir ancak kolaylaştırıcı bir faktör eklendiğinde hasta tiroid krizine girebilir.

Tirotoksikozda karşılaşılabilen diğer nadir ciddi semptom tirotoksik periodik paralizidir. Tirotoksikozlu hastaların % 0.2'sinde görüldüğü bildirilmiştir. Asyalılarda daha sık görülür. Tiroid hormonunun potasyumu yoğun biçimde kas hücresi içine sokması sonucu oluşan bir tablodur. Serum potasyum seviyesi düşüktür. Hastada paralizi derecesinde miyopatiye yol açabilir. Nadir de olsa ölümcül kardiyak disritm oluşturacak seviyede düşük olabilir. Gecikmeden potasyum desteği sağlanmalı, beta-bloker tedavi eklenmeli ve tirotoksikoza yönelik tedavi başlanmalıdır (bkz. 1.3.15).

BÖLÜM 2

Tirotoksikozda Tanı, Ayırıcı Tanı

- 2.1 Tirotoksikoz Araştırılacak Hastalar
- 2.2 Tirotoksikoz Tanısı
- 2.3 Tirotoksikoz Ayırıcı Tanısı

2.1 Tirotoksikoz Araştırılacak Hastalar

2.1.1 Hiçbir yakınması olmayan ve sağlıklı olarak değerlendirilen kişiler arasında tirotoksikoz taraması yapılması gereken kişiler var mıdır?

Serum TSH ölçümü tiroid disfonksiyonunu göstermesi bakımından altın standart bir tetkiktir. Primer hipotiroidi olasılığı olan kişilerin tanınmasında kullanıldığı gibi tirotoksikoz olasılığı olan kişilerin tanınmasında da serum TSH ölçümü kullanılmaktadır. Bu nedenle bir kişiye hipotiroidi taraması yapılıyorsa aynı zamanda bir bakıma tirotoksikoz taraması da yapılmış olur. Güvenilir bir tetkik olması, yaygın ve kolay uygulanabilir bir tetkik olması nedeni ile serum TSH ölçümü hem hipotiroidi hem de tirotoksikoz taraması amacı ile kullanılmaktadır.

Yenidoğanda hipotiroidi tanısı erken konulamaz ve tedavisi yapılmaz ise ciddi sonuçlara sebep olabilecek bir durumdur. Bu nedenle çok sık karşılaşılmayan bir durum olsa da her yenidoğan bebekte hipotiroidi taraması mutlaka yapılmalıdır. Tanı ne kadar erken konulursa bebeklerin nörolojik gelişmelerinin olumsuz etkilenmeleri o kadar önlenebilir. Serum TSH ölçümü yapıldığında neonatal tirotoksikoz taraması da yapılmış olur. Yeni doğanlar dışında gebeler, daha önce tiroid peroksidaz antikor pozitifliği olanlar, başka bir otoimmün hastalığı olanlar, aile anamnezi olanlar, Down ve Turner sendromlu hastalar, lityum, amiodaron gibi tiroid fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullanan hastalara hipotiroidi taraması yapılması önerilmektedir.

Günümüzde Hashimoto hastalığının çok sık görülmesi ve TSH ölçümünün yaygın olarak güvenilir bir şekilde yapılabilmesi nedeni ile sağlıklı popülasyonda da hipotiroidi taraması yapılması önerilmektedir. Genel tarama önermeyen rehberlerde de "agresif olgu araştırma" denilen en ufak şüphe varsa o kişilerin tetkik edilmesini önermektedir. Genel tarama öneren rehberler sıklıkla 50 yaş üzerinde tarama önerirken, bazı rehberler 35 yaş üzerinde hem kadınlarda hem erkeklerde tarama yapılmasını önermektedir. Bu amaçla sadece serum TSH ölçümünün yapılması ve her 5 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir. Hipotiroidi olgularının erken tanısı için önerilen tarama ile bir anlamda tirotoksikoz taraması da yapılmış olur. Genel öneri "refleks test" şeklinde tarama yapmaktır. Hastadan serum TSH ölçümü yapılır, serumu saklanır. Sonuç normal aralıkta ise klinisyene bildirilir. TSH seviyesi normalden düşük veya yüksek ise tekrar istem yapılması beklenmeden saklanan serumdan serbest T4 ölçümü yapılır ve her iki sonuç birlikte bildirilir.

Graves hastalığı kadınlarda, sigara içenlerde, yersinia enterocolitica enfeksiyonu geçirenlerde, immün modülatör ilaç kullananlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Doğum sonrası lohusalık döneminde tüm otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Graves hastalığı olasılığı artmaktadır. Belli kişilerde Graves hastalığı daha sık görülse de klinik şüphe olmayan kişilerde tirotoksikoz taraması çok nadiren önerilmektedir. Önceki hamileliğinde postpartum tiroidit geçiren kadınlarda bir sonraki doğum sonrası lohusa döneminde postpartum tirotoksikoz açısından tektik

2.2 Tirotoksikoz Tanısı

2.2.1 Serum TSH ölçümünün tirotoksikoz tanısında sensitivitesi ve spesifisitesi primer hipotiroidi tanısındaki kadar yüksek midir?

Serum tiroid hormonu seviyesi ile TSH seviyesi arasında parabolik bir negatif feed-back ilişki vardır. Serum tiroid hormonu çok az arttığında veya azaldığında serum TSH seviyesi tersi yönde geometrik biçimde artar veya azalır. Bu ters korelasyona bağlı olarak serum TSH değişimleri tiroid disfonksiyonunu göstermede çok hassas olarak kullanılmaktadır. Tiroid bezinden yeterli hormon sekresyonu olmadığı primer hipotiroidide serum TSH seviyeleri erken evrelerde bile normalin birkaç kat üstüne çıkabilmektedir. Serum TSH seviyesini ölçmek için ilk olarak geliştirilen yöntemler bu çok yüksek değerleri saptayabilmekte ancak çok düşük değerleri hassas bir şekilde ölçmemekte idi. Bu nedenle ilk geliştirilen radyoimmün assay yöntemler tirotoksikozlu hastalarda düşük TSH seviyelerini göstermesi bakımından güvenilir yöntemler değil idi.

Daha sonra geliştirilen ve 2. jenerasyon olarak adlandırılan immünoradyometrik assay (IRMA), enzim linkli immünosorbent assay (ELISA) ve enzim immün assay (EIA) ile yapılan ölçümler düşük TSH seviyeleri hassas olarak saptanabilmektedir. Günümüzde de yaygın olarak kullanılan bu yöntemlerin hassasiyeti 0.07 mIU/L civarında olduğu gösterilmiştir. Yapısal olarak benzeyen hCG, FSH, LH ile çapraz reaksiyonları çok düşüktür. Derin anemi, hiperbilüribinemi, belirgin hipertrigliseridemi durumlarında hatalı sonuçlar elde edilebilmektedir.

Daha sonra geliştirilen 3. jenerasyon ultrasensitif yöntemler ile serum TSH seviyesi 0.01 mIU/L hassasiyetinde ölçülebilmektedir. Direkt immünokemilüminassay (IMCL), mikropartikül enzim immünoassay (MPEIA) ve lumino immün assay (LIA) yöntemleri TSH seviyesinin ultrasensitif hassasiyette ölçülebilen yöntemlerdir. Klinik şüphe durumlarında daha pahalı olan bu yöntemlerin kullanılması gerekebilir.

Tirotoksikoz tanısında serum TSH seviyesinin alt sınırı kullanılmaktadır. Sensitif yöntemler geliştirildikçe alt sınır değiştirilmiştir. Çok hassas olmayan yöntemlerde alt sınır 1 mIU/L kabul edilmekte iken günümüzde daha düşük seviyelere indirilmiştir. Günümüzde pek çok merkezde alt sınır olarak 0.20-0.45 mIU/L arasındaki bir değer kabul edilmektedir.

2.2.2 Tirotoksikoz tanısı algoritmi nasıldır?

Hassas TSH ölçümü tirotoksikoz tanısında sensitivitesi ve spesifisitesi en yüksek, altın standart bir yöntemdir. Tirotoksikozlu hastaların birkaç istisna hariç hemen tamamında serum TSH seviyelerinin normal değerinin altında, hatta 0.01 mIU/L seviyesinin altında ölçülemez seviyede

2.3 Tirotoksikoz Ayırıcı Tanısı

2.3.1 Tirotoksikozlu hastada etyolojiye yönelik ayırıcı tanı algoritması nasıldır?

Tirotoksikoz tanısı konulan hastanın tedavisi etyolojisine göre yapılmalıdır. Bir önceki bölümde anlatıldığı gibi tirotoksikoz yapan çok sayıda hastalık veya durum vardır ve tedavileri arasında farklılıklar vardır. Tiroid hastalıklarının etyolojik tanısında tiroid antikorları, tümör belirteçleri, ultrasonografi, sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri veya iğne biyopsileri çok sık kullanılan yöntemlerdir. Tirotoksikoz tanılı bir hastada bu testlerden hangilerinin yapılması gerektiğine anamnez ve fizik muayene bulgularına göre karar verilir. Bu nedenle tirotoksikoz tanısı konulan bir hastada standart bir tetkik algoritması önerilmesi doğru değildir.

Hastanın anamnez ve fizik muayene özelliklerine göre etyolojiyi saptamak için istenecek tetkik algoritması değişir. Öncelikle kullandığı ilaçlar gözden geçirilmelidir. Daha sonra en sık karşılaşılan Graves hastalığı veya toksik nodüler guatra yönelik anamnez ve fizik muayene bulguları değerlendirilmelidir. Daha nadir karşılaşılan tirotoksikoz nedenlerine yönelik bulguları olanlarda o tanılara yönelik tetikler öncelikle yapılmalıdır.

Tirotoksikozlu hastada etyolojiye yönelik değerlendirmede dikkat edilecek özellikler

- ❖ *Kullandığı ilaçlar (özellikle levotiroksin, amiodaron)*
- ❖ *Tiroid muayenesinde nodül / diffüz hiperplazi varlığı*
- ❖ *Oftalmopati, dermopati bulguları*
- ❖ *Üst solunum yolu enfeksiyonu, lokal ağrı, ateş*
- ❖ *Gebelik / lohusalık durumu*
- ❖ *Hipofiz adenomu düşündürecek bulgular*
- ❖ *Faktiyel ilaç kullanımı olasılığı açısından psikolojik durum*

BÖLÜM 3

Tirotoksikozlu Hastalarda Tedavi Seçenekleri

- 3.1 Antitiroid İlaçlar
- 3.2 Radyoaktif İyot Tedavisi
- 3.3 Cerrahi Tedavi
- 3.4 Tirotoksikozlu Hastalarda Kullanılabilen Diğer Tedaviler

3.1 Antitiroid ilaçlar

3.1.1 Tirotoksikoz durumunda kullanılabilen medikal ajanlar nasıl etki gösterirler?

Tiroid hormonu serum seviyesi yüksek olduğu durumlarda etkisini azaltmak amacı ile farklı etki potansiyelleri olan ilaçlar kullanılabilir. *i)* Bazı ilaçlar tiroid hormonu sentezini sağlayan enzimlerin inhibisyonunu sağlayarak tiroid hormonu yapımını azaltırlar. *ii)* Bazı ilaçlar ise sentezlenmiş tiroid hormonunun tiroid bezinden salgılanmasını baskırlar. *iii)* Periferde tiroksinin triiyodotironine dönüşümünü azaltarak olumlu etki sağlayan bazı ilaçlar vardır. *iv)* Son olarak bazı ilaçlar reseptör düzeyinde etkilerini göstererek tirotoksikoz semptomlarını azaltırlar.

Tirotoksikozun medikal tedavisinde en sık antitiroid ilaçlar olarak adlandırılan tiorüre grubu ajanlar kullanılmaktadır. Tiroid bezinden hormon sentezini enzim inhibisyonu ile azaltırlar. Bu grupta günümüzde kullanılan propiltiourasil, metimazol ve karbimazol olmak üzere 3 ilaç bulunmaktadır. Etki potansiyelleri birbirine benzer. Ötiroidi sağlanmasında etkinlik yüzdeleri yüksek ajanlardır. Hormon sentezi üzerine etkili oldukları için tirotoksikozun hipertiroidili tipi olması gerekir.

Tiroid bezinde sentezlenmiş olan hormonun salgılanmasını baskılayabilen ajanlar grubunda etkinliği gösterilmiş olan potasyum perklorat ve yüksek doz iyot bulunmaktadır. Potasyum perklorat antitiroid ilaçların keşfedilmesinden önce yoğun kullanılmış olmasına rağmen yan etki potansiyeli ve antitiroid ilaçların yüksek tedavi başarısı nedeni ile günümüzde hemen hiç kullanılmamaktadır. Yüksek doz iyot tedavisi günümüzde tiroid acillerinde ve operasyon öncesi dönemde tercih edilen bir seçenektir.

Tiroksin hormonunun periferde triiyodotironine dönüşümünü engelleyerek tirotoksikoz tedavisinde yer alanlar grubunda propiltiourasil ve glukokortikoidler sayılabilir. Etkinlikleri düşüktür. Ancak tiroid krizi gibi durumlarda bu etkiden faydalanılır.

Tirotoksikoz semptomları çoğunlukla adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile oluşmaktadır. Adrenerjik reseptörlerin baskılanması ile tirotoksikoz semptomları kontrol altına alınabilir. Beta adrenerjik reseptör blokerler semptomları baskılama amacı ile tirotoksikozlu hastalarda kullanılmaktadır. Etki potansiyelleri antitiroid ilaçlara göre düşük olmakla birlikte hızlı etki göstermeleri, klinik olarak belirgin iyileşme sağladıkları için sık olarak tercih edilen ajanlardır. Tüm tirotoksikozlu hastaların semptomatik tedavisinde kullanılabilirler.

3.2 Radyoaktif İyot Tedavisi

3.2.1 Radyoaktif iyot verildiğinde nasıl bir etki elde edilmektedir?

İyodür tiroid hormonu sentezinde kullanılan ana elementtir. Sodyum-iyot transporter mekanizma ile iyot aktif olarak tiroid hücresi içine alınır. Vücutta aktif olarak iyodür transportu yapan başka hücre yoktur. Oral olarak iyot alındığında ya tiroid bezinde tutularak tiroid hormonu sentezine girer ya da böbreklerden süzülerek idrar yolu ile kısa sürede vücuttan atılır. İyodun vücutta sadece tiroid hücrelerinde tutulması internal radyoterapi için çok önemli bir avantaj sağlar. Tirotoksikozlu hastalarda radyoaktif iyot (RAI) verildiğinde tiroisitlerde tutulan iyodun radyoaktif etkisi ile hiperfonksiyon yapan hücrelerin apoptozu sağlanabilmektedir.

Radyoaktif iyot tedavisinde kullanılan ajan I-131 dir. Hem beta hem de gama ışınları yayar. Beta partikülleri lokal etki ile dokunun harabiyetini sağlarlar. Beta partiküllerinin dokuda etkinliği yaklaşık 1 mm kadardır. Doğrudan etki ile DNA hasarına ve serbest radikal oluşumu yaparak indirekt etki ile hücrelerin tahrip olmasına yol açar. Bu nedenle radioaktivite sadece tutulumun olduğu bölgede lokal olarak etkinlik gösterir. Gamma ışınları ise dokuları geçer ancak harabiyet yapma özelliği çok azdır. Gamma ışınları gamma kamera ile tespit edilebildiği için tanısal anlamda kullanılır. I-131 hem beta hem gamma ışınları yaydığı için hem tedavi hem de tanı amacı ile kullanılabilir. Tedavi amacı ile hipertiroidili hastalarda kullanılabildiği gibi differansiye tiroid kanserli hastalarda kalan dokunun ablasyonu veya metaztatik dokunun tedavisi için kullanılmaktadır. I-123 ise daha çok gama ışınları yaydığı için tedavi edici özelliği yoktur. Düşük doku harabiyeti özelliği ile esas olarak tanısal amaçlı kullanılan bir ajandır.

RAI tedavisi ilk olarak 1941 yılında Hertz ve arkadaşları tarafından Graves hastalığına bağlı hipertiroidili bir hastada uygulanmıştır. Tiroid kanserinde ilk kullanımı 1946 yılında olmuştur. 1950'li yıllardan sonra tüm dünyada hem hipertiroidili hem tiroid kanserli hastalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Hipertiroidili hastalarda kullanım sıklığı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Amerika Birleşik devletlerinde çok sık kullanılan bir yöntem olmakla birlikte, radyasyona hassasiyetten dolayı Japonya'da nadir uygulanmaktadır. Avrupa ülkelerinde kullanımı Amerika Birleşik Devletlerine göre daha azdır.

Radyoaktif iyot tedavisinin genel özellikleri

- ❖ *Tedavi amacı ile lokal radyoaktivite özelliği olan I-131 kullanılmaktadır*
- ❖ *Beta partiküllerinin etkisi ile uptake yapan tiroid hücrelerinde fonksiyon kaybı oluşur*
- ❖ *Hipertiroidili hastalarda ve differansiye tiroid kanserli hastalarda kullanılmaktadır*

3.3 Cerrahi Tedavi

3.3.1 Tirotoksikozlu hastalarda ne zaman cerrahi tedavi önerilir?

Tirotoksikozlu bir hastada ötiroidi en hızlı şekilde cerrahi ile sağlanabilir. Aynı zamanda kalıcı ötiroidi elde etme oranı en yüksek tedavi şekli cerrahi tedavidir. Bu nedenlerle tirotoksikozda en etkin tedavi olarak kabul edilebilir. Ancak girişimsel olması, postoperatif geçici veya kalıcı komplikasyonlar oluşturabilmesi, boyunda skar izi bırakması, tiroid fırtınası oluşmaması için öncesinde hastanın ötiroidik hale getirilmesi gerekmesi ve diğer tedavi seçeneklerinin etkin ve daha güvenli kullanılması nedeni ile tirotoksikozlu hastalarda cerrahi tedavi oldukça seyrek önerilen bir tedavi yöntemidir.

Sadece belli özellikleri olan tirotoksikozlu hastalarda cerrahi tedavi önerilmektedir. Genellikle tirotoksikozun tedavisi için değil beraberinde bulunan risklerden dolayı veya diğer tedaviler ile istenilen sonuç alınamayan, yan etki gelişen veya diğer tedaviler hastanın koşullarına bağlı olarak uygulanamayan durumlarda cerrahi tedavi seçeneği tercih edilir. Hastanın çok büyük ve retrosternal uzanım gösteren guatrı var ise, hastada baskı bulgularına yol açıyor ise tedavi kararı cerrahi olabilir. Hastada tirotoksikozla eşlik eden malign tiroid nodülü varsa veya beraberinde paratiroid adenomu saptanmış ise operasyon önerilir. Böylelikle tiroidektomi ile hem tiroid kanseri veya hiperparatiroidi hem de tirotoksikoz tedavi edilmiş olur. Medikal tedavi ile kür sağlanamayan hastalarda sıklıkla radyoaktif iyot tedavisi önerilmekle birlikte, radyoaktif iyot tedavisi uygulanamayan hastalarda cerrahi önerilir. Cerrahi tedavi endikasyonları tirotoksikozlu hastalarda etyolojilerine göre tedaviler bölümünde ayrıntıları ile anlatılmıştır (bkz 3.4).

Tirotoksikozlu hastalarda tiroid cerrahi tedavisinin tercih edileceği durumlar

- ❖ *Bası bulgularına sebep olan retrosternal guatr varlığı*
- ❖ *Hastayı estetik olarak rahatsız eden guatr görüntüsü*
- ❖ *Tiroid kanseri olasılığı yüksek nodül varlığı*
- ❖ *Beraberinde cerrahi gerektiren hiperparatiroidizm varlığı*
- ❖ *Medikal tedavi ile remisyon sağlanamayan şiddetli oftalmopati varlığı*
- ❖ *RAIU yeterli olmaması nedeni ile RAI verilememesi*
- ❖ *Tirotoksik durumun çok hızlı düzeltilmesi gerekliliği*

3.4 Tirotoksikozlu Hastalarda Kullanılabilen Diğer Tedaviler

3.4.1 Tirotoksikozlu hastalarda beta-bloker kullanımında nelere dikkat edilmelidir?

Günümüzde tiroid hormonu reseptörü üzerine etki göstererek tiroid hormonu etkisini baskılayabilen bir ajan saptanamamıştır. Tirotoksikoza bağlı semptomlar esas olarak tiroid hormonlarının adrenerjik reseptör duyarlılığını artırması ile oluşmaktadır. Tirotoksikozlu hastalarda adrenerjik sistem inhibe edildiğinde taşikardi, tremor, anksiyete gibi tirotoksikoz semptomları büyük oranda kontrol altına alınabilmektedir. Beta adrenerjik reseptörleri bloke eden ajanlar kullanıldığında hastaların semptomlarında belirgin iyileşme sağlanır. Propranolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol, nadolol bu amaçla kullanılabilir. Bazı araştırmalarda propranololün ayrıca periferde tiroksinin triiyodotironine dönüşümünü azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle tirotoksikozun semptomatik tedavisinde propranolol daha çok tercih edilen ajandır.

Beta-blokerlerin tirotoksikozda serum tiroid hormonu seviyelerini düşürücü etkileri veya hastalığı tedavi edici etkileri yoktur. Semptomatik olarak hastada iyilik sağlayan ajanlardır. Tirotoksikozu tedavi edici özellikleri olmasa da kısa sürede semptomları azaltıcı etkileri nedeni ile sıklıkla kullanılmaktadırlar. Hipertiroidili hastalarda antitiroid ilaçlar 2-3 haftadan önce ötiroidi sağlayamazlar. Antitiroid ilaçlar ile ötiroidi elde edilene kadar geçen sürede semptomları kontrol etmek amacı ile sıklıkla beta-blokerler kullanılır. Beta-bloker önerirken olası kontrendikasyonlar göz ardı edilmemelidir. Hastalarda ötiroidi sağlandıktan sonra beta-bloker tedavi sonlandırılabilir.

Hipertiroidili tirotoksikozlar dışında bazı tirotoksikoz durumlarında da beta-bloker tedavi önerilebilmektedir. Destruktif tirotoksikozlu hastalarda semptomatik tedavi için beta-blokerler tercih edilen ajanlardır. Bu hastalarda tiroid hormonu sentezi artmadığı için antitiroid ilaçların etkinliği olmaz (bkz. 4.3.3). Tirotoksikoza bağlı semptomlar beta-bloker ajanlarla etkili biçimde kontrol altına alınabilir. Beta-blokerlerin tercih edildiği diğer bir tirotoksikoz durumu gestasyonel geçici tirotoksikozdur (bkz. 5.2). Gebelerde semptomlar çok şiddetli ise semptomları hafifletmek için beta-bloker tedavi gerekli olabilmektedir. Gebelikte kısa süreli kullanım önerilir. Tiroid fırtınasında da beta-blokerler yaşamsal öneme sahip ajanlardır. Hastanın semptomlarına en erken etki eden ajanlardır ve tiroid fırtınasında çok yüksek dozda kullanılmaları gerekir (bkz. 5.4).

BÖLÜM 4

Tirotoksikoz Yapan Hastalıkların Tedavisi

- 4.1 Graves Hastalığında Tedavi
- 4.2 Toksik Nodüler Guatrli Hastalarda Tedavi
- 4.3 Tirotoksikoz Yapan Diğer Durumların Tedavisi

4.1 Graves Hastalığında Tedavi

4.1.1 Graves tanılı hastada tedavi seçeneklerinin avantaj ve dezavantajları nelerdir?

Graves hastalığının tedavisinde antitiroid ilaçlarla medikal tedavi, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tedavi olmak üzere üç tedavi şekli kullanılmaktadır. Graves hastalarında her üç tedavi ile yüksek oranda ötiroidi sağlansa da medikal tedavi ile sağlanan ötiroidi kalıcı remisyona ulaşmayabilir. Radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tedavi ile ise genellikle kalıcı çözüm elde edilir ve kesin (definitif) tedavi olarak adlandırılırlar. Graves hastalarında tedavilerin avantajlarına ve dezavantajlarına bakarak ve hastanın klinik özelliklerine en uygun tedavi hastaya önerilir.

Antitiroid ilaç tedavisinin radyasyona maruziyet oluşturmaması ve operasyon gibi invazif işlem gerektirmemesi nedeni ile hekimler ve hastalar tarafından sıklıkla ilk tercih edilen tedavi şeklidir. Hastayı ötiroidik hale getirme olasılığı yüksektir. Genellikle tedavi başladıktan 2-8 hafta sonra tiroid hormon seviyelerinin normal düzeye indiği ve hastaların yakınmalarının tamamen düzeldiği görülür. Yan etki olasılıkları düşüktür. Graves hastalığında medikal tedavinin en önemli eksiği hastaların büyük kısmında kalıcı remisyona ulaşmamasıdır. Antitiroid ilaç ile ötiroidi sağlansa bile ilaç kesildiğinde rekürrens görülür. Remisyona ulaşmak için medikal tedavinin 12-18 ay süre ile devam ettirilmesi önerilir. Daha uzun süreli ilaç kullanımı remisyona ulaşma olasılığını artırmaz ve yan etki olasılığı nedeni ile tercih edilmez.

Radyoaktif iyot tedavisinin en önemli avantajı kalıcı iyileşme sağlamasıdır. Ciddi yan etkisi yoktur. Maliyet etkin bir tedavidir. Radyasyon nedeni ile hastalarda sıklıkla çekince vardır. Geberlerde ve emziren annelerde kullanılamaz. Çocuk yaşlarda radyoaktif iyot tedavisi önerilmez. Radyoaktif iyot alımı sonrası erken dönemde tirotoksikozu şiddetlendirebilir. Riskli kişilerde göz önüne alınması gerekir. Tirotoksikozu hızla düzeltilmesine karşın hastaların büyük çoğunluğunda zamanla hipotiroidi gelişir ve ömür boyu L-tiroksin replasman tedavisi almaları gerekir. Radyasyon uygulanmasına bağlı çevresindekileri korumak amacı ile bazı tedbirleri uygulaması gerekir. Diğer bir önemli dezavantajı orbitopatisi olan hastalarda orbitopatiyi şiddetlendirebilmesidir.

Cerrahi tedavi en hızlı kesin sonuç alınan tedavi şeklidir. Operasyon ile hastada baskı bulguları varsa tedavi edilmiş olur. Bazı Graves hastalarında eş zamanlı saptanabilen malign tiroid nodülü varsa operasyon öncelikli tedavidir. En önemli dezavantajı cerrahi bir girişim olmasıdır. Düşük de olsa anesteziye bağlı veya tiroid bölgesi girişimine bağlı komplikasyon olasılığı vardır. Total tiroidektomi yapılması gerekli olduğu için komplikasyon olasılığı biraz daha yüksektir. Öncesinde hasta ötiroidik hale getirilmeden operasyona alınırsa tiroid fırtınası riski oluşur.

4.2 Toksik Nodüler Guatrılı Hastalarda Tedavi

4.2.1 Toksik nodüllü guatrılı hastalarda hangi tedavi seçenekleri kullanılabilir?

Hem toksik multinodüler guatr hem de toksik adenomlu hastalarda tirotoksikoz genellikle ılımlıdır. Hastalarda klinik bulgular şiddetli değildir. Ayrıntılı anamnez alındığında hastaların çoğunda yakınmalarının uzun süreden beri var olduğu görülür. Tirotoksikoz tanısı yakınmalara bağlı başvurusu sonucunda değil rastlantısal olarak konmuş olabilir. Klinik bulguları belirgin olmayan bir hastada tedavi gereksinimi yok olduğu düşünülmemelidir. Toksik multinodüler guatrılı hastalar çok sıklıkla ileri yaştaki hastalar olduğundan subklinik bile olsa morbiditeye hatta mortaliteye sebep olabilmektedir. Klinik bulguları olmasa bile uzun dönemde oluştura-bileceği kardiyak ritm problemleri, hipertansiyon ve osteoporoz riski açısından tedavi edilme-lidirlir.

Antitiroid ilaçlar toksik nodüler guatrılı hastalarda da oldukça etkilidir. Düşük dozlarda bile kısa sürede ötiroidi sağlanabilir. Ancak hem toksik adenom, hem de toksik multinodüler guatrılı hastalarda antitiroid ilaçlarla kalıcı iyileşme beklenmez. Antitiroid ilaçlarla tedavi aldığı sürece hastalarda ötiroidi sağlanır ancak ilaçlara ara verildiğinde tirotoksikoz tekrar ortaya çıkar. Has-tada kalıcı ötiroidiyi sağlamak için antitiroid ilaçlar ile ömür boyu tedavi düşünülebilir. Ancak nadir de olsa antitiroid ilaçlara bağlı gelişebilecek ciddi yan etki olasılığı vardır. Medikal tedavi sırasında hastalarda hipotiroidi veya hipertiroidi dönemleri görülebilir. Uzun süre kullanımda bunlara bağlı gelişebilecek riskler gözardı edilmemelidir. Sık laboratuvar tetkiki ve hekim kontrolü gerektirir. Bu nedenlerle toksik nodüler guatrılı hastalarda ötiroidi sağlandıktan sonra genellikle radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi tedavi önerilmektedir. Nadiren ömür boyu süren düşük doz antitiroid tedavi tercih edilebilir. Bunlar dışında deneme aşamasında kabul edilebi-lecek tedavi yöntemleri kullanılabilir.

Toksik multinodüler guatrılı hastalarda tedavi kararı

- ❖ *Asemptomatik olsa bile tedavi edilmelidir*
- ❖ *Antitiroid ilaçlarla etkin olarak ötiroidi sağlanır*
- ❖ *Antitiroid ilaçlar ile kalıcı sonuç alınamaz*
- ❖ *Kalıcı tedavi seçenekleri olan RAI veya cerrahi tedavi düşünülmelidir*

4.3 Tirotoksikoz Yapan Diğer Durumların Tedavisi

4.3.1 TSH salan adenoma bağlı tirotoksikozda antitiroid ilaç kullanımı önerilir mi?

TSH salan adenomlarda hipofizdeki adenoma yönelik tedavi yapılmalıdır. Operasyon öncesinde hastanın ötiroidik hale getirilmesi gerekir. TSH salan adenomlu hastalarda tiroide yönelik tedavi yapıldığında tiroid hormonunun adenom üzerine olan negatif feed-back baskılayıcı etkisi ortadan kalkar. TSH baskılayıcı etki ortadan kalkınca pitüiter adenom hızla büyüyebilir ve çevre dokulara daha fazla baskı yapmasına yol açabilir. Hastalarda pitüiter hormon yetmezliği veya görme alanı daralması gelişebilir. Bu nedenle TSH salan hipofiz adenomu olan hastalarda tirotoksikozu kontrol etmek için uzun süreli antitiroid ilaç kullanımı veya tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi gibi TSH baskılanmasını ortadan kaldıracak tedaviler tercih edilmez.

Preoperatif olarak tirotoksikoz tedavisi için antitiroid ilaçlar değil somatostatin analogları tercih edilmelidir. Böylelikle yüksek oranda ötiroidi sağlandığı gibi adenom boyutlarında küçülme ve cerrahi başarıda artma sağlanabilir. Tirotoksikoz semptomları için beta-bloker kullanılabilir. Bu tedaviler ile yeterli ötiroidi sağlanamıyorsa kısa süreli antitiroid ilaçlarla ötiroidik hale geldikten sonra hipofiz operasyonu yapılmalıdır. Cerrahi ile küratif sonuç alma olasılığı adenom boyutuna ve cerrah tecrübesine bağlıdır. TSH salan hipofiz adenomları genellikle makroadenom oldukları için cerrahi ile küratif başarı elde etme olasılığı % 50'den azdır. Küratif sonuç alınamayan olgularda somatostatin analogları ile TSH salgısı kontrol edilmeye çalışılır. Somatostatin analogları ile % 90 civarında hastada etkin sonuç alınabilmektedir. Adenom boyutunda küçülme, kitlenin baskı belirtilerinde azalma sıklıkla elde edilir. Gereğinde özellikle invazyon gösteren adenomlarda konvansiyonel veya odaklanmış radyoterapi uygulanmalıdır.

TSH salan adenomlar nadir rastlanılan pitüiter adenomlardır. Tirotoksikozlu hastaların ayırıcı tanısında akla gelemeyebilir. TSH salan adenomların azımsanmayacak bir kısmı tirotoksikoz tanısı ile tiroide yönelik ablatif tedavi aldıktan sonra TSH salan adenomu tanısı almaktadır. Aldıkları ablatif tedavi ile tirotoksikozları düzelmiş olsa bile tiroksinin negatif baskısı ortadan kalmacağı için adenomun büyüme ve çevre dokulara yayılma potansiyeli artar.

TSH salan adenomun tedavisinde özellikler

- ❖ *Hipofizdeki adenomun küratif rezeksiyonu hedeflenmelidir*
- ❖ *Küratif sonuç alınamazsa somatostatin analogu kullanılmalıdır*
- ❖ *Tiroid ablasyonuna yönelik tedaviler kullanılmamalıdır*
- ❖ *Antitiroid ilaç tedavisi mutlaka kullanılacaksa sadece kısa süreli kullanılmalıdır*

BÖLÜM 5

Özel Tirotoksikoz Durumlarında Tanı, Tedavi

- 5.1 Subklinik Tirotoksikoz
- 5.2 Gebelikte Tirotoksikoz
- 5.3 Amiodarona Bağlı Tirotoksikoz
- 5.4 Tiroid Fırtınası

5.1 Subklinik Tirotoksikoz

5.1.1 Subklinik tirotoksikoz sebepleri nelerdir?

Aşkar tirotoksikoz durumunda serum tiroid hormonu seviyeleri yüksek bulunurken TSH seviyesi ölçülemez düzeyde düşüktür. Subklinik tirotoksikozda ise serum TSH seviyesi normalin altında ancak T4 ve T3 seviyeleri normal seviyelerdedir (bkz. 1.1.5). Klinik bulgulara göre değil laboratuvar bulgularına göre kullanılan bir tanımlamadır. Aşkar tirotoksikoz yapan tüm durumlar subklinik tirotoksikozu yol açabilse de sıklıkla sebep toksik nodüler guatr veya Graves hastalığıdır.

Subklinik tirotoksikoz daha sıklıkla toksik multinodüler guatra bağlı gelişir. Genellikle yıllardır var olan benign nodüllerde gelişen otonomi ile toksik multinodüler guatr haline dönmüş ileri yaşta hastalardır. O toplumdaki iyot tüketiminin yeterli olup olmamasına göre görülme oranları değişmektedir. İyot yeterli toplumlarda subklinik tirotoksikoz sebebinin % 40-60 oranında Graves hastalığı olduğu, iyot yetersiz toplumlarda ise % 80 toksik multinodüler guatr olduğu saptanmıştır.

Diğer tirotoksikoz nedenleri de subklinik tirotoksikozu yol açabilir. Subakut tiroiditte nadiren subklinik seviyede görülse de postpartum tiroidit, sessiz tiroidit hastalıkları sıklıkla subklinik tirotoksikozu yol açabilir. Belirgin klinik bulguları olmadığı gibi, geçici bir tirotoksikoz durumu olması nedeni ile bu hastalar genellikle tanı almazlar.

5.1.2 Subklinik tirotoksikoz tanısı nasıl konulmaktadır?

Subklinik tirotoksikoz tanısı esas olarak serum TSH ölçümüne dayanmaktadır. Kullanılan yöntemin hassasiyeti yanında normalin alt sınırı olarak belirlenen sınır subklinik tirotoksikoz tanısında çok önemlidir. Serum TSH seviyesi için kullanılan assaylere göre normalin alt limiti 0.20-0.45 mIU/L arasında değişmektedir. Subklinik tirotoksikoz tanısı için TSH baskısının sadece normal seviyenin altında olmasının yeterli olmadığı, 0.1 mIU/L'nin altında olması gerektiğini ileri süren ötürler de vardır.

Bir hastada TSH seviyesi referans seviyenin altında ancak 0.1 mIU/L üzerinde ise 2-3 ay sonra TSH ölçümü ST4 ve ST3 ile birlikte tekrarlanır. Eğer TSH yine baskılı ve ST4, ST3 seviyelerinin normal olduğu saptanırsa serum TSH seviyesini baskılayan olası diğer nedenler dışlanarak subklinik tirotoksikoz tanısı konur. TSH seviyesi 0.1 mIU/L'nin altında saptanırsa ST4 ve ST3 ölçümü hemen yapılarak aşkar veya subklinik tirotoksikoz tanısı konmalıdır.

TSH baskılı bir kişide subklinik tirotoksikoz tanısı koymadan önce serum TSH seviyesini baskılayan diğer olasılıkların gözden geçirilmesi gerekir. Gebelik, bazı ilaçlar, hipopitüitarizm, ötiroid hasta sendromu, laboratuvar hataları gibi durumlar TSH seviyesinin düşük saptanmasına sebep olabilir. Gebelik döneminde özellikle ilk trimesterde fizyolojik olarak serum TSH seviyesi baskılı

5.2 Gebelikte Tirotoksikoz

5.2.1 Gebelikte tiroid fonksiyonundaki fizyolojik değişiklikler nelerdir?

Hamilelikte tiroid fizyolojisini etkileyen en önemli faktörlerden birisi human korionik gonadotropindir (hCG). hCG alfa ve beta alt üniteden oluşan glikoprotein yapısında bir hormondur. Alfa alt ünitesi TSH hormonu ile aynıdır. Moleküler yapı benzerliklerinden dolayı serum hCG seviyesi çok yükseldiği durumlarda tiroid reseptörlerine bağlanarak tiroid bezini uyarıcı etki gösterebilmektedir. Hamileliğin ilk günlerinden itibaren serum hCG seviyesi hızla yükselip, 10. hafta civarında normal seviyesinin 50-100 katına çıkarak doruk seviyeye ulaşır. Daha sonra serum seviyesi azalmaya başlar ve 20. hafta civarından sonra gebeliğin sonuna kadar plato halinde yüksek kalır. Çok yüksek serum hCG seviyesine bağlı olarak özellikle gebeliğin ilk trimesterinde serum tiroid hormonları seviyeleri yüksek olma eğilimindedir.

Gebelikte tiroid fonksiyonu ile ilgili görülen diğer önemli değişiklik serum tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) seviyesinin artmasıdır. Artan östrojenin etkisi ile gebeliğin ilk haftalarından itibaren artarak hamileliğin orta dönemlerinde doruk değere ulaşır ve doğuma dek yüksek seyreder. Genellikle doğumdan sonra kısa süre içinde normal sınırlara iner. Serum TBG seviyesi arttığında TBG'ye bağlı tiroid hormonu seviyesi artacaktır. Tiroid hormon fonksiyonunu oluşturan serbest fraksiyon artmaz. Tiroid fonksiyon testi olarak total tiroid hormonları ölçülüyorsa ötiroidik hipertiroksinemi saptanmasına yol açar. Serum total tiroid hormonu konsantrasyonlarının artışı, serbest bölümlerinin artışı anlamına gelmese de tiroid hormonu gereksiniminin artması demektir. Tiroid hormonunun plasental yoldan fetüse geçmesi ve ayrıca plasental T4 degradasyonu olması gebelikte tiroid hormonu gereksinimini artıran diğer faktörlerdir. Hamilelikte tiroid hormon yapımının % 30-50 oranında arttığı gösterilmiştir. Tiroid fonksiyonları salim olan kadınlarda takviye tedavi gerekmez ancak hipotiroidi nedeni ile replasman alan hastalarda verilen dozun artırılması gerekir. Tiroid hormon seviyeleri alt sınırdaki subklinik hipotiroidili kadınlarda gebelikle birlikte replasman ihtiyacı doğabilir.

Gebelikte tiroid fonksiyonlarını etkileyen diğer faktör glomeruler filtrasyon hızının artmasıdır. Gebelikte glomerular filtrasyon hızı artmasına bağlı olarak iyodun klerensinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca anneden plasental olarak iyot fetusa geçer. Annenin tiroid hormon yapımı artışına bağlı olarak da iyot kullanımı artmıştır. Tüm bu sebeplere bağlı olarak gebelikte iyot gereksinimi belirgin artar.

Gebelikte oluşan diğer önemli değişiklik de otoimmünitenin baskılanmasıdır. Otoimmün hastalıklar gebelik döneminde nadiren ortaya çıkar. Daha öncesinde tanı konmuş bir otoimmün bir hastalık varsa gebelik döneminde genellikle remisyona girer. Postpartum dönemde ise bu hastalıkların reaktifte oldukları görülür. Graves hastalığı da gebelik döneminde genellikle remisyona girer , postpartum dönemde reaktifte olur.

5.3 Amiodarona Bağlı Tirotoksikoz

5.3.1 Amiodaronun farmakolojik özellikleri nelerdir?

Amiodarone sık kullanılan, yüksek iyot içeriği olan, benzofuran derivativesi bir antiaritmik ilaçtır. Ventriküler aritmilerde, paroksizmal supraventriküler aritmilerde, atrial fibrilasyonda oldukça etkilidir. Yapı olarak tiroksin hormonuna çok benzer ve molekül ağırlığının % 37'si iyoddan oluşur. 200 mg tabletlerinde yaklaşık 75 mg iyodür bulunur. Bu iyodürün % 10 kadarı serbest olarak kana geçebilir. Sonuç olarak hasta günde 200-600 mg amiodaron kullandığında serum iyot seviyesine etkisi olabilecek 7-21 mg kadar iyot almış olur. Bir kişinin günlük iyot ihtiyacının 0.10-0.15 mg olduğu düşünülüğünde, amiodaron tedavisi alan bir kişide serum iyot konsantrasyonu normal seviyenin 50-100 kat üstüne çıkmaktadır.

Amiodaron çok lipofilik bir ajan olduğu için başta yağ hücreleri olmak üzere tiroid, karaciğer, kalp, beyin gibi hücrelerde birikebilen ve bu dokularda çok uzun süre kalabilen bir ilaçtır. Yapılan araştırmalarda yarı ömrünün 40 gün kadar olduğu gösterilmiştir. Metaboliti olan desetil-amiodaronun da yüksek iyot içeriği olduğu ve yarı ömrünün 55 gün kadar olduğu saptanmıştır. Dolayısı ile amiodaron kullanımı sonrası tiroid fonksiyonları üzerine etkisi aylar boyunca devam eder. Amiodaron tedavisi sonlandırıldıktan 1 yıl sonra amiodarona bağlı tirotoksikoz gelişen bir olgu bildirilmiştir. Bu da amiodaron etkisinin 1 yıla kadar uzayabileceğini göstermektedir.

5.3.2 Amiodaron kullanımı sırasında tiroid fonksiyonları hangi mekanizmalarla etkilenmektedir?

Amiodaronun tiroid fonksiyonları üzerine etkilerinin farklı mekanizmalarla olduğu gösterilmiştir. Amiodaron tiroid fonksiyonları üzerine en belirgin etkisini yüksek iyot içermesi ile oluşturur. Wolff-Chaikoff etkiye bağlı olarak hastaların hemen tamamında ilk haftalarda tiroid hormon düzeylerinde azalma, TSH düzeyinde artma gözlenir. Amiodaron kullanan kişilerin büyük çoğunluğu birkaç hafta sonra bu etkiden kurtulur. Bu etkiden kurtulamayan kişilerde kalıcı hipotiroidi görülebilir. Bazı kişilerde ise yüksek doz iyoda bağlı tirotoksikozu yol açar. Tirotoksikoz görülen hastaların hepsinde olmasa da büyük çoğunluğunda iyot yüklemesi öncesi sessiz Graves hastalığı veya toksik potansiyelli nodül olduğu saptanmıştır.

Amiodaronun diğer bir etkisi de tiroid parankimine yaptığı sitotoksik etkidir. Yapılan araştırmalar amiodaronun hücre düzeyindeki etkisinin doğrudan olduğunu göstermiştir. Metaboliti olan desetil-amiodaronun da en az amiodaron kadar sitotoksik olduğu görülmüştür. Histopatolojik incelemelerde tiroid follikül hasarı, tiroid hücrelerinde mitokondri azalması, endoplazmik retikulumun genişlemesi gözlenmiştir. Bu etkinin yüksek iyot içeriğine bağlı olup olmadığı

5.4 Tiroid Fırtınası

5.4.1 Hangi aşamada tirotoksikoz durumuna “Tiroid Fırtınası” adı verilir?

Tirotoksikozun sistemik belirtilerinin dekompanze olduğu ve yaşamı tehdit eden semptomların geliştiği duruma “tiroid fırtınası” adı verilir. Tirotoksikozun tüm belirtileri şiddetlenmiştir. Kardiyovasküler sistem belirtileri dekompanze durumda, yaşamı tehdit eder boyuttadır. Klinik tabloya tirotoksikozda sıklıkla karşılaşılmayan termoregülatuar sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem belirtileri eşlik etmiştir. Günümüzde bu klinik tablo “tiroid fırtınası” veya “tirotoksik kriz” adları ile tanımlanmaktadır.

Tiroid fırtınası çoğunlukla Graves hastalığına bağlı tirotoksikozu olan hastalarda görülmekle birlikte tüm tirotoksikoz yapan hastalıklar tiroid fırtınasına neden olabilirler. Toksik nodüllerle bağlı tirotoksikoz sık karşılaşılan bir durum olmakla birlikte tiroid fırtınasına nadiren sebep olurlar. Tiroid fırtınası önceden tanı almış tirotoksikozlu hastalarda görülebileceği gibi ilk başvuruları tiroid fırtınası olan hastalar az değildir. Yapılan bir çalışmada tiroid fırtınası tanısı almış hastalar incelenmiş ve % 46’sının daha önce tirotoksikoz tanısı olmadığı, ilk başvurularının tiroid fırtınası olduğu görülmüştür. Geri kalan hastaların büyük çoğunluğunda ise tetikleyici bir sebep ile tiroid fırtınası geliştiği saptanmıştır.

Tirotoksikozlu bir hastada tiroid fırtınası gelişmesinin patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Tiroid fırtınasına giren hastaların serum tiroid hormon seviyeleri genellikle çok yüksek olmasına karşın serum seviyesi daha yüksek olan kişilerde tiroid fırtınası görülmeyişi gibi serum seviyesi çok fazla yükselmemiş kişilerde de tiroid fırtınası görülebilmektedir. Tiroid hormonuna abartılı yanıtın sebebi serbest fraksiyonların aşırı artması ve tiroid hormon reseptörlerine afinitenin aşırı artması olduğu düşünülmektedir. Tiroid fırtınalı hastalarda yapılan çalışmalarda artmış adrenerjik sistem bulgularının serum katekolamin seviyelerinde anlamlı artışa bağlı olmadığı, adrenerjik reseptör duyarlılığının artmasına bağlı olduğu gösterilmiştir.

5.4.2 Tiroid fırtınası ne sıklıkta görülmektedir?

Sıklık konusunda güvenilir oran vermek mümkün değildir. Çünkü nadir karşılaşılan bir durumdur ve tanı için spesifik bir laboratuvar verisi yoktur. Ayrıca yaygın kabul görmüş tanı kriterleri belirlenmemiştir. Bu nedenlerle görülme sıklığı açısından çalışmalar arasında belirgin farklılıklar vardır. Japonyada 2012 yılında yapılan ve tüm ülkeyi kapsayan bir çalışmada 5 yıl içerisinde 1283 tiroid fırtınası olgusu geliştiği gösterilmiş ve tiroid fırtınası olasılığının 100 000 nüfus için yılda 0.2 oranında olduğu hesaplanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre tirotoksikoz tanısı konan hastaların % 0.22 sinde tiroid fırtınası tanımlanmıştır. Bu çalışmada tirotoksikoz tanısı ile hastaneye yatan hastaların % 5.4’ünde tiroid fırtınası saptanmıştır.