



Türkiye
Endokrinoloji ve
Metabolizma
Derneği

**TİROİD HASTALIKLARI
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU**



TİROİD HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU

*Tiroid Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.
2016 - ANKARA*

TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2016

ISBN: 978-605-4011-15-5

6. BASKI: Mayıs 2016 (tıpkı basım)



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12,

Kızılay 06420, Ankara, Türkiye

Tel : (0312) 425 2072

Faks : (0312) 425 2098

www.temd.org.tr

Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.,

Ziya Gökalp Cad. 30/31, 06420 Kızılay, Ankara

Tel: (312) 431 30 62

Baskı

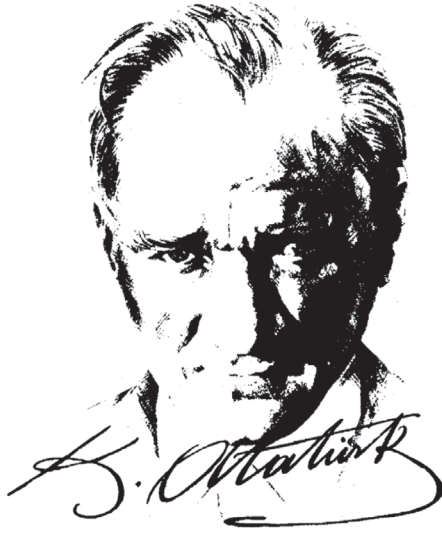
Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Matbaacılar San. Sitesi

1516/1.Sk. No: 27 Yenimahalle / Ankara

Tel. (0312) 395 21 28

Baskı Tarihi: Mayıs 2016



**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESA-İ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

SUNUM

Değerli Meslektaşlarım,

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği olarak kuruluşumuzdan bu yana, yapmış olduğumuz çalışmalarımızda ve dernekçe düzenlediğimiz tüm faaliyetlerimizde, meslektaşlarımıza yararlı olduğumuz düşüncesiyle hareket etmekteyiz.

Yoğun iş temposu içinde bulunan siz değerli meslektaşlarımız için, tanı ve tedavi rehberleri güncel literatürü sürekli ve ayrıntılı izlemeniz ve kanıta dayalı verilerin değerlendirilmesiyle ülkemiz koşullarına da uygun olacak öneriler paketi sunmayı hedeflemiştir. Çalışma şartlarında , her hasta için ayrılan sürenin kısıtlı olması nedeniyle, bu rehberlere baş vurmak işlerimizi pek çok zaman kolaylaştırırken, hata riskini de azaltmaktadır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Çalışma grupları üyelerinin özverili çalışmaları ile oluşturulan bu rehberler, bütünüyle derneğimiz tarafından, hazırlanmış ve yayınlanmıştır. Gıda ve ilaç endüstrisi gibi başka bir kaynaktan destek alınmadığından bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Faydalı olması dileği ile katkıda bulunan tüm üyelerimize teşekkür eder, günlük klinik uygulamalarınızda bu kılavuzlardan yararlanacağınızı düşündüğümüz siz değerli meslektaşlarımıza çalışmalarında başarılar dilerim.

Saygılarımla

**Saygılarımla,
Prof. Dr. Mustafa Salt Gönen
TEMD Başkanı**

YAZIM KOMİTESİ

Prof. Dr. Ersin AKARŞU
Prof. Dr. Faruk ALAĞÖL
Prof. Dr. Betül ALTUN
Prof. Dr. Ferihan ARAL
Prof. Dr. Gökşun AYVAZ
Prof. Dr. Harika BOZTEPE
Prof. Dr. Nuri ÇAKIR
Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN

Prof. Dr. Neşe ÇOLAK
Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN
Prof. Dr. Murat ERDOĞAN
Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ
Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ
Prof. Dr. Alper GÜRLEK
Doç. Dr. Alptekin GÜRŞOY
Prof. Dr. Refik TANAKOL

Tiroid Çalışma Grubu

AHMET DİRİKOÇ	ENDER ARIKAN	İFFET DAĞDELEN	OYA TOPALOĞLU
AHMET SADI GÜNDOĞDU	ENGİN GÜNEY	İLKNUR ÖZTÜRK ÜNSAL	ÖMER ALPER GÜRLEK
ALEV ALTINOVA	ERCAN TUNCEL	İNAN ANAFOROĞLU	ÖZCAN KARAMAN
ALEV SELEK	ERDAL KAN	İSMET AYDIN	ÖZKAN SANDALCI
ALİ RIZA ÇİMEN	ERMAN ÇAKAL	KADER UĞUR	ÖZLEM SEZGİN MERİÇLİLER
ALPTEKİN GÜRŞOY	ERSİN AKARŞU	KAĞAN GÜNGÖR	ÖZLEM SOYLUK SELÇUKBİRİCİ
ARIF BAYRAM HACIHASANOĞLU	ERTUĞRUL TAŞAN	KAMİL BAŞKÖY	RAMAZAN GEN
ARIF YÖNEM	ESRA NUR ADEMOĞLU	KAMİLE GÜL	REFİK TANAKOL
AŞKIN GÜN GÜNEŞ	EŞREF MESUT ÖZER	KEREM SEZER	REYHAN ERSOY
AYDAN USMAN	EYLEM ÇAĞILTAY	LEVENT ÖZSARI	SABRİYE ÖZKAYA KAFESÇİLER
AYHAN ARINIK	FARUK ALAĞÖL	LEYLA YILMAZ GÜRBÜZ	SEDA SANCAK
AYHAN ZENGİ	FATMA DİLEK DELLAL	MAZHAR TUNA	SELÇUK CAN
AYSEN AKALIN	FATMA NESLİHAN ÇUHACI	MEHMET ALİ UÇAR	SELİM KURTOĞLU
AYŞE ARDUÇ	FATMA SAĞLAM	MEHMET BAŞTEMİR	SEMA ÇİFTÇİ
AYŞE ÇARLIOĞLU	FERHAN MANTAR	MEHMET ÇALAN	SEMA YARMAN
AYŞEN AKKURT	FERHAT DENİZ	MEHMET ÇÖLBAY	SEMRA AYTÜRK
AYŞENUR ÖZDERYA	FERİHAN ARAL	MEHMET ERDOĞAN	SERPİL ÇENESİZ SALMAN
AYŞİN ÖGE	FERZAN TELATAR	MEHTAP ÇAKIR	SEVİM GÜLLÜ
AYTEN OĞUZ	FETTAH ACIBUCU	MELEK TEZCAN	SİBEL ERTEK
BANU AKTAŞ YILMAZ	FEVZİ BALKAN	MELİN UYGUR	SİBEL GÜLDİKEN
BANU KALE KÖROĞLU	FEYZA YENER ÖZTÜRK	MERVE YILMAZ	SONER CANDER
BARİŞ ÖNDER PAMUK	FİLİZ EKŞİ HAYDARDEDEOĞLU	METİN ALIŞ	SÜLEYMAN HİLMİ İPEKÇİ
BEKİR ÇAKIR	FULYA AKIN	METİN ÖZATA	ŞAZI İMAMOĞLU
BELGİN EFE	FÜSUN BALOŞ TÖRÜNER	MİTHAT BAHHÇECİ	ŞEBNEM AKTARAN
BERÇEM AYÇİÇEK DOĞAN	GONCA ÖRÜK	MURAT FAİK ERDOĞAN	ŞERİFE NUR BOYSAN
BERNA RUKİYE TEMEL	GONCA TAMER	MURAT SUHER	ŞULE TEMİZKAN
BERRİN ÇETİNARSLAN	GÖKÇEN ÜNAL KOCABAŞ	MUSTAFA ŞAHİN	TAYFUN GARIP
BETÜL UĞUR ALTUN	GÖKHAN ÖZGEN	MUSTAFA KOÇAK	TAYLAN KABALAK
BİRSEN ÜNSAL KOYUNCU	GÖKSUN AYVAZ	MUSTAFA KULAKSIZOĞLU	TEVFİK DEMİR
BÜLENT CANBAZ	GÖNÜL KOÇ	MUSTAFA SAİT GÖNEN	TEVFİK SABUNCU
CANAN ÇİÇEK DEMİR	GÜLHAN AKBABA	MUSTAFA ÜNÜBOL	ÜMİT KARAYALÇIN
CEVDET AYDIN	GÜLHAN CAVLAK	MUTLU NİYAZOĞLU	YALÇIN ARAL
CİHANGİR EREM	GÜLSÜM GÖNÜLALAN	MÜCAHİT ÖZYAZAR	YALÇIN YAVUZ
CÜNEYD ANIL	GÜLŞAH ELBÜKEN	MÜGE ÖZSAN	YASEMİN TÜTÜNCÜ
D.SİNEM KÜÇÜKSARAÇ KIYICI	GÜRBÜZ ERDOĞAN	MÜJDAT KARA	YAVUZ SELİM DEMİR
DEMET ÇORAPÇIOĞLU	GÜRÇAN KISAKOL	MÜJDE AKTÜRK	YURDAER SERMEZ
DENİZ ENGİN GÖK	GÜVEN BARIŞ CANSU	MÜMTAZ TAKIR	YUSUF AYDIN
DERUN TANER ERTUĞRUL	HAKKI YILMAZ	NECRİYE TÜJEN ERDEM	YUSUF BOZKUŞ
DİLEK BERKER	HALİL DİNÇER AZİZLERLİ	NEŞE ERSÖZ GÜLÇELİK	YUSUF ÖZKAN
DİLEK GOGAS YAVUZ	HALUK SARGIN	NEVZAT BİLAL	YÜKSEL ALTUNTAŞ
DİLEK KARAKAYA ARPACI	HANDAN BEKDEMİR	NEZAKET ADALAR	ZEHRA CANDAN
DİLEK TÜZÜN	HARIKA BOZTEPE	NURDAN GÜL	ZERRİN KIR
DİLEK YAZICI	HASAN ALİ ALTUNBAŞ	NURHAN CANEROĞLU	ZEYNEL BEYHAN
ECE HARMAN	HASAN AYDIN	NURİ ÇAKIR	ZİYNET ALPHAN UÇ
EKREM ALGÜN	HATİCE SEBİLA DÖKMETAŞ	OĞUZ DİKBAŞ	ZÜLEYHA KARACA
ELİF TURAN	HAYATİ AYAKTA	OĞUZ KAAAN ÜNAL	
EMRE BOZKIRLI	HÜSREV HATEMİ	OSMAN SON	

Kısaltmalar

ADH:	Antidiüretik Hormon
AF:	Atrial Fibrilasyon
ALT:	Alanin Aminotransferaz
Anti-TG:	Anti Tiroglobülin
Anti-TPO:	Antitiroid Peroksidaz Antikor
AST:	Aspartat Aminotransferaz
AT:	Amiodaron Tirotoksikozu
ATİ:	Antitiroid İlaç
CA:	Kanser
CEA:	Karsinoembriyjenik Antijen
CPK:	Kreatinin Fosfokinaz
CRP:	C-reaktif Protein
FDG PET:	[18F]-fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
GO:	Graves Oftalmopati
ICCIDD:	International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders
IgG:	İmmünglobülin G
İ:	İyot
İ 131:	İyot 131
İİAB:	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İV:	İntravenöz
KS:	Kortikosteroid
LAP:	Lenfadenopati (Lenfadenomegali)
MEN:	Multipl Endokrin Neoplazi
MMI:	Metimazol
MNG:	Multinodüler Guatr
MRG:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
OTN:	Otonom Toksik Nodül
PET-CT:	Pozitron emisyon tomografisi-Kompüterize Tomografi
PTU:	Propiltiourasil
RAI-131:	Radyoaktif iyot 131
RAI:	Radyoaktif İyot
RhTSH:	Rekombinan TSH
rhTSH:	Rekombinant human TSH
SSKI:	Sature Potasyum İyodür
sT3:	Serbest T3
sT4:	Serbest T4
T3:	Triiyodotreonin
T4:	Tetraiyodotreonin
TBAb:	TSH Reseptörü Blokan Antikoru
TBG:	Tiroid Bağlayıcı Globülin.
TEMD:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
Tg:	Tiroglobülin
Tip 1 DM:	Tip 1 Diyabetes Mellitus
Tm:	Tümör
TMNG:	Toksik Multinodüler Guatr
TRB:	Tiroid Beta Reseptörü
TRH:	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSab:	Tiroid reseptör stimülan antikoru
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
TSHRab:	TSH reseptör antikoru
TVT:	Tüm Vücut Taraması
USG:	Ultrasonografi
VKI:	Vücut Kitle İndeksi
WHO:	World Health Organization

İÇİNDEKİLER

SUNUM	v
TİROİD ÇALIŞMA GRUBU	vi
KISALTMALAR	vii
1. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE DEĞERLENDİRMESİ.....	1
2. İLAÇLARIN TİROİDE ETKİSİ	11
3. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ	13
4. HİPOTİROİDİ	16
5. SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ	19
6. TİROTOKSİKOZ/HİPERTİROİDİ	21
7. GRAVES ORBİTOPATİSİ.....	31
8. TİROİDİTLER.....	38
8.1. Kronik Otoimmün Tiroidit, Hashimoto Tiroiditi	39
8.2. Subakut Tiroidit	40
8.3. Ağrısız Postpartum Tiroidit	41
8.4. Ağrısız Sporadik Tiroidit (Sessiz Sporadik Tiroidit, Subakut Lenfositik Tiroidit).....	42
8.5. Riedel Tiroiditi.....	43
8.6. Akut Süpüratif (İnfeksiyöz) Tiroidit	44
9. GEBELİK VE TİROİD HASTALIKLARI.....	45
10. İYOT EKSİKLİĞİ HASTALIKLARI VE TÜRKİYE'DEKİ DURUM.....	49
11. ÖTİROİD DİFFÜZ GUATR	58
12. TİROİD NODÜLÜ.....	60
13. TİROİD TÜMÖRLERİ	65
13.1. İyi Diferansiyeli Tiroid Kanseri	65
13.2. Medüller Tiroid Kanseri.....	75
13.3. Az Diferansiyeli Tiroid Karsinomu	81
13.4. Anaplastik Tiroid Karsinomu.....	82
13.5. Tiroid Lenfoması.....	83
14. ÖTİROİD HASTA SENDROMU.....	84
15. TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ	85
16. MİKSÖDEM KOMASI	95

1. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE DEĞERLENDİRMESİ

Tanım: Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede ilk yapılacak testler TSH ve sT4 olmalıdır.

TSH üst sınırı yaşa göre:

Sağlıklı genç popülasyonda: 4 mIU/L

70–79 yaş arası: 6 mIU/L

80 yaş üzeri: 7,5 mIU/L

Gebelik planlayanlarda ve gebelerde: 2,5 mIU/L

1.1. Genel Bilgiler

Serum tiroid hormonları ile TSH arasında ters ilişki vardır; serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açar. Bu sebeple sensitif immüno-metrik assay kullanılarak yapılan TSH ölçümü tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir.

Hipertiroidi tanısında da en hassas yöntem TSH ölçümüdür. Çok nadir görülen TSH salgılayan adenomlarda yüksek tiroid hormonları ile birlikte uygunsuz normal TSH düzeyleri saptanabilir. Tiroid hormon rezistans sendromu da aynı uygunsuzlukla kendini gösterir. Bilinmesi gereken en önemli nokta TSH düşük olduğunda hipertiroidi dışında bazı durumların söz konusu olabilmesidir. Örneğin ötiroid hasta sendromu, akut psikiyatrik hastalıklar, açlık ve kilo kaybı, gebelik, glukokortikoidler, dopamin, hipotalamik ve hipofizer yetersizlikler, yaşlılık düşük TSH düzeylerine yol açabilirler. Serum TSH konsantrasyonu 0,5 mIU/L'den daha düşük ve serbest T3 ve serbest T4 normal sınırlarda ise subklinik hipertiroidi söz konusu olabilir.

Sistemik ciddi bir hastalık olmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. TSH ölçümlerinde başlıca immüno-metrik assay kullanılmaktadır. Primer hipotiroidi varsa serbest T4 düşük, buna karşılık TSH yüksektir. Sekonder hipotiroidide serbest T4 düşük, TSH normal veya düşüktür. Hipotiroidi tanısında T3 hormonu ölçümü yararlı değildir. Subklinik hipotiroidide serbest tiroid hormonları normal düzeyde olmasına rağmen TSH düzeyi normal sınırların üzerindedir. Yaş ile birlikte TSH düşmektedir, çünkü TRH sekresyonu azalmaktadır.

Aşağıdaki durumların varlığında hastanın bir endokrin merkezine yönlendirilmesi önerilir:

Çocuklukta anormal tiroid fonksiyon testleri

Ailevi tiroid hastalıkları

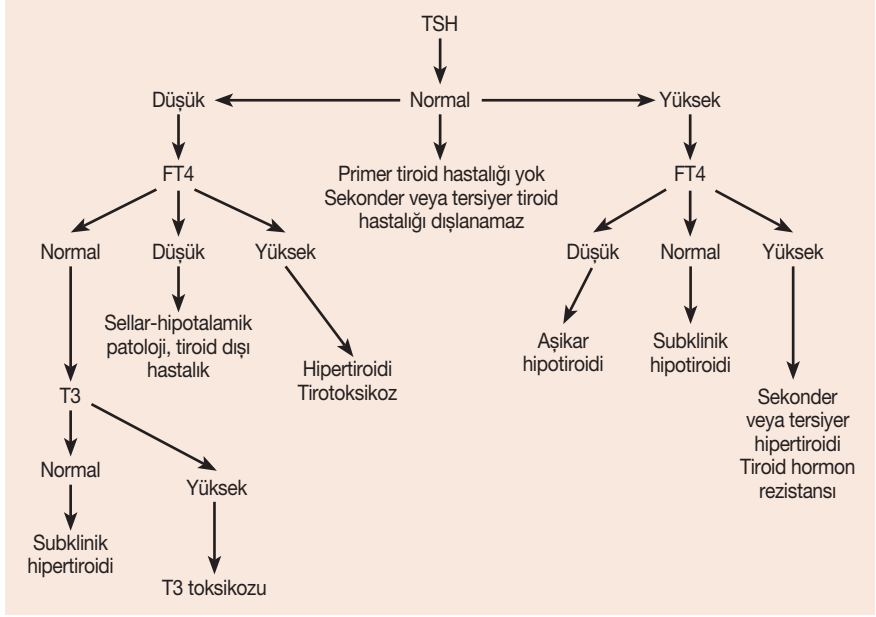
Klinik ile uyumlu olmayan tiroid testleri

T4 ve T3 uyumsuzluğu

TSH'nin ölçülebilir olduğu durumda, serbest T3 ve serbest T4 yüksekliği

Tiroid fonksiyonlarında tedrici değişiklikler

Şekil 1. TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı.



1.2. Tirotropin (TSH)

TSH'nin diurnal ritmi vardır (akşam TSH daha yüksek). Sekonder ve tersiyer hipotiroidide TSH'nin inaktif formu salınabilir. Bunlar TSH ölçümlerinde yüksek TSH düzeylerine yol açabilir. Heterofilik antikor mevcudiyeti de yanlış TSH ölçümüne sebep olabilir.

Tiroid hormonu alanlarda TSH süpresyonu meydana gelirse, replasman kesildikten sonra tiroid hormonları normal düzeylere, hatta normalin altına inerse bile, TSH düşüklüğü 5 haftaya kadar devam edebilir.

Sadece TSH ile değerlendirme hatalara yol açabilir. Hipofizer hipotiroidi, hipertiroidi (TSH'si süprese olan hastalar, tedavi altında ötiroid hale geldiklerinde bile, TSH bir süre daha düşük kalabilir.), TSHoma, tiroid hormon rezistansı, tiroid dışı hastalıklarda tek başına TSH ölçümü yanıltıcı olabilir. Bu nedenle bu hastalıklar düşünüldüğünde ST4 düzeyleri de ölçülmelidir.

1.2.1. TSH Üst Sınırı

Gebelik planlayanlarda TSH üst sınırı ilk trimester için 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 3.0 mIU/L olarak kabul edilmelidir.

Sağlıklı genç popülasyonda TSH üst sınırı 4 mIU/L olarak belirlenmiştir.

Yaşla TSH düzeyi azalabilmekle birlikte, toplum taramalarının sonuçlarına göre:

70–79 yaş arası TSH üst sınırının 6 mIU/L; 80 yaş üzeri TSH üst sınırının 7,5 mIU/L olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir.

1.2.2. Serbest T4 (sT4) ve Serbest T3 (sT3) Ölçümü

Çeşitli hastalıklar, gebelik gibi fizyolojik durumlar ve ilaçlar, tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin düzeylerini değiştirebildiklerinden veya T4 ve T3'ün proteinlere bağlanmalarını önleyebildiklerinden total T4 ve total T3 düzeyleri yanıltıcı olabilir. Serbest T4 ölçümünün altın standardı "equilibrium" diyalizi olmakla beraber özel laboratuvarlar dışında yapılamamaktadır. Klinik pratikte serbest T4 immunometrik yöntemlerle ölçülür. Kandaki serbest T4

düzeyleri, serbest tiroksin indeksi (FT4I) veya tiroid hormon bağlanma oranı (THBR) ile de hesaplanabilmektedir. Direkt serbest T4 ölçümlerinin bazı durumlarda yanıltıcı olabileceğini bilmek gerekir. Örneğin familial disalbüminemik hipertiroksinemide (FDH) yanlış sonuçlar elde edilebilir.

1.2.3. Total T3 (TT3) Ölçüm Endikasyonları

Total T3 düzeyleri tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ilk istenilecek testlerden değildir. Ancak tiroid hiperfonksiyonu saptandıktan sonra takip amaçlı olarak veya Graves hastalığını (T3/T4 oranı yüksek), subakut tiroiditlerden (T3/T4 oranı düşük) ayırt etmek için veya TSH'nin düşük olup, serbest T4'ün normal olduğu T3 toksikozu durumlarında istenebilir. Ölçülemeyecek kadar düşük serum TSH değeri, serbest T4 düzeyleri normal bile olsa, otonom tiroid disfonksiyonuna işaret eder. Bu durumda tiroid sintigrafisine başvurmak gerekir.

1.2.4. TT3 Ölçüm Endikasyonları

- Hipertiroidi-tirotoksikoz ayırımı: Hipertiroidide T3 (ng/dl)/T4 (µg/dl) oranı >20
- Bazı Graves'lilerde T4 normalleşmesine rağmen T3 normale inmeyebilir.
- FDH gibi hastalıklar veya amiodaron, propranolol gibi T4'ün T3'e dönüşümünde blokaj yapan ilaçlarda T4 yüksek, T3 normaldir.
- Tiroid dışı hastalıkta T3 düşük bulunur.
- Amiodaron tirotoksikozunda T3 normal veya artmış olabilir.
- İyot yetersizliğinde TSH normal, T4 düşük, T3 yüksek olabilir. Hasta bu durumda ötiroiddir.

1.2.5. Total T4 (TT4) Ölçüm Endikasyonları

- Gebelikte serbest T4 yöntemleri güvenilir değildir. Total T4 ölçümü tercih edilmelidir. Gebelikte serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin normal referans değerleri belirli değildir.

Total T4 ve TT3'ün 1,5 kattan fazla artışı patolojik olarak kabul edilmektedir.

Kritik tiroid dışı hastalıkta sT4 yöntemlerine güvenilmez. Heparin, furosemid gibi, T4 ile bağlayıcı proteinler için yarışan maddeler kanda bulunduğu zaman serbest hormonlar yüksek çıkacağı için total hormonlar ölçülmelidir.

Tiroid Testleri – TEMD Önerisi

- Tiroid tarama testi olarak 3. veya 4. jenerasyon (ultrasensitif) TSH ölçümü yeterlidir.
- TSH'nin üst sınırını 4 mIU/L olarak almak gerekir.
- Gebelik planlayan kadınlarda TSH'nin üst sınırı 2,5 mIU/L olarak hedeflenmelidir.
- Gebelikte sT4 ve/veya total T4 bakılmalıdır. sT4, ölçüm hatalarına açık olduğu için total T4 ölçümü tercih edilmelidir.
- Tiroid hastalığı olan veya tiroid hastalığı mevcudiyetinden klinik ve laboratuvar olarak çok kuvvetle şüphe edilen hastalarda TSH, serbest T4 ve total T3 (veya serbest T3) en az bir kez bakılmalıdır.
- Primer hipotiroidi takibinde TSH kullanılmalıdır.
- Sekonder hipotiroidi takibinde serbest T4 ölçülmelidir. Sekonder hipotiroidide replasman yapılırken TSH ölçümleri takipte yararlı değildir.

1.3. Tiroid Otoantikoları

Tiroid antikorlu ölçülmesi gereken durumlar: TSH > 4 mIU/L olan kişiler

Serum anti-TPO ve anti-TG düzeylerinin ölçülmesi kronik otoimmün tiroidit tanısı konulmasını sağlar. Düşük derecede anti-TG titrelerine yaşlılarda ve başka otoimmün hastalıkları olanlarda rastlanabilir. Otoimmün tiroid hastalığı olan ve anti-TPO pozitifliği bulunan hemen tüm hastalarda anti Tg'de yüksek bulunacağından bu antikor tanıya fazla bir katkı sağlamamaktadır. Anti-TPO düzeyi düşük olup, anti-TG düzeyi yüksek olan otoimmün tiroid hastalığı sıklığı %5 civarındadır. Buna karşılık tiroid kanseri takibinde tiroglobulin ölçümleri ile birlikte mutlaka anti-TG düzeyi de ölçülmelidir.

Anti-TPO ve anti-TG, otoimmün tiroiditte (Hashimoto tiroiditi) %95–100 oranında, Basedow- Graves hastalığında %60–90 oranında pozitifdir. Normal popülasyonda ve otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında da düşük titrede bulunabilirler. Gebelikte anti-TPO tespit edilmesi ötiroid kişilerde bile artmış düşük riski ile birlikte dir. Bu sebeplerle gebelikte antikor pozitifliğinde tiroid hormon tedavisine başlama eşiği daha düşüktür. Anti-TPO pozitif ve TSH <2.5 mIU/L olan gebelere T4 başlamakla ilgili kesin görüş bulunmamaktadır.

1.3.1. Tiroid Otoantikör Ölçümünün Kullanıldığı Durumlar

Post-partum tiroidit için öngördürücü nitelikte

Subklinik hipotiroidide tiroid yetersizliğinin habercisi (progresyonu öngörmede)

Anti-TPO yüksekliği bazı ilaçların tiroid disfonksiyonuna neden olabileceğinin habercisidir (Amiodaron, interferon, IL-2, lityum).

Tiroid otoantikör pozitifliği invitro fertilizasyon cevapsızlığı için risk faktörüdür.

Neonatal hipotiroidi

Tiroid lenfomasında çok yüksek Anti-TPO titresi

Tiroid Antikorları – TEMD Önerisi

- Otoimmün tiroid hastalığı tanısı için Anti-TPO ölçümü yeterlidir.
- Anti-TG ölçümü yukarıda belirtilen özel durumlarda (tiroid kanserinde Tg takibi, anti TPO negatif otoimmün tiroid hastalıkları) yapılmalıdır.

1.4. Tiroglobulin

Tiroglobulin ölçümü 2 ana nedenle kullanılabilir.

- 1) Diferansiyel tiroid kanseri takibi
- 2) Dışarıdan tiroid hormonu alımına bağlı hipertiroidi “thyrotoxicosis factitia” ayırıcı tanısı

Tiroglobulin, diferansiyel tiroid kanserinde tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisinin yeterliliğini göstermekte ve rekürren hastalığın saptanmasında kullanılmaktadır.

Günümüzde 0,1 ng/ml düzeyine kadar hassasiyetle tiroglobulin ölçülebilmektedir. Ancak diferansiyel tiroid kanseri takibinde, yüksek Anti-TG titrelerinin varlığında tiroglobuline güvenilemez. Bu sebeple tiroglobulin ile birlikte mutlaka Anti-TG de bakılmalıdır. Tirotoksikozis faktisinin diğer tirotoksikozlardan (örneğin sessiz tiroidit) ayırılmasında da tiroglobulin yardımcıdır.

Tablo 1. Tiroglobülin düzeyini etkileyen durumlar

TİROGLOBULİN ARTIŞI	TİROGLOBULİN AZALMASI
Tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi	“Thyrotoxicosis factitia”
Cerrahi, radyoaktif iyot tedavisi	Atireozis
Subakut ağrılı tiroidit, sessiz tiroidit	Konjenital Tg sentez bozukluğu
Böbrek yetmezliği, akromegali, amiodaron	

Tiroglobulin – TEMD Önerisi

- Tiroglobulin ölçümü 2 ana nedenle kullanılmalıdır. Diferansiye tiroid kanseri takibi ve “thyrotoxicosis factitia”nın ayırıcı tanısı. Diğer tiroid hastalıklarında tiroglobulin ölçümünün tanı değeri yoktur.

1.5. TSH Reseptör Antikoru

TSH reseptör antikoları (TSHRAb) değişik biyolojik aktiviteye sahip immunoglobulinlerden meydana gelir. TSH'nin reseptörüne bağlanmasını inhibe eden (TBİİ) antikolar ilk olarak tiroid hücre membranları kullanılarak ölçülüyordu ve çok spesifik değildi. İkinci jenerasyon kemiluminesan ve radyoizotop işaretli olanlar daha spesifiktir. Genellikle 1,5 IU/l üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmektedir. TBİİ içinde hem uyarıcı, hem de bloke edici antikolar bulunmaktadır. Üçüncü jenerasyon ölçüm yöntemlerinde insan monoklonal TSH reseptörü stimulan antikoru (TSAb) kullanılmaktadır. Bu yüzden sensitivite %95–97, spesifite %100'e çıkmıştır. Bazen zor vakalarda Graves hastalığı tanısının konulmasında bu antikolarla başvurulabilirse de genellikle klinik bulgular tanının konulmasında yeterli olmaktadır. Bioassay'lerde antikoların biyolojik etkinliği ölçülmektedir. Hücre dizilerinde cAMP üretimi araştırılmaktadır. TSAb, cAMP üretimini artırırken, TSH reseptörü blokan antikoru (TBAb) inhibisyona yol açmaktadır.

1.5.1. Tiroid Stimulan Hormon Antikoları Ölçüm İndikasyonları

1. Egzoftalmi ayırıcı tanısı (ötiroid Graves hastalığı, unilateral ekzoftalmi)
2. Pretibial miksödem ayırıcı tanısı
3. Nodüllü Graves ile nodüler toksik guatr ayırıcı tanısı (tedavi kararı)
4. Non-otoimmun tirotoksikoz ayırıcı tanısı
5. Gebelikte Graves hastalığı (neonatal tirotoksikoz riski bakımından)
6. Antitiroid tedavi sonrası Graves hastalığının remisyonu açısından karar vermede

Bununla birlikte Graves hastalığında TSHRAb düzeyinin düşük olması hastalığın nüksetmeyeceği anlamına gelmez. Gebelikte Graves hastalığı ortaya çıktığında erken dönemde bakılan TSHRAb, gestasyonel tirotoksikozdan ayırt etmede yardımcıdır. Fetus 20. haftaya kadar TSAb'ye yanıtı değildir. Bu dönemden sonra bu antikor fetusa geçer. Yirmisekizinci haftadan itibaren TSHRAb kanda yüksek düzeylerde bulunuyorsa neonatal tirotoksikoz açısından uyarıcıdır. Eğer annede Graves hastalığı daha önce radyoaktif iyot ile veya cerrahi olarak tedavi edilmişse gebeliğin ilk trimestrinde ve 20–24. haftada TSHRAb ölçümü istenmelidir.

1.6. Heterofil Antikorlar

Heterofil antikorlar, hayvan immunoglobulinlerine karşı insanda gelişmiş olan antikorlardır. Özellikle fare monoklonal antikorlarının kullanıldığı hormon ölçüm yöntemlerinde interferansa yol açarlar. Hayvanlarla uğraşan veya tanı / tedavi amaçlı fare monoklonal antikorları uygulanan insanlarda heterofil antikorlar gelişebilir. İmmunometrik yöntemlerde antijeni yakalayan ve işaretleyen iki antikor kullanılmaktadır. Heterofil antikorlar her iki antikor ile reaksiyona girerek antijen olmadığı halde, yüksek antijen varmış gibi gösterirler. Nadiren ölçülen antijenin düşük görünmesine sebep olurlar. Özellikle tiroid kanserlerinde tiroglobulin ölçümlerinin yalnızca yüksekliklerine, gereksiz radyoaktif iyot tedavilerinin yapılmasına neden olurlar. Heterofil antikor sıklığı %0,05 ile %3 arasındadır. Heterofil antikorlar kemilüminesans assay ile interferansa sebep olarak TSH, tiroglobulin, T4, T3, ST4'ün yüksek bulunabilmesine yol açarlar. Bu antikorları elimine etmenin en pratik yolu, hasta serumu ile non-immünize fare serumunu inkübe etmektir (1 saat oda sıcaklığında). PEG presipitasyonu veya anti-immun immunoglobulin eklenmesi de mümkündür. Heterofil antikor bloke edici tüp (fare IgG) kullanılması daha da hassas bir yöntemdir.

Tablo 2. Serum T4 düzeylerinin tiroid hastalıkları ile ilişkisi

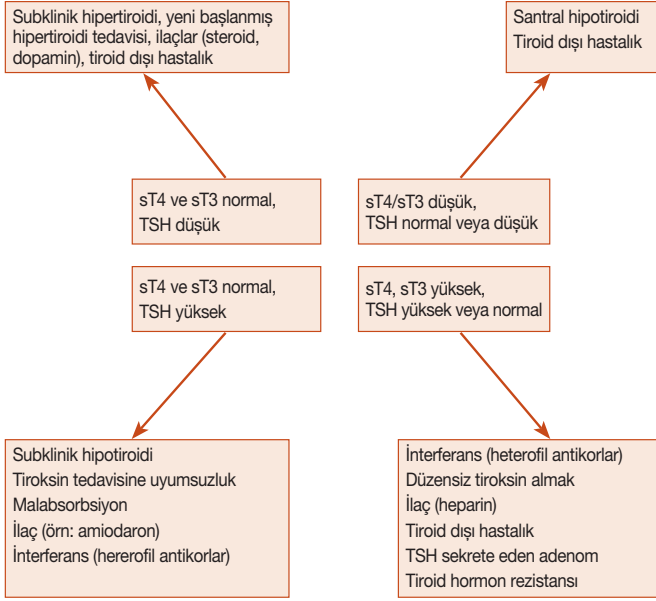
	YÜKSEK SERUM T4	DÜŞÜK SERUM T4	NORMAL SERUM T4
TİROTOKSİK	Hipertiroidi, subakut tiroidit, faktisiöz tirotoksikoz, "struma ovarii", tiroid hormonuna direnç sendromu, TSH sekrete eden hipofiz tümörleri	Triiodotironin ile meydana gelen faktisiöz tirotoksikoz	Düşük TBG, T3 toksikozu (özellikle iyot eksikliğinde), tirotoksikoz nüksünde
ÖTİROİD	TBG artışı, familial disalbüminemik hipertiroksinemi, "transthyretin" anomali, endojen T4 antikorları, tiroid hormonuna direnç sendromu	Düşük TBG, endojen T4 antikorları, T3 replasmanı, iyot eksikliği, T4 bağlayıcı proteinler ile yarışan ilaçlar	Normal durum
HİPOTİROİDİ	Ağır tiroid hormonuna direnç sendromu	Primer, sekonder, tersiyer tiroid yetersizliği	Yüksek TBG, deiodinaz defekti, transporter defekti

Tablo 3. Ötiroid hipertiroksinemi ve TBG ilişkisi

TBG AZALMASINA BAĞLI ÖTİROİD HİPERTİROKSİNEMİ	TBG ARTIŞINA BAĞLI ÖTİROİD HİPOTİROKSİNEMİ
Konjenital	Hereditör (X-linked)
Androjenler	Östrojen, gebelik, tamoksifen, raloksifen
İlaçlar (fenitoin, L-asparaginaz, nikotinik asit)	Eroin
Glukokortikoidler	Klofibrat, fenotiazin, 5-florourasil
Hipoproteinemi, malnutrisyon, nefrotik sendrom, protein kaybettirici enteropati, ağır hastalıklar, renal dializ, siroz	Östrojen salgılayan tm Hepatit (akut, kronik, aktif) HIV

Tablo 4. TSH, serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri ve hastalık ilişkisi

	YÜKSEK ST4 VE ST3	NORMAL ST3 ve ST4	DÜŞÜK ST3 VE ST4
DÜŞÜK TSH	Hipertiroidi, tiroiditler, struma ovarii, lyot (Jod) Basedow, gestasyonel tirotoksikoz, aktive edici TSH reseptör mutasyonları	Subklinik hipertiroidi, tiroksin doz aşımı, steroid tedavisi, dopamin, dobutamin, tiroid dışı hastalık, Cushing sendromu	Tiroid dışı hastalık, hipertiroidi tedavisi sırasında, hipofiz hastalığı (sekonder hipotiroidi) Konjenital TSH veya TRH eksikliği
YÜKSEK TSH	Anti-T4 ve anti-T3 mevcudiyeti, familial disalbüminemik hipertiroksinemi (T3 normal), amiodaron (T3 normal veya düşük), bir kerede fazla tiroksin almak (T3 normal), akut psikiyatrik hastalık (şizofreni, amfetamin bağımlılığı, afektif psikoz), TSH salgılayan adenom, tiroid hormon direnci (tiroid hormon reseptör mutasyonları)	Subklinik hipotiroidi, heterofil antikor mevcudiyeti, replasman sırasında hasta uyum eksikliği, malabsorpsiyon, tiroid dışı hastalıkta nekahat dönemi, TSH rezistansı, TSH reseptör defektlere	Primer hipotiroidi, post RAİ, post-tiroidektomi, sessiz tiroiditlerin geçici hipotiroidi safhası, interferon, IL-2, GM-CSF tedavisi, amiodaron, lityum, iyot eksikliği veya fazlalığı, tiroid disgenezisi, NİS veya tiroid peroksidad enzim mutasyonları, konjenital tiroglobulin sentez defektlere, TSH rezistansı, Pendred sendromu

Şekil 2. En Sık Karşılaşılan Tiroid Hormon Uyumsuzlukları.

1.7. Hipotiroidi Tedavisi Sırasında Tiroksin Replasmanına Rağmen TSH Yüksekliği

- TSH yüksek, FT4 yüksek: Düzensiz ilaç kullanan hastanın testten hemen önce tiroksin alması
- Yetersiz levotiroksin replasmanı
- Çöliak hastalığı
- Levotiroksin ile birlikte kolestimamin, demir, alüminyum hidroksit, kalsiyum alınması
- Hızlanmış hormon metabolizması (fenitoin, karbamazepin, rifampisin)
- Tabletleri ezme
- Levotiroksin tedavisi yapılırken 6 haftadan önce TSH ölçmek

1.8. Gebelik

Gebelik sırasında tiroid fizyolojisinde çok önemli değişiklikler olmaktadır. TBG bu dönemde çok artmakta ve dolayısıyla proteine bağlı T3 ve T4 düzeyleri de artmaktadır. Bununla beraber gebeliğin ilk trimesterinde serbest T4 düzeyleri normal sınırlar içinde kalmakla birlikte biraz artar ve TSH düzeyi düşüktür (<0,1 mIU/L). Bu dönemde artan insan korionik gonadotropini, tirootropik bir etki göstermektedir. Daha sonraki trimesterde TSH düzeyleri normale gelmektedir.

1.8.1. Gebelikte ve Doğum Sonrasında Tiroid Fonksiyon Testleri

Birinci trimesterde annedeki hipotiroidi fetüsün psikomotor gelişimi üzerinde olumsuz rol oynar. Bu sebeple ilk trimesterde TSH 2,5 mIU/L'nin altında, ikinci ve üçüncü trimesterde 3 mIU/L altında olmalıdır. Tiroid otoimmunitesi olan kadınlarda hipotiroidi gelişme riski bulunduğundan TSH'nin yakından izlenmesi gerekir. Gebeliğin 20. haftasından itibaren TBG'nin %60–80 artması sebebiyle T4 1,5 kat yükselmektedir. Serbest T4 değerlerinin üreticiler tarafından verilen referans aralıkları gebelikte geçerli değildir. Son zamanlarda trimester

spesifik serbest T4 değerleri yayınlanmakla beraber bu konuda fikir birliği sağlanmış değildir. İlk trimesterde denge (equilibrium) dializi ile de gösterildiği gibi serbest T4 normal referans değerlerinin üzerine çıkmaktadır. Üçüncü trimesterde ise serbest T4 normal referans değerlerinin %30 altına kadar inebilmektedir. Her laboratuvar, trimester-spesifik serbest T4 referans değerlerini kendi belirlemelidir veya total T4'ün %150'si referans değeri olarak alınmalıdır. Buna göre normal T4 değeri (5–12 µg/dl) ikinci ve üçüncü trimesterde 1,5 ile çarpılarak gebelik referans değerleri olarak kullanılabilir. Yeni yapılan bir çalışmada total T4 ve serbest T4 indeksi ölçümlerinin gebelikte daha güvenilir sonuçlar verdiğini göstermiştir. Gebelikte TSH için de normal referans değerleri kullanılamaz. Çünkü insan koryonik gonadotropininin özellikle ilk trimesterde artışı, TSH düzeylerinin baskılanmasına sebep olur. Bu sebeple baskılı TSH yanlılıkla subklinik hipertiroidi sanılabilir veya hafif yüksek TSH yanlışı olarak "normal" gibi algılanabilir. Trimester spesifik TSH değerleri belirlenmiştir. İlk trimesterde TSH'nin normal alt sınırı 0,1 mIU/L olup, ikinci ve 3. trimesterde 0,2 ve 0,3 mIU/L olarak bildirilmiştir. Bazı normal gebelerde TSH 0,01 mIU/L dahi olabilir. Birinci trimesterde 2,5 mIU/L; ikinci ve üçüncü trimesterde 3,0 mIU/L üzerindeki TSH değerleri subklinik hipotiroidi olarak değerlendirilmelidir. Gebelerde ve postpartum dönemde nadir bir hipotiroidi sebebi olan lenfositik hipofizit düşük tiroid hormonları ile birlikte düşük TSH'ye neden olabilir.

Erken gebelikte şiddetli kusma, ağırlığının %5'ini kaybetme, ketozis ve dehidratasyonu olan kadınlarda hiperemesis gravidarum düşünülmelidir. Bu dönemde TSH zaten normal sınırların altına baskılanmıştır. Ancak hiperemesisli kadınların %30–60'ında serbest tiroid hormonları yükselmiştir. Ancak serbest T3 indeksi normal bulunmaktadır. Bu kadınların çoğunda hipertiroidi belirtileri yoktur. Graves Hastalığından ayırt etmek için TSH reseptörünü uyarıcı antikorlara bakılmalıdır. Gerçek Graves hastalığının aksine hiperemesis gravidarumda bu antikorlar negatiftir ve bu hastaların büyük çoğunluğu tedavi edilmeksizin gebeliğin 15–18. ayında iyileşirler. Eğer Graves hastalığı varsa gebeliğin 1. veya 2. trimesterinde TSH reseptör antikorları (stimulan) ölçülmeli, eğer antikor varsa 3. trimesterde de ölçülerek yeni doğanda hipertiroidi riskine karşı uyanık olunmalıdır. Gebelikte TSH reseptör antikorları ve tiroid otoantikorları ile ilgili daha geniş bilgi yukarıdaki ilgili bölümlerde verilmiştir.

Gebeliğin ilk trimesterinde Anti-TPO –pozitifliği– saptanan kadınlar postpartum tiroidit yönünden doğumdan 3 ve 6 ay sonra izlenmelidir. Çünkü antikor negatifliği saptanan kadınlarda postpartum tiroidit ihtimali %0,6 olduğu halde, anti-TPO pozitifliği saptanan kadınların %40–60'ında postpartum tiroidit gelişmektedir. Postpartum tiroidit saptanan kadınlar tirotoksik ve hipotiroidik dönemler bakımından periyodik olarak takip edilmeli, sekel olarak kalıcı hipotiroidi gelişip gelişmediği değerlendirilmelidir. Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda postpartum tiroidit riski 3 kat fazladır. Doğum sonrasında Tip 1 diyabetli hastaların tiroid fonksiyonlarının taranması önerilir. Postpartum tiroidit geçiren hastalarda kalıcı hipotiroidi riski arttığı için daha sonra her yıl TSH bakılmalıdır.

Günümüzde tüm gebe kadınların tiroid taramasının yapılması kabul görmemektedir. Ancak risk grubu olarak kabul edilenlerin taranması uygun görülmektedir. Sadece yüksek riskli gebeler tiroid hastalığı açısından taranmalıdır:

Gebelerde Tiroid Hastalığı İçin Yüksek Risk Kriterleri:

- Ailede veya kendisinde tiroid hastalığı anamnezi (hipertiroidi veya hipotiroidi, postpartum tiroidit)
- Daha önce tiroid ameliyatı geçirmiş olmak
- Tip 1 DM veya diğer otoimmün hastalıkların mevcudiyeti
- Tiroid hastalığı düşündüren klinik bulguların mevcudiyeti, guatr
- Otoimmün tiroidit varlığı
- Anemi, kolesterol yüksekliği, hiponatremi
- Baş boyun radyoterapisi almış kadınlar
- İnfertilite tedavisi görmüş olanlar
- Daha önce düşük veya ölü doğum hikayesi olanlar

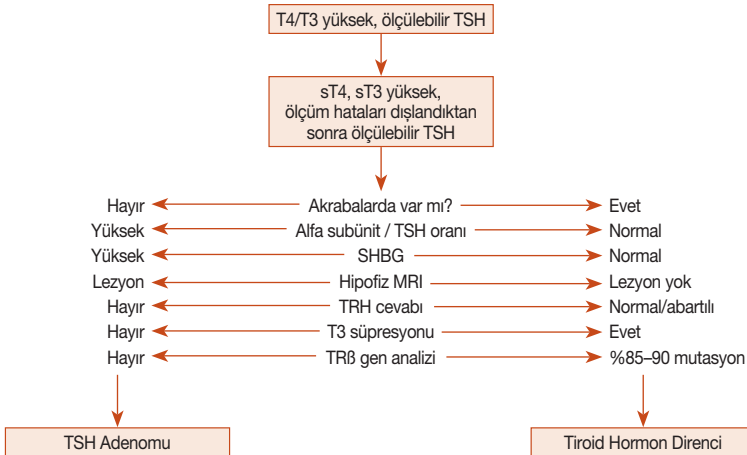
Gebelikte Tiroid Testleri – TEMD Önerisi

- Maternal ve fetal hipotiroidinin fetus üzerinde ciddi olumsuz etkileri vardır.
- Risk grubunda bulunan gebe kadınların en az bir kez tiroid testlerinin ve tiroid otoantikörlerinin bakılması gereklidir.
- Otoimmün tiroid hastalığı olan bir anne gebeliğin erken döneminde ötiroid olsa bile gebeliğin ilerlemesi ile hipotiroid hale gelebilir. Bu nedenle periyodik olarak 4–6 haftada bir TSH takibi önerilir.
- Risk taşıyan kadınlarda planlanan gebelik öncesi TSH mutlaka ölçülmelidir. Her kadında planlanan gebelik öncesi ya da ilk prenatal ziyarette TSH bakılması tavsiye edilir.
- TSH ölçümü, infertilite araştırmasının bir parçası olmalıdır.
- Tiroid otoantikör pozitifliği olan kadınlar ve Tip 1 diabetes mellituslu hastaların postpartum 3. ve 6. ayda TSH kontrolleri gereklidir.

1.9. Tiroid Hormon Direnci (THD) ve TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu

THD yüksek T4 ve/veya yüksek T3 ile birlikte süprese olmamış TSH ile karakterizedir. Bu hastalarda genellikle rT3 ve tiroglobulin de yüksektir. Öncelikle dilüsyon yapılarak TSH ölçümünün lineer ilişki içinde olup olmadığına bakılır. Lineer ilişki korunmuşsa TSH ölçümü doğrudur. Bu durumda THD ayırıcı tanısında TSH salgılayan hipofiz adenomu yer alır. Birinci derece akrabalar arasında benzer tiroid hormon değişikliklerinin olması, hipofiz görüntülemesinin normal bulunması, TSH serum alfa-glikoprotein subünite değerlerinin artmamış olması tiroid hormon direnci lehinedir. THD’de T3 süpresyon testine yanıt alınır. Üç gün 50 µg, 3 gün 100 µg, 3 gün de 200 µg L-T3 sonrası, TSH süprese olur (TSH<0.5 mIU/L). Bazal koşullarda veya süpresyon sonrası TRH testine TSH yanıt alınır. Tiroid beta reseptörü (TRB) gen mutasyonları %85–90 vakada mevcuttur. TSH salgılayan hipofiz adenomunda da tiroid hormonları yüksek, TSH normal veya yüksektir. Bu durumda TRH testi ne TSH cevapsızdır ve T3 ile TSH süpresyonu olmaz. Molar oran (alfa subünite ng/ml x10 / TSH mIU/L) 1’in üzerindedir. Bu oran hipergonadotropik hipogonadizm ve postmenopozal kadınlarda zaten >1 olduğundan uygulanamaz. Tiroid hormon direnci ve TSH adenomu ayırıcı tanısı Şekil 3’te gösterilmiştir.

Şekil 3. Tiroid hormon direnci ve TSH adenomu ayırıcı tanısı.



Kaynaklar

1. Mitchell A, Pearce SHS. How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clin Endocrinol Metab* 2010;72:292.
2. Todd CH. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. *Postgrad Med J* 2009;85:655.
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081.
4. Weetman AP. Abnormal thyroid stimulating hormone levels: when and who to treat? *Clin Med* 2008;8:208.
5. Stockigt JR, Lin C-F. Medications that distort in vitro tests of thyroid function with particular reference to estimates of serum free thyroxine. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:753.
6. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:793.
7. Peeters RP. Thyroid hormones and aging. *Hormones* 2008;7:28.
8. İsmail Y, İsmail A. Erroneous laboratory results: what clinicians need to know. *Clin Med* 2007;7:357.
9. Stockigt JR. Thyroid function tests and the effects of drugs. In: Wass JA, Shalet SM, eds. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*; Oxfors OUP; 2002;p:306.
10. Ghosh S, Howlett M, Boag D, Malik I, Collier A. Interference in free thyroxine immunoassay. *Eur J Int Med* 2008;19:221.
11. Wu AHB. Quality specifications: from theory to practice. International conference on laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2004;346:73.
12. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem* 1999;45:942.
13. Stockigt J. Assessment of thyroid function : towards an integrated laboratory- clinical approach. *Clin Biochem Rev* 2003;24:110.
14. Toubert M, Chevret S, Cassinat B, Schalagater M, Beressi J, Rain J. From guidelines to hospital practice: reducing inappropriate ordering of thyroid hormone and antibody tests. *Eur J Endocrinol* 2000;142:605.

2. İLAÇLARIN TİROİDE ETKİSİ

Tablo 1. Tiroid hormon metabolizması ile etkileşen ilaçların etki mekanizması

HİPOTİROİDİZME NEDEN OLAN İLAÇLAR	HİPERTİROİDİZME NEDEN OLAN İLAÇLAR	TİROİD DİSFONKSİYONU OLMASIZIN TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN BOZULMASINA NEDEN OLAN İLAÇLAR
Tiroid Hormon Sentez ve/veya Salınımının İnhibisyonu tionamidler, lityum, amiodaron, radyografik ajanlar, perklorat, potasyum iyodür, betadin, ekspektoranlar, talidomid	Tiroid Hormon Sentez ve/veya Salınımının stimülasyonu iyot, amiodaron	TBG Düzeyini Düşüren İlaçlar androjenler, nikotinic asit, danazol, L-asparaginaz, glukokortikoidler
T4'ün Absorbsiyonunun Azalması kolestiramin, raloksifen, kolestipol, omeprazol, alüminyum hidroksit, lansoprazol, kalsiyum karbonat, krom, sukralfat, malabsorbsiyon sendromları, demir sülfat	İmmüdisregülasyon interferon-alfa, denilökin diftitoks, interlökin-2	TBG Düzeyini Artıran İlaçlar östrojenler, 5-flourourasil tamoksifen, klofibrat, raloksifen, eroin, methadon, mitotan
İmmüdisregülasyon interferon-alfa interlökin-2	Multikinaz İnhibitörleri	T4'ün TBG'e Bağlanmasında Azalma salisilatlar, heparin, salsalat, bazı non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, furosemid
TSH Supresyonu glukokortikoidler, dobutamin, dopamin, somatostatin analogları destrüktif tiroidit, metformin		T4 Klirensinde Artış fenitoin, rifampin, karbamazepin, fenobarbital
T4 Klirensinde Artış ve TSH Supresyonu bexaroten		T4'ün T3'e Dönüşümünde Bozulma amiodaron, propiltiourasil, glukokortikoidler, propranolol, iopanoik asit, nadolol, sodyum ipodat, tiropanoat, amiodaron
Multikinaz İnhibitörleri		Tiroid Hormonu Emilimini Etkileyen İlaçlar proton pompa inhibitörleri, kolestiramin, kalsiyum karbonat, alüminyum hidroksit, demir sülfat bileşikleri ve sukralfat

2.1. İyot ve İyot İçeren İlaçlar

İyotlu radyokontrast maddeler ve iyotlu ilaçlar (amiodaron, iyotlu ekspektoranlar vb.) tiroid hormon sekresyonunun azalması veya artmasına neden olabilir. İyodun inhibitör etkisi spontan olarak birkaç günde normale dönerken, serbest T4 ve TSH düzeyleri akut iyot yükünü takiben 1–2 haftada normale döner. İyoda bağlı uzun süren hipo ve hipertiroidizm nadiren oluşur.

Amiodarona bağlı tirotoksikoz, özellikle iyot eksikliği bölgelerinde ve nodüler otonomi ya da Graves hastalığı gibi altta yatan tiroid hastalığı olanlarda daha sık olmasına rağmen, patogenezi heterojendir. Amiodarona bağlı tirotoksikozun iki tipi tanımlanmıştır.

- Tip 1, daha önce tiroid hastalığı olanlarda iyota bağlı hormon sentez artışı. RAİ uptake'i düşük veya normal bulunabilir.
- Tip 2, daha önce tiroid hastalığı olmayanlarda, muhtemelen amiodaronun direk sitotoksik etkisine bağlı aşırı hormon salınımı. Destruktif tiroidite benzer. RAİ uptake'i düşüktür.

Yüksek doz iyot hipotiroidizme neden olabilir. Normal tiroid follikül hücreleri iyot fazlalığı karşısında koruyucu mekanizmalar geliştirir. Normal tiroid bezinde yüksek konsantrasyonda iyot alımı durumunda, tiroglobüline iyot bağlanmasını ve MIT ve DIT ten T3 ve T4 oluşumunu ve proteolizini bloke eder (WOLFF-CHAIKOFF ETKİSİ). İyodun bloke edici etkisi maksimum 2 hafta içinde azalır.

İyodun kalıcı hipotiroidi etkisi tiroid içi iyot metabolizması yaratan durum varlığında (Hashimoto tiroiditi, cerrahi, radyoaktif iyot tedavisi) izlenebilir.

2.1.1. Lityum

Lityuma bağlı tirotoksikoz uzun süre kullanımdan sonra ve nadir olarak gözlenir. Mekanizma açık olmasa da, otoantikörlerin indüklediği, otoimmün veya destrüktif tiroiditlere benzerdir. Lityum kullanan hastalarda subklinik veya aşikar hipotiroidizm gelişebilir ve uzun yıllar tedaviden sonra bile, ani olarak ortaya çıkabilir.

Lityumun tiroidin iyot yakalama, eşleşme ve salınım fonksiyonu üzerine inhibitör etkisi tanımlanmış olmasına rağmen, esas olarak bu inhibitör etki hormon sekresyon seviyesinde oluşur.

2.1.2. Sitokinler

Çeşitli sitokinler tiroid hormon sekresyon ve metabolizmasını değiştirir. İnterferonlar, interlökinler ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör verilmesi, oldukça sık, geçici hipo ve hipertiroidizme yol açar. Tiroid otoantikoru pozitif olan kişilerde sitokin tedavisi sırasında tiroid disfonksiyonu gelişme riski daha yüksektir. Sitokin tedavisi planlanan kişilerin, tiroid fonksiyonları ve otoantikörleri açısından taranması tavsiye edilebilir. İnterferon-alfa ve interlökin-2 kalıcı ve geçici hipotiroidizme neden olabilir.

Tiroid Hormon Metabolizmasını Etkileyen İlaç Kullanımı – TEMD Önerisi

- Açıklanamayan tiroid fonksiyon testi bozukluklarında ayrıntılı ilaç öyküsü alınmalıdır.
- Tiroid metabolizmasını etkileyen ilaç (levotiroksin, antitiroid) başlanmasından önce TSH, sT4 düzeylerinin değerlendirilmesi önerilir.
- Uzun süreli kullanımda 3–6 aylık aralıklarla TSH ve sT4 ile tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi önerilir.
- Levotiroksin tedavisi alan kişilerde emilimi etkileyen ilaçlar kullanıldığında bu ilaçların kullanımı 4 saat aralıkla olmalıdır.
- T4 katabolizmasını arttıran ilaçların kullanımında Levotiroksin tedavisinin dozunu arttırmak gerekebilir.

3. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

Tanım: T3, T4 düzeylerinin normal, TSH düzeyinin yüksek (>4 mIU/L) ve aşikar hipotiroidinin klinik bulgularının olmadığı durumdur.

Hafif subklinik hipotiroidi: TSH: 4–10 mIU/L

Ağır subklinik hipotiroidi: TSH: >10 mIU/L

3.1. Tanı

Subklinik hipotiroidinin nedenleri aşikar hipotiroidi nedenleri ile aynıdır. Genellikle tipik hipotiroidi semptom ve bulguları yoktur.

Otuz beş yaş üstü olanlarda her 5 yılda bir TSH bakılması önerilir. Başlangıç TSH'sı ne kadar yüksekse aşikar hipotiroidiye gidiş o kadar fazladır. Aşikar hipotiroidiye gidiş hastalığın nedeni bazal TSH seviyesi ve hastanın yaşı ile ilgilidir. Çocuk ve adölesanlarda aşikar hipotiroidiye gidiş daha az ve tiroid fonksiyonlarının düzelmesi daha sıktır.

Gebelik düşünenlerde ve gebelerde aşağıdaki risk faktörlerinden en az birinin varlığında TSH bakılmalıdır:

- Hipertiroidi, hipotiroidi, postpartum tiroidit, radyoaktif iyot tedavisi ve tiroid cerrahisi öyküsü olanlar
- Ailede tiroid hastalığı öyküsü olanlar
- Guatrı olanlar
- Bilinen tiroid antikor pozitifliği olanlar
- Hipo ve hiperfonksiyonları olanlar
- Anemi, kolesterol yüksekliği, hiponatremi
- Tip 1 diyabet ve diğer otoimmün hastalığı olanlar
- İnfertilitesi olanlar
- Baş-boyun radyoterapisi alanlar
- Düşük, erken doğum öyküsü olanlar

Subklinik Hipotiroidi Tanısı – TEMD Önerisi

- 35 yaş üstü kişilerde her 5 yılda bir TSH ölçülmelidir.
- Subklinik hipotiroidi tanısında, TSH değeri üç aylık dönem içinde en az iki kez ölçülerek TSH yüksekliğinin kalıcı olduğuna karar verilmelidir
- Gebelerde ve gebelik düşünenlerde risk faktörü varsa TSH ölçümü mutlaka yapılmalıdır.

3.2. Tedavi

Tedavi kararı verilmeden önce tiroid fonksiyon bozukluğunun geçici veya kalıcı olup olmadığına karar verilmelidir.

Tedavi kararı şu faktörler dışlandıktan sonra verilmelidir:

- Ölçüm yöntemi ile ilgili problemler, heterofil antikor varlığı
- Tiroid dışı hastalıktan iyileşme dönemi
- Santral hipotiroidi
- Tiroid hormon direnci
- Postpartum sessiz tiroidit

TSH > 10 mIU/L ve T3 –T4 normal olan tüm vakalar tedavi edilmelidir.

TSH: 4–10 mIU/L ve T3-T4 normal olan hastalar şu durumlarda tedavi edilmelidir:

- Gebe ve gebelik planlayanlar, ovulatuvar disfonksiyon ve infertilitesi olanlar
- Tiroid antikorları (anti-TPO ve/veya anti-TG) pozitif olan hastalar

3.3. Tedavi

Levotiroksin ile yapılmalıdır. 25–75 µg/gün gibi düşük dozlar yeterli olur. Yatrojenik hipertiroididen kaçınmak gerekir.

3.3.1. Levotiroksin Replasman Tedavisinde TSH Hedefi

- Risk taşımayan gençlerde TSH hedef değeri: “0.5–2.5 mIU/L” tur.
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, ileri osteoporozu olanlarda, AF varlığında TSH: 1–4 mIU/L
- Gebelikte ilk trimesterde TSH 0.5–2.5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 0.5–3 mIU/L
- Popülasyon çalışmalarında ileri yaşta TSH'nın arttığı, TSH üst sınırının 70–79 yaş için 6 mIU/L, >80 yaş için 7.5 mIU/L olduğu hatırlanmalı ve replasman dozu ayarlanırken bu eşik değerler göz önüne alınmalıdır.

3.3.2. Tedavi Takibi

- Hedeflenen TSH değerine varıncaya kadar 6–8 haftalık dönemler ile serum TSH düzeyinin takip edilmesi gerekirse doz titrasyonu yapılması önerilir.
- Hedeflenen TSH değerine ulaşıldıktan sonra 6–12 aylık dönemler ile TSH kontrol edilmelidir.

3.3.3. Erken TSH takibi yapılması gereken durumlar

Cerrahi, gebelik, araya giren hastalıklar, ilaç değişimi, tiroid metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımı, VKI'de hızlı değişiklikler.

Subklinik Hipotiroidi Tedavisinde – TEMD Önerisi

- Tedavi kararı verilmeden önce tiroid fonksiyon bozukluğunun kalıcı olduğuna karar verilmelidir. Tedaviye karar verirken, hastanın yaşı ve komorbiditeler dikkate alınmalıdır.
- Tedavi:
 - TSH > 10 mIU/L ve T3-T4 normal olan tüm vakalar tedavi edilmelidir.
 - TSH 4–10 mIU/L ve T3-T4 normal olan vakalarda aşağıdaki faktörlerin birinin varlığında tedavi edilmelidir:
 - Guatr varlığı
 - Gebeler, ovuluar disfonksiyonu, infertilitesi olan hastalar
 - Tiroid antikorları (Anti-TPO ve/veya Anti-TG) pozitifliği olan hastalar
 - TSH değeri giderek artan hastalar
 - TSH değeri iki kez 8 mIU/L bulunmuş olan hastalar
 - Bipolar duyu durumu bozukluğu olan hastalar
- Tedavi için levotiroksin tercih edilmelidir. Levotiroksin 25–75 µg/gün gibi dozlar yeterli olur.
- Başlangıç levotiroksin dozu 25 µg/gün alınıp hedef TSH düzeyine ulaşana kadar 6–8 haftalık periodlar ile 12.5 µg/gün olacak şekilde artırılması önerilir. Yaşa uygun TSH üst sınırı, hedef TSH düzeyi belirlenirken dikkate alınmalıdır.
- Hedeflenen TSH değerine ulaşıldıktan sonra 6–12 aylık dönemler ile kontrol edilmelidir.

Kaynaklar

1. Andersen S, Pedersen KM, Brunn NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: A clue to understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068.
2. Klein I and Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Eng J Med* 2001;344:501.
3. Razvi S, Ingoe LE, McMillan CV, Weaver JU. Health status in patients with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005;152:713.
4. Chu JW, Crapol LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4591.
5. Bernadette B, David SC. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endoc Rev* 2008;29:76.
6. Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009;84:65.
7. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Gliroer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1.

4. HIPOTİROİDİ

Tanım: Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır.

Primer Hipotiroidi: Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı

Sekonder Hipotiroidi: TSH yetersizliğine bağlı hipotiroidi

Tersiyer Hipotiroidi: TRH yetersizliğine bağlı hipotiroidi

Primer hipotiroidi tanısı TSH düzeylerine göre konur.

TSH: 0.5–4 mIU/L normal (gebelik hariç)

TSH: >4 mIU/L T3, T4 normal: subklinik hipotiroidi

TSH: >10 mIU/L T4 ve/veya T3 düşük: aşikar hipotiroidi

TSH: >10 mIU/L, T3, T4 düşük ve organ yetersizliği: miksödem koma

4.1. Tanı

Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidiye sık rastlanır. Yaşlanma ile ve kadın cinsiyetinde sıklığı yükselir. Primer hipotiroidinin en sık nedenleri: süregen otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi), tiroidektomi veya radyoaktif iyot tedavisi sonrası, ilaçlar (bakınız sayfa 39) ve tiroiddir.

Hipotiroidi tanısı laboratuvar veriler ile konulur Yüksek TSH, düşük T4 aşikar hipotiroidi için esastır. Subklinik hipotiroidide, ST4 düzeyi normal olabilir. Klinik belirti ve bulgular hipotiroidinin ciddiyetine ve süresine bağlıdır.

4.1.1. Klinik Tanı

Halsizlik, yorgunluk, kilo alma, unutkanlık, konsantrasyon zorluğu, cilt kuruluğu, saçlarda dökülme, üşüme, kabızlık, seste kabalaşma, düzensiz ve yoğun adet kanamaları, infertilite, kas sertliği, kas ağrıları, karpal tünel sendromu, depresyon, demans görülebilir.

Kuru, soluk cilt, seyrek kaba saçlar, boğuk kaba ses, bradikardi, refleks gevşemesinde yavaşlama, miksödem (gode bırakmayan), karpal tünel sendromu, guatr tespit edilebilir. Ender perikard sıvısına rastlanabilir.

Kronik otoimmün tiroidite (Hashimoto) bağlı olarak gelişen hipotiroidilerde, vitiligo, Pernisiyöz anemi, romatoid artrit Tip 1 diabetes mellitus, Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir.

Hipotiroidi/subklinik hipotiroidi, tanısı konmuş vakalarda etiyolojiye yönelik tanı için, Anti-TPO antikoru ölçülmelidir. Prognozu belirlemede faydalı olur. Tiroid muayenesinde patolojik bulgu saptanmışsa USG ile değerlendirme önerilir. Hipotiroidi tanısında USG ve tiroid sintigrafisinin yeri yoktur.

Sekonder ve tersiyer hipotiroidi de TSH düzeyi normal veya düşük olabilir. Klinik bulguların yanısıra T4 düşüklüğü bulgusu esastır.

Laboratuvar bulgusu olarak, hiponatremi (uygunsuz ADH) , kreatinin yükselmesi, hiperlipidemi, CPK yüksekliği AST /ALT yüksekliği tabloya eşlik edebilir.

4.2. Primer Aşikar Hipotiroidi

Kalıcı hastalığı olanlarda tedavi hayat boyudur. Tedavide T4 preparatı, Levotiroksin kullanılır. tiroid ekstresi ve T3 kullanılmamalıdır.

Ortalama yerine koyma dozu 1,6 µg/kg olmakla beraber, (1.4–1.8 µg/kg) kişiden kişiye uygun dozlar değişiklik göstermektedir. Başlangıç dozu, hipotiroidinin süresine, ciddiye-tine, birlikte bulunan diğer hastalıklara bağlıdır. Tedavide başlangıç dozu, hastanın yaşı, hastalığın süresi, hastalığın ciddiyetine bağlıdır.

Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde 12,5 µg/gün düşük dozla başlayıp 4–6 haftalık dönemler ile doz ayarlaması yapılarak hedeflenen TSH düzeyine ulaşılmalıdır. Riski olmayan genç olgularda yarı dozda başlanıp 4–6 hafta içinde tam doza çıkılabilir.

4.2.1. Levotiroksin Replasman Tedavisinde TSH Hedefi

- Risk taşımayan gençlerde TSH 0.5–2.5 mIU/L'dir.
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, 65 yaş üzerinde, ileri osteoporozu olanlar-da, atriyal fibrilasyon varlığında TSH: 1–4 mIU/L'dir.

Gebelerde TSH: İlk trimester 0.1–2.5 mIU/L, ikinci trimester için 0.2–3 mIU/L ve üçüncü trimester için 0.3–3 mIU/L'dir.

4.2.2. Tedavi Takibi

Günlük önerilen doza ulaştıktan sonra, dozun uygun olup olmadığının değerlendirilmesi için, TSH düzeyine bakılmalıdır. Doz ayarlaması ile 6–8 haftalık periodlar ile yapılmalı. Doz artırmak gerekiyorsa 12.5–25 µg/kg artışlar yapılmalıdır.

Serum TSH düzeyi nomalleşinceye kadar izlemler 6–8 haftalık intervaller ile yapılmalıdır. Hedeflenen aralığa ulaşıp sabitleştikten sonra 6 ay–1 yıllık periodlar ile TSH takibi yapılmalıdır.

Erken TSH takibi yapılması gerektiren durumlar: cerrahi, gebelik, araya giren hastalıklar, ilaç değişimi, tiroid metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımı, VKI hızlı değişikliklerdir.

Levotiroksin sabah aç karnına alınmalıdır. İlaç günde tek seferde ezilmeden su ile alınmalıdır. İlaç aç karnına alınmalı en erken 30 dk sonra yemek yenilmeli ve diğer ilaçlarla birlikte alınmamalıdır. Levotiroksin prepatları aynı dozlarda, aynı tedavi edici etkinliği göstermediği için, tedaviye aynı preparatla devam etmek önemlidir. Ticari Preparat değişikliğinde dozun yeterli olup olmadığı 6–8 hafta içinde kontrol edilmelidir.

Tiroid hormon emilimi, hastanın yaşı, levotiroksin prepatları asit ortamda çözüldüğünden proton pompa inhibitörleri, çöliak hastalığı ve malabsorbsiyondan etkilenebilir. Emilimdeki değişiklikler, subklinik, klinik hipotiroidi veya hipertiroidi ile sonuçlanabilir. İlaç etkileşimleri de önemlidir; demir bileşikleri, kolestimamin, sükralfat, kalsiyum, alüminyum hidroksit gibi antiasitler, levotiroksin emilimini etkileyebilir. Bu tür ilaçlar levotiroksin dozundan en az 4 saat sonra alınmalıdır.

Hipokortizolemi (santral veya primer) kuşkusu varsa öncelikle adrenal rezerv değerlendirilmeli adrenal yetmezliği olanlarda önce kortizol replasmanı ardından (1 hafta sonra) levotiroksin replasmanı yapılmalıdır.

Subklinik hipotiroidi ve miksödem koma tedavisi için ilgili bölümlere bakınız.

4.3. Sekonder Hipotiroidide Tedavi

Sekonder hipotiroidide levotiroksin replasman tedavi prensipleri ve tedavi hedefleri aynıdır. İzlemede, TSH düzeyi ölçülmemeli, serum sT4 düzeyi ile takip edilmelidir. Takiplerde sT4 değeri normal aralık ortası ve 1/3 üst sınırdadır.

Primer Aşikar Hipotiroidi Tedavisi – TEMD Önerisi

- Hipotiroidide replasman tedavisi levotiroksin ile yapılmalıdır
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde levotiroksin 12,5 µg/gün düşük dozla başlayıp 6–8 haftalık intervaller ile doz ayarlaması yapılarak hedeflenen TSH düzeyine ulaşılmalıdır. Riski olmayan genç olgularda levotiroksin yarı dozda başlanıp 4–6 hafta içinde tam doza çıkılabilir.
- Levotiroksin replasman tedavisinde TSH hedefi:
Risk taşımayan gençlerde 0.5–2.5 mIU/L'dir.
Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, 65 yaş üzerinde, ileri osteoporozu olanlarda, AF varlığında TSH: 1–4 mIU/L
- Toplum çalışmalarında ileri yaşta TSH'nin arttığı, TSH üst sınırının 70–79 yaş için 6 mIU/L, >80 yaş için 7.5 mIU/L olduğu hatırlanmalı ve replasman dozu ayarlanırken bu eşik değerler göz önüne alınmalıdır.
- Tedaviye başladıktan 6–8 hafta sonra, dozun uygun olup olmadığının değerlendirilmesi için, TSH düzeyine bakılmalıdır
- Doz ayarlaması ile 6–8 haftalık periodlar ile yapılmalı. Doz artırmak gerekirse 12.5–25 µg/kg artışlar yapılmalıdır.
- Serum TSH düzeyi hedeflere ulaşmaya kadar izlemler 6–8 haftalık aralıklarla yapılacaktır. Hedeflenen aralığa ulaşmış ve stabilize olduktan sonra 6 ay–1 yıllık aralıklarla TSH takibi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457.
2. Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993;14:401.
3. Gillett M. Subclinical Hypothyroidism: Subclinical Thyroid Disease: Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management *JAMA* 2004;291:228.
4. Clinical Practice Guideline. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92 (8 Suppl):S1.
5. Thyroid function disorders - Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med* 2008;66:134.
6. ATA Guidelines. Available at. <http://thyroidguidelines.net/>

5. SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ

Tanım: Tiroid hormonlarının normalin üst sınırı, TSH düzeyinin normalin altında (TSH <0.5 mIU/L) olduğu durumdur. TSH'nin düşük ölçülmesine yol açan diğer nedenler ekarte edilmelidir.

Subklinik hipertiroidi TSH düzeylerine göre iki gruba ayrılır: Bu iki durumun ayrıt edilmesi hastanın takibi ve tedavi karar bakımından önemlidir.

1. TSH düşük ama tayin edilebilir düzeyde (0.1 < TSH <0.5)
2. TSH tayin edilemez düzeyde (<0.1 mIU/L)

5.1. Klinik

En sık neden tiroidin benign veya malign hastalıklarında kullanılan levotiroksin tedavisidir, etyoloji aşikar hipertiroidi nedenleri ile benzerdir.

Subklinik hipertiroidi durumunun kalıcı olup olmadığını anlamak tedavi kararı açısından önemlidir. Bu nedenle tiroid hormonlarının takibi gerekir. Takip için aylık periodlar ile en az 3 kez TSH değeri ölçümü önerilir. İyot "uptake" i ve tiroid sintigrafisi ayırıcı tanıda yardımcıdır.

60 yaşından büyük vakalarda TSH <0.1 mIU/L ise atrial fibrilasyon, postmenapozal kadınlar ve erkeklerde osteoporoz riski artmıştır.

Takip özellikle genç ve orta yaş hastaları tedavi etmek konusunda karar verdiricidir. Yaşlılarda subklinik hipertiroidinin ilk bulgusu atrial fibrilasyon olabilir. Bu nedenle yaşlı hastalar bekletilmeden tedavi edilmelidirler.

5.2. Tedavi

Asemptomatik genç hastalar tedavi edilmeden izlenebilir. Genç semptomatik ve/veya kardiyak riski olanlarda düşük doz antitiroid ilaç kullanılmalıdır. İlk tercih metimazol'dür. 5–15 mg/gün metimazol semptomları kontrol eder. Metimazolün kullanılmadığı durumda ikinci tercih olarak propiltiyourasil 50–150 mg/gün kullanılabilir.

Subklinik hipertiroidinin tedavisinde beta blokerler adrenerejik hiperaktiviteyi azalttıkları için semptomatik tedavide etkindirler.

5.2.1. Tedavi Endikasyonları

TSH < 0.1 mIU/ml olan vakalarda aşağıdaki faktörlerden en az birinin varlığında tedavi önerilir:

- AF veya AF riski olanlarda
- 60 yaş üstünde olanlarda
- Kanıtlanmış osteoporoz veya osteopenisi olanlarda

TSH 0.1 < TSH <0,5 mIU/ml olan vakalar için 3–6 aylık periodlar ile takip edilmelidir. Semptomatik vakalarda (taşikardi, palpitasyon, anksiyete) beta bloker, osteoporoz/osteopeni olanlarda bisfosfonat tedavisi kullanılabilir.

Tüm subklinik hipertiroidi vakalarında iyot alımının kısıtlanması gerekir.

Cerrahi ve radyoaktif iyot ile ablatif tedavi kararı için etyolojik neden göz önüne alınmalıdır.

Subklinik Hipertiroidi Tedavisi – TEMD Önerisi

- TSH: $0.1 < TSH < 0.5$ arasında olan genç ve orta yaş hastalar takip edilmeli, genç semptomatik ve kardiyak riski olan hastalarda düşük doz anti-tiroid ilaç kullanılmalıdır.
- TSH: $0.1 < TSH < 0.5$ mIU/L arasında olan hastalar yaşlı ve post menopozal dönemde iseler tedavi edilmelidir.
- TSH: < 0.1 mIU/L olan vakalarda aşağıdaki faktörlerden en az birinin varlığında tedavi önerilir:
 - AF veya AF riski olanlarda (kapak hastalığı, atrium genişlemesi) >60 yaş
 - Kanıtlanmış osteoporoz veya osteopeni
- TSH: $0.1 < TSH < 0.5$ mIU/L olan vakalar 3–6 aylık periodlar ile takip edilmelidir. Semptomatik vakalarda (taşikardi, palpasyon, anksiyete) beta bloker, osteoporoz/osteopeni olanlarda bisfosfonat tedavisi kullanılabilir.
- Tüm subklinik hipertiroidi vakalarında iyot alımının kısıtlanması gerekir.

Kaynaklar

1. Bernadette B, Emiliano AP, Michale K, Martin S, Sebastione F, Gaetano L. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. Eur J Endocrinol 2005;152:1.
2. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Eng J Med 1994;331:1249.
3. Toft A D. Subclinical Hyperthyroidism N Eng J Med 2001;345:512.
4. Bernadette B, David SC. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008;29:76.

6. TIROTOKSİKOZ/HİPERTİROİDİ

Tanım:

Tirotoksikoz: Kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel terimdir.

Hipertiroidi: Tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder.

Subklinik hipertiroidi: Baskılanmış TSH (<0,5 mIU/L) ile birlikte normal T3,T4.

Aşıkâr (klinik) hipertiroidi: Baskılanmış TSH ile birlikte yüksek T3,T4 bulunmasını ifade eder.

Tablo 1. Hipertiroidi ve tirotoksikoz nedenleri

Hipertiroidi nedenleri:

Graves hastalığı

Toksik MNG

Otonom toksik nodül

Korionik hormon artışına bağlı nedenler

- *Trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, mol hidatiform)*
- *Gestasyonel hipertiroidi*

İyoda bağlı hipertiroidi (jod basedow, amiodaron)

Struma ovarii

Metastatik fonksiyonel tiroid kanseri

Nonotoimmün hipertiroidi:

TSH salgılayan tümörler

Tiroid hormon direncinin bazı formları

Tirotoksikoz nedenleri:

Tiroiditler

Struma ovarii

Ekzojen tiroid hormonu fazlalığı

6.1. Tanı

6.1.1. Klinik ve Laboratuvar

Hipertiroidizm tanısı anamnez ve etraflı bir fizik muayene ile başlar. Anamnez sonrası, hipertiroidi düşündürülen bulgu ve belirtiler (halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, yumuşak dışkılama veya diyare, göz belirtileri) ile başvuran bir hastada, tanıyı kesinleştirmek için ilk yapılacak laboratuvar testi TSH ve sT4 olmalıdır. sT4 normal bulunduğu T3 bakılmalıdır. Baskılanmış TSH ile birlikte normal T3 ve sT4 bulunması subklinik hipertiroidiyi, yüksek sT4 ve/veya T3/ST3 (total T3 tercih edilmelidir) bulunması aşıkâr (klinik) hipertiroidiyi gösterir. Normal TSH ve yüksek sT4 bulunması, TSH adenomu veya tiroid hormon direncini telkin eder. Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında, etyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında RAIU (veya Tc uptake) gelmelidir. Böylece düşük uptake'li hipertiroidiyi (tirotoksikoz; tiroiditler, ekzojen tiroid hormon kullanımı) normal-yüksek uptake'li hipertiroididen (hipertiroidi; Graves hastalığı, MNTG, OTN) ayırmak mümkün olabilir. TSH-R antikoru, Graves tanısının kesin olmadığı durumlarda (özellikle sessiz tiroidit-Graves hastalığı ayırıcı tanısında) başlangıçta kullanılabilir. Tiroglobulin, ekzojen tiroid hormon kullanımına bağlı tirotoksikozun tanınmasında faydalıdır. Tiroid sintigrafisi, toksik multinodüler guatr (TMNG) ve otonom toksik nodül (OTN) tanısında hiperaktif nodülleri göstermede yararlı olabilir.

Hipertiroidi Tanısı – TEMD Önerisi

- Hipertiroidi tanısı baskılı TSH, yüksek T3,T4 düzeyleri ile konulur.
- Hipertiroidi ayırıcı tanısında kuşku varsa RAIU (veya 99mTc uptake) ölçülmelidir.
- Uptake yapılamadığı durumlarda tiroid sintigrafisi (zemin aktivitesi ile kıyaslanarak) kullanılabilir.
- Otoimmün tiroid hastalığı düşünüldüğünde anti-TPO ölçülmelidir.
- Tiroglobülin ölçümü faktisiyöz hipertiroidi ayırıcı tanısında önemlidir. Düşük/ölçülemez tiroglobülin düzeyleri dışardan fazla tiroid hormon alımına işaret eder.

6.2. Graves Hastalığında Tedavi

Graves hastalığına bağlı hipertiroidi tedavisinde antitiroid ilaç (ATİ), radyoaktif iyot (RAI-131) ve cerrahi seçenekleri söz konusudur. Her tedavi seçeneğinin olumlu ve olumsuz yanları vardır. Hiçbiri ideal bir tedavi yöntemi olarak kabul edilemez. Bu yöntemlerin her hastaya göre gözden geçirilmesi ve daha sonra uygulanması en doğru olanıdır. Tedavi yolları hastaya ayrıntılı olarak anlatılmalı, iyi ve kötü yanları belirtilmeli, bu seçimde onayı alınmalıdır.

6.2.1. Antitiroid İlaç (ATİ)

ATİ olarak metimazol, özel durumlarda propiltiourasil kullanılmalıdır. Propiltiourasil gebelikte seçilmesi gereken ilaçtır. Etkisini metimazole metabolize (10 mg/6 mg) olarak gösteren karbimazol ise ülkemizde bulunmamaktadır.

ATİ, primer tedavi olarak uzun süreli (1–1.5 yıl) kullanılabilirdiği gibi, ablatif tedaviye hazırlık döneminde, geçici olarak da kullanılabilir. Metimazol ve propiltiourasilin immün sistem üzerine doğrudan etkisi uzun süreli remisyon ihtimaline katkıda bulunur. Böylelikle hastalar 1–2 yıl ATİ altında ötiroid tutularak otoimmün olayın azalması beklenir. Metimazol (MMI) 10–40 mg/gün, propiltiourasil (PTU) 100–300 mg/gün ortalama dozlarında kullanılır. Seyrek olarak daha yüksek dozlara çıkılması gerekebilir. Uzun süreli ATİ ile tedavi kararı verilen hastalarda başlangıçta 3–6 hafta aralıklarla kontrol edilerek doz azaltılması yapılır, en etkin en ufak doz bulunmaya çalışılır. Daha sonra 1.5–2 aylık aralıklarla takibe devam edilir.

ATİ kullanımı sırasında bazı yan etkiler görülebilir. Kaşıntı, deri döküntüsü, artralji gibi minör yan etkiler yanında agranulositoz, toksik hepatit (PTU), kolestatik sarılık (MMI), vaskülit gibi daha önemlileri de ortaya çıkabilir. Hastalara olası yan etkiler konusunda bilgi verilmeli, bazı belirtiler için uyarılmalıdır. İlaç kullanırken boğaz ağrısı ve ateş olduğunda ilacını keserek hekimini araması tembih edilmelidir.

ATİ ile uzun süreli tedavi yapılan hastalarda ortalama ilaç kullanım süresi 1–2 yıldır. Bazı hastalarda (aktif oftalmopatisi olanlar, genç hastalar (<20 yaş), yaşlı hastalar, ablatif tedaviyi kabul etmeyenler gibi) bu süre uzatılabilir. ATİ kesildikten sonra ilk 3 ay 4–6 haftada, daha sonra 3–6 ayda tiroid hormonları (sT4 ve TSH, hipertiroidinin nüksü kuşkusu olanlarda T3) takip edilmelidir. ATİ ile tedavinin en önemli dezavantajı, nüks olasılığının yüksek (%30–70) oluşudur. Yeterli süre ve dozda ATİ kullanımı sonrası nüks geliştiğinde veya ciddi yan etki çıktığında beklemeden RAI-131 veya cerrahi gibi daha kesin bir tedavi yöntemi tavsiye edilmelidir.

Ön planda T3 sekresyonu olan hipertiroidide T3 düzeyi düşünceye kadar ATİ dozunu ayarlamaya devam etmeli, T3 düzeyi düştükten sonra hızlıca ablatif tedavi düşünülmelidir.

RAI-131 Tedavisi: Hipertiroidi (Graves) tedavisinde uzun yıllardır başarı ile kullanılan bir ablatif yöntem olan RAI-131 tedavisi Kuzey Amerika'da öncelikle tercih edilir. Gebelik ve emzirme dönemi, RAI-131 uygulama için mutlak kontrendikasyon teşkil eder. Daha göreceli çekinceler arasında ileri oftalmopati, büyük guatr, intratoraksik guatr, mutlak cerrahi gerektiren (malignite kuşkusu, bası belirtisi gibi) durumlar, 20 yaş altındaki hastalar sayılabilir. Ablatif tedavi kararı verilen hastalarda, RAI-131 veya cerrahi tercihi, hasta görüşü ve onayı alınarak, hastaların diğer özellikleri gözden geçirilerek, bireysel düzeyde yapılmalıdır.

RAI-131 uygulaması, genellikle ayaktan, bazı şartlarda (yaşlı, kardiyovasküler hastalıkları olanlar) yatırılarak yapılabilir. RAI-131 tedavisini takiben, 3–4 gün içerisinde boyunda ağrı ve şişlik ile birlikte akut tiroidit gelişebilir. Seyrek bir durum olan bu komplikasyonu önlemede antienflamatuvar ilaçlar ve gerekirse kortikosteroid tedavisi verilir. RAI-131 tedavisini izleyerek tiroid dokusunun destrüksiyonuna bağlı olarak hazır tiroid hormonlarının kana sızması ile kısa süreli hipertiroidi alevlenmesi görülebilir. Radyoaktif iyot verilmesinden sonraki 1–2 hafta içinde gelişen bu durum yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda önem taşır. Hipertiroidi bulgu ve belirtilerin artmasına ve kalp hastalığının dekompanseasyonuna yol açabilir. RAI-131 sonrası hipertiroidi alevlenmesinin sorun yaratacağı hastalar ve ağır hipertiroidisi bulunanlar tedaviden önce birkaç hafta ATİ ile hazırlanarak ötiroid hale getirilir. Genç ve hafif hipertiroid hastalara ATİ ile hazırlık yapılmadan RAI-131 tedavisi verilebilir. RAI tedavisi planlanan hastalarda, PTU RAI'un etkisine direnç oluşmasına sebep olabileceği için tercih edilmemelidir.

ATİ, RAI tedavisinden en az 5 gün önce, ilacın kesilmesinin riskli olduğu vakalarda ise 48 saat öncesinden kesilmelidir. Hastaların büyük kısmında RAI-131 verilmesini izleyerek bir süre daha ATİ tedavisine devam edilir. RAI tedavisi sonrasında, kesilmesi riskli olduğu için ATİ'a tedaviden ancak 48 saat önce ara verilmiş olan hastalarda, yine 48 saat sonra ATİ tedavisine başlanmalıdır. Riski düşük kişilerde ATİ tedavisine RAI-131 verilmesinden 5 gün sonra başlanabileceği gibi, tekrar ATİ başlanmayarak hasta takibe de alınabilir. Ötiroidi/subklinik hipotiroidi başladıktan sonra ATİ dozu azaltılarak kesilir. RAI tedavisinin etkisi 6–8 hafta içinde görülmeye başlar. Bu nedenle tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için tiroid testlerinin değerlendirilmesi işleminden 2 ay sonra yapılmalıdır. Kalıcı hipotiroidi gerçekleşmesi ile birlikte tedaviye Levotiroksin replasmanı eklenir.

İkinci doz RAI-131 tedavisi en erken 6 ay sonra verilmelidir (Bir önceki RAI tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için).

Oftalmopati varlığında kortikosteroid tedavi koruması ile RAI-131 verilebilir. Genç yaş hipertiroidisinin tedavisinde RAI-131 veya cerrahi seçimi, hasta ve hekimin birlikte alacağı bir karardır.

6.2.2. Cerrahi

Hipertiroidi (Graves) tedavisinde ablatif tedavi kararı verildikten sonra RAI-131 ve cerrahi arasında bir seçim yapılır. Büyük ve/veya intratoraksik guatr, bası belirtisi, nodül varlığı, nodülde kanser kuşkusu, ATİ yan etkisi, ATİ tedavisinin yetersiz kaldığı veya kullanılamadığı gebelik hipertiroidisi, RAI-131 tedavisini reddetme cerrahi seçiminin endikasyonlarını oluşturur. Ağır Graves oftalmopatisi ve genç yaş (<20) hipertiroidisi nisbi endikasyonlardır. Cerrahi öncesi ATİ ile hastaların ötiroid olması sağlanır. Cerrahi tedavinin komplikasyonları, hipoparatiroidi ve nervus recurrens hasarlanması, bu konuda deneyimli ve bilgili cerrahi ekibin elinde oldukça düşük orandadır (<%1). Kalıcı hipotiroidi cerrahi tedavinin beklenen ve istenen sonucudur. Hipotiroidi bakiye dokunun boyutu ile ilgilidir. Geride bırakılan doku yeterli tiroid hormonu üretecek miktarda ise, bir süre ötiroidi sağlansa bile hipertiroidinin nüksetmesi ihtimali vardır.

Graves Hastalığında Tedavi Seçimi – TEMD Önerisi

- Tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz yönleri hastaya ayrıntılı olarak anlatılmalı, karar birlikte verilmelidir.
- İlk başvuruda her üç tedavi için gerekli olan endikasyonlar (gebelikte ATİ kullanımı, büyük veya nodüllü guatrda cerrahi seçimi gibi) dışında ATİ, RAI-131 ve cerrahi tercih sırası tavsiye edilir.
- Yeterli süre ATİ kullanımı sonrasında nüks geliştiğinde sırası ile RAI-131 ve cerrahi tedavi önerilir.
- ATİ tedavisi sırasında takip başlangıçta 3–6 haftalık aralıklarla, sonrasında 2 ayda bir TSH ve sT4, sT3 ile yapılmalıdır.
- Tedavi öncesinde tam kan sayımı AST/ALT bakılmalıdır. Testlerde bozukluk varsa takip edilmelidir.
- Yüksek ATİ dozlarında AST, ALT takibi yapılmalıdır.

6.2.3.1. ATİ Yan Etkisi Oluşturduğunda Tedavi

ATİ kullanımına bağlı minör yan etkiler, önemsiz deri bulguları, artralji, gastrointestinal bulgular, tad alma bozuklukları genellikle tedaviyi engellemez. ATİ kullanımı sırasında %1–2 oranda ilaç kesilmesini gerektiren yan etkiler (agranulositoz, poliartrit, ANCA+ vaskülit, hepatit, kolestaz) görülebilir. En korkulan yan etki olan agranulositoz (mutlak granulosit sayısı $<500/\text{mm}^3$) %0,1–0,5 oranında görülür ve genellikle ilk 3 ay içinde ortaya çıkar. Hastalara ATİ reçetesi verilirken “boğaz ağrısı ve ateş” görüldüğünde ilacın kesilmesi ve hekimin aranması tembih edilmelidir. Bu tavsiye, sık kan sayımından daha etkili bir önlemdir. Hipertiroidi seyirinde lenfopeniye ve karaciğer enzim artışlarına rastlanabileceği için tedavi öncesi kan sayımı ve enzimlerin bilinmesi yan etkilerin değerlendirilmesinde önemlidir. Mutlak nötrofil sayısı $<1500/\text{mm}^3$ olduğunda ATİ kesilmelidir. ATİ ile tedavi sırasında granulositopeni agranulositoz habercisi olabilir. Böyle durumlarda sık kan sayımı yapılması, hipertiroidiye bağlı granulositopeniden ayırmada faydalı olabilir. Yan etki nedeni ile ATİ kesilmesi, hipertiroidi tedavisinin daha çabuk ve köklü yöntemlerle yapılmasını gerektirir. Bu durumda hasta ötiroid ise, hastanın özelliklerine göre RAI-131 veya cerrahi yapılabilir. Hasta hipertiroid durumda ise, amaç, ablatif tedaviye kadar ötiroidinin sağlanmasıdır. Hipertiroidi hafif ise RAI-131 verilebilir. Beraberinde beta bloker verilmesi semptom ve bulguları hafifletmede önemli bir yardımcı tedavidir. RAI-131 tedavisini takiben 5–7. günde başlanarak stabil iyot (sature potasyum iyodür (SPI): 1–3 damla/gün veya lugol: 3–5 damla/gün; yaklaşık 1 ay süreyle) kullanılması, tirotoksik bulguların daha hızlı düzelmesini sağlar.

Cerrahi tedavi seçildiğinde, ameliyat öncesinde beta bloker ve gerekirse kortikosteroid tedavi, ötiroidi sağlanmasında yararlı olur. Yalnızca beta bloker ve kortikosteroid ile hazırlanan hastalar klinik olarak ötiroid olsalar bile cerrahi sırasında tiroid krizi riski vardır. Ağır hipertiroidi, plazmaferez gibi daha invazif işlemleri gerektirebilir.

Graves Hastalığında ATİ Yan Etkisi Gösteren Vakalarda Tedavi – TEMD Önerisi

- ATİ ile gelişebilecek önemli yan etkiler yakından takip edilmelidir. Agranulositoz riski için hastalara “boğaz ağrısı ve ateş” olduğunda hekimini araması ve ilacı kesmesi gerektiği anlatılmalı, bu ifade ATİ reçetesine yazılmalıdır.
- ATİ’ye bağlı hayatı tehdit eden komplikasyon varlığında ilaç kesilmeli başka bir ATİ kullanılmamalıdır.
- ATİ kesildiğinde ötiroid olan hastalar vakit geçirmeden RAI-131 veya cerrahi ile kesin tedaviye yönlendirilmelidir.
- ATİ tedavisi kesildikten sonra hipertiroidinin devam etmekte olduğu hastalarda RAI-131 ve/veya takiben stabil iyot kullanımı (5–7 gün sonra başlamak üzere SPI 1–3 damla/gün, yaklaşık 1 ay süreyle) planlanmalıdır.
- Hafif hipertiroidisi olan vakalarda beta bloker ve destek tedavi ile hazırlanıp anestezi uyanılarak cerrahi uygulanabilir.
- Ağır/dirençli vakalarda kesin tedavi öncesi, (cerrahi veya RAI) ötiroidizmin sağlanmasında plazmaferez kullanılabilir.

6.3. Yaşlı Hastada Hipertiroidi

Yaşlı hastalarda da en sık hipertiroidizm nedeni Graves hastalığı ve TMNG’dir. Ancak genç hastalarda daha seyrek görülebilecek diğer hipertiroidi nedenlerine bu hastalarda daha sık rastlanabilir. Toksik multinodüler guatr, özellikle iyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde, Graves hastalığının peşinden önemli bir hipertiroidizm sebebi olarak yer alır. Bu yaş diliminde, önceden multinodüler guatr bulunan hastaların, yüksek iyot içeren, amiodaron gibi ilaçlar veya radyo kontrast maddeler ile karşılaşmaları TMNG gelişiminde rol oynar. Yaşlı hastalarda replasman veya süpresyon amacı ile tiroid hormonu kullanımı sırasında yatrogenik tirotoksikoz bulguları ortaya çıkabilir. Sessiz tiroidit, subakut tiroidit veya daha seyrek görülen hipertiroidi/tirotoksikoz nedenlerine bu grupta da rastlanabilir.

Yaşlı hastalarda hipertiroidizmin tanı ve tedavisinde bazı farklılıklar vardır. Hipertiroidinin kolay tanınabilmesini sağlayan bazı bulgu ve belirtilerin görülmemesi ve durgun ifade, yaşlı hipertiroidiyi tarif eden “apatetik hipertiroidi” tanımının ortaya çıkmasına yol açmıştır. Yaşlılarda hipertiroidizmin hiperadrenerjik ve hipermetabolik etkilerine daha az rastlanır. Aksine böyle hastalar, başlıca atrial fibrilasyon ve kalp yetersizliği gibi kalp hastalığı bulguları ve açıklanamayan kilo kaybı ile başvururlar. Hipertiroidi tanısında baskılanmış TSH, tek başına yeterli olmayabilir. Bazı ilaçlar (glukokortikoid, dopamin gibi) ve tiroid dışı hastalıklar hipertiroidi olmaksızın TSH düşüklüğüne neden olabilir. Düşük TSH olan bir hastada ST4 ve T3/ST3 bakılmalıdır. Genellikle T3 ve T4 birlikte yükseldiği halde, sadece T3 yüksekliği (T3 toksikozu) veya başlıca iyot içeren ilaçların kullanıldığı hastalarda görülen, sadece T4 yüksekliğinin (T4 toksikozu) hakim olduğu hipertiroidi şekillerine rastlanabilir. Hipertiroidi tanısı kesinleştikten sonra Graves dışı nedenleri belirleyebilmek için RAIU (veya 99 mTc uptake) ve gerekirse USG yapılmalıdır. İntratorasik guatr şüphesi olan seçilmiş hastalarda BT (kontrastsız yapılması tercih edilir) veya MRG araştırma listesine eklenebilir.

Yaşlı hipertiroidi tedavisinde, hastalığın ciddiyeti, hastanın genel durumu ve hipertiroidi nedeni dikkate alınmalıdır. Geçici tirotoksikoz dışlandıktan sonra, ATİ (metimazol tercih edilir) başlanarak hastaların hızla ötiroid hale getirilmesi gerekir. Ötiroidizm sağlandıktan sonra Graves ve TMNG’ye bağlı hipertiroidinin kesin tedavisinde öncelikle RAI-131 düşünülmelidir. Büyük ve baskı yapan ya da intratorasik yerleşimli TMNG varlığında ve habaset kuşkusunda, hastanın genel durumu izin veriyorsa cerrahi tercih edilebilir. Kesin tedavi yapılmıyor veya hasta tarafından reddediliyorsa, uzun süreli küçük doz ATİ kullanılabilir.

Yaşlı Hastalarda Hipertiroidi Tanı ve Tedavisi – TEMD Önerisi

- Yaşlı hastada hipertiroidi tanısı düşük TSH, yüksek T4 ve/veya yüksek T3 ile konur. Tanıyı değerlendirirken TSH düşüklüğü yaratan ilaçlar (özellikle iyotlu ilaçlar) ve tiroid dışı hastalık olasılığı akılda tutulmalıdır.
- Hastaların hızlı bir şekilde ATİ ile (başlıca metimazol) ötiroid hale gelmeleri sağlanmalıdır.
- Toksik adenomlar için, ötiroidizm sonrası RAI-131 ve seçilmiş hastalarda cerrahi ile kesin tedavi düşünülmelidir.
- Kesin tedaviyi istemeyen ve genel durumu buna izin vermeyen hastalarda uzun süreli düşük ATİ bir seçenek olabilir.

6.4. Amiodaron Tirotoksikozu/Hipertiroidisi (AT)

Amiodaron, yaygın olarak kullanılan ve iyot içeren antiaritmik bir ilaçtır. Ağırlığının %37'si kadar iyot içerir. Yaklaşık 75 mg iyot bulunduran 200 mg'lık tabletin alınması sonrası günde 6 mg iyot salınımı gerçekleşir. Yarılanması 50–60 gündür ve başlıca yağ dokusunda depo edildiğinden kesildikten sonra da etkisi devam edebilir. Amiodaron kullanan hastaların %14–18'inde tiroid fonksiyon bozukluğu gelişebilir. İyot yeterli bölgelerde hipotiroidiye, iyot yetersiz bölgelerde hipertiroidiye daha sık rastlanır. Amiodaron hipertiroidisi iki farklı klinik tablo gösterir: iyot hipertiroidisine (JOD BASEDOW ETKİSİ) benzer bir klinik şekil olan tip I ve sessiz tirodit benzeri destrüktif tirotoksikoz, tip II (Tablo 2). Her iki tipte de sT4 ve T3 yüksek (T4 ön planda, T3/T4 oranı azalmış), TSH baskılıdır. RAIU, tip II'de daha belirgin olmak

Tablo 2. Tip I ve II Amiodaron tirotoksikozunun karşılaştırmalı özellikleri*

	AT- I	AT-II
Patogenez	İyot hipertiroidisi	Destrüktif tirotoksikoz
Anamnezde tiroid hastalığı	Evet	Hayır
Tiroid antikoları	Sık	Seyrek
Fizik muayene	Diffüz veya nodüler guatr	Bazen ufak guatr
RAIU	Düşük-normal	Düşük-sıfıra yakın
Dopler sonografi	Damarlanma normal-artmış	Damarlanma azalmış
99mTc-Sesta MIBI "uptake"	Artış	Azalma
Spontan remisyon olasılığı	Nadir	Var
Takipte hipotiroidi olasılığı	Nadir	Var
Tedavi seçeneklerine yanıt	Perklorat ve tiyonamid	Prednizolon

*Kaynak 5 ve 6'dan yararlanılarak hazırlanmıştır.

Amiodorona Bağlı Tirotoksikoz Tedavisi – TEMD Önerisi

- Altta yatan hastalık izin veriyorsa amiodaron kesilmelidir.
- Tip I AT'nde metimazol ve perklorat ve tip II'de spontan remisyon gelişmiyorsa kortikosteroid verilmelidir.
- Çoğunlukla olduğu gibi ayırım yapılamıyorsa, perklorat, metimazol ve kortikosteroid ile birlikte verilmeli, yeterli cevap alınamayan hastalarda 4–6 hafta sonra kortikosteroid azaltılarak kesilmeli ve metimazol ile devam edilmelidir. Amiodaronun kesilemediği veya yeniden başlama ihtiyacı olan hastalarda ablatif tedavi imkanı araştırılmalıdır.

üzere, her ikisinde de düşüktür. Doppler ultrasonografi ile tip I AT'da artmış damarlanma görülmesine karşın, tip II'de bu bulguya rastlanmaz. Hastaların bir kısmında sınıflandırma yapılamaz. Böyle bir durumda her iki tipin bir arada olduğu kabul edilebilir. Tip I amiodaron hipertiroidisinde metimazol (ortalama 20–30 mg/gün) ve perklorat kullanılır. Başlangıçta birkaç hafta süreyle perklorat (<1 g, 2–3 doza bölünmüş olarak) verilmesi iyileşmeyi hızlandırır. Ülkemizde bulunmayan Na-perklorat (300 mg/1 ml) maksimum 1 ay verilebilir. Yüksek dozda 1 aydan uzun süre kullanılmamalıdır. Potasyum perklorat eczaneye hazırlanabilir (kaşede 250 mg). Perklorat kullanılırken böbrek ve kemik iliği ile ilgili yan etkilere dikkat edilmelidir. Tip II AT'da ise, eğer hafif bir klinik tablo varsa, bir süre spontan remisyon beklenebilir. Yeterli düzelme görülüyorsa veya başlangıçta daha ciddi bir klinik söz konusu ise kortikosteroid (prednisolon 20–40 mg/gün) tedavisi başlanır. İlk başvuruda, karışık (tip I+tip II) şekil olduğu düşünülürse metimazol ve KS birlikte verilmelidir. Eğer KS ile 4–6 hafta sonra yeterli cevap alınmaz ise KS azaltılarak kesilir ve ATİ ile tedaviye devam edilir. Altta yatan hastalık izin verirse amiodaron kesilmelidir. Kesilemiyorsa ATİ ile tedaviye devam edilir. Amiodaronun kesilemediği hastalarda veya yeniden başlanması ihtimali söz konusu olduğunda, cerrahi tedavi veya seçilmiş hastalarda RAI-131 uygulaması planlanmalıdır.

6.5. Gebelikte Hipertiroidi Tedavisi

Gebelikte hipertiroidin tanınması belirtilerinin gebelik belirtileri ile karışabilmesi yüzünden zor olabilir. Göz bulgularında birçok bulgu ve belirti her ikisinde de görülebilir. Tanı düşük TSH ve yüksek ST4/ST4 indeksi ve ST3 ile kesinleşir. Gebelikte TT4'ün üst sınırı normalin 1.5 katı olarak alınmalıdır. Normal gebeliğin ilk 3 ayında TSH düşüklüğünün beklenen bir bulgu olduğu unutulmamalıdır. Tedavide küçük dozlarda propiltiourasil (PTU) tercih edilir. Amaç hastanın hafif hipertiroid (ST4 gebelik dışı normal aralığın üst sınırı) durumda tutulmasıdır. Metimazolün (MMI), mutlak bir kontrendikasyon teşkil etmemesine rağmen, plasentayı daha kolay geçtiği ve az sayıda bildirilen yan etkisi (aplasia cutis gibi) nedeni ile kullanılması önerilmez. Gerekirse ikinci trimesterden itibaren kullanılmasını öneren yazarlar vardır. Takip, hastalığın ve hastanın durumuna göre 4–6 haftalık aralıklarla yapılır. Gebeliğin olumlu etkisi ile diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, gebeliğin ilerleyen aylarında hipertiroidi genellikle hafifler ve hatta ATİ tedavisinin kesilmesi mümkün olabilir. Hastalar, yeni doğanın tiroid hastalıkları bakımından uyarılmalı ve bebeğin tiroid hormon düzeyleri ile geçici tiroid hastalıkları için araştırma yapılmalıdır. Doğumdan 6 hafta sonra hipertiroidinin alevlenmesi ihtimali göz önünde bulundurularak tiroid hormon takibi yapılmalıdır. Kontrol edilemeyen veya yüksek doz ATİ gereksinimi gösteren hastalarda fetusun yaşamını tehlikeye atmayacak dönemde (ikinci trimesterden sonra) cerrahi tedavi düşünülebilir.

Gebelikte Hipertiroidi Tanı ve Tedavisi – TEMD Önerisi

- Gebelikte hipertiroidi tanısı düşük TSH, yüksek T4/sT4, sT4 indeksi ve yüksek sT3 düzeylerine göre konulur.
- Gebelikte Total T4'ün üst sınırı normalin 1.5 katı olarak kabul edilmelidir.
- Geçici gestasyonel tirotoksikoz ayırımı ilk 12 hafta için yapılmalıdır . On iki haftadan uzun hipertiroidisi olan vakalar hipertiroidi tedavisi açısından değerlendirilmelidir.
- Gebelikte hipertiroidi tedavisi, tanısı kesinleştikten ve özellikle geçici gestasyonel tirotoksikoz ile ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra PTU (150–300 mg/gün) ile yapılmalıdır.
- Amaç hastanın hafif hipertiroid/ötiroid durumda tutulmasıdır. Sık aralıklarla (4 hafta) kontrol yapılmalı, hipotirodiye (T4'ün düşmesine) izin verilmemelidir.
- İdame yüksek doz (PTU >150 mg/gün) ihtiyacı gösteren ağır hipertiroidide uygun dönemde cerrahi tedavi düşünülebilir.
- İlk trimesterde PTU tercih edilmelidir.
- Gestasyonel tirotoksikozu ekarte etmek ve neonatal hipertiroidi riskini azaltmak için için 2. Trimesterde TSH reseptör antikoru bakılmalıdır.
- Perinatoloji takibi sağlanmalıdır.

6.6. Graves Oftalmopatisinde Hipertiroidi Tedavisi

Graves hastalığında ciddi oftalmopati oranı %5 civarındadır. Hafif ve orta derecede oftalmopati varlığında hipertiroidi tedavisinde genel kurallar uygulanabilir. ATİ ve cerrahi tedavinin, hipotiroidi tedavisinin erken yapılması şartı ile, oftalmopati seyrinde olumsuz etkisi beklenmez. Hastanın cerrahi sonrası hipotiroid kalmasına izin verilmemelidir. RAI-131 tedavisinin oftalmopati seyrine etkisi ise tartışmalıdır. Özellikle sigara içenlerde RAI-131 sonrası göz bulgularında ağırlaşma veya yeni göz bulgusu oluşması ihtimali artmaktadır. Birlikte kortikosteroid kullanılması radyoaktif iyodun olumsuz etkisini ortadan kaldırmaktadır. Ağır oftalmopatide hipertiroidi tedavisinin seçimi yine hastanın katılımı ile belirlenmelidir. Her üç tedavinin oftalmopati seyrindeki etkileri anlatılmalı, seçim birlikte yapılmalıdır.

Graves Oftalmopatisinde Hipertiroidi Tedavisi – TEMD Önerisi

- Sigara kesilmelidir.
- Erken dönemde bu konuda deneyimli bir oftalmoloğun takibi sağlanmalıdır.
- Aktif ve ağır Graves oftalmopatisi varlığında hipertiroidi tedavisi her üç yöntemle de yapılabilir, ancak ATİ ilk tercihtir.
- GO hafif ve aktif olan ve RAI-131 tedavisi yapılacak hastalarda, profilaksi amacı ile kortikosteroid tedavi kullanılmalıdır. RAI tedavisinden 1–3 gün sonra başlamak üzere 0.3–0.5 mg/kg oral prednisolon toplam 3 ay boyunca verilmelidir.
- Ağır GO olan vakalarda RAI tedavisi zorunlu olmadıkça verilmemelidir.

6.7. Toksik Multinodüler Guatr (TMNG) Otonom Toksik Nodül (OTN)

TMNG ve OTN'de hipertiroidi tedavisi kalıcı (ablatif) tedavi olmalıdır. Kalıcı tedavi öncesi hazırlık amacı ile ötiroidi sağlanıncaya kadar ATİ verilmelidir. Genç ve sağlıklı erişkinlerde, büyük ve intratorasik guatrı veya kanser kuşkusu bulunan hastalarda cerrahi tedavi seçilmesi daha uygundur. Tek nodül bulunan ve bası belirtisi olmayan hastalarda RAI-131 verilebilir. Cerrahi tedavi için riskli olan veya cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda İAB sonrası RAI-131 kullanılabilir. İleri yaşta ablatif tedaviyi kabul etmeyen veya kardiyolojik sorunu bulunan hastalarda, ufak dozlara inilebiliyorsa, ATİ ile tedaviyi sürdürmek mümkündür. Böyle hastalarda 3–4 aylık aralıklarla tiroid hormonları bakılarak takip yapılmalıdır.

Toksik Multinodüler Guatr ve Otonom Nodül Tedavi Yaklaşımı – TEMD Önerisi

- TMNG ve OTN'de hipertiroidi tedavisi kalıcı (ablatif) tedavi olmalıdır.
- TMNG tedavisi, ATİ ile ötiroidi sağlandıktan sonra cerrahi veya RAI-131 ile olmalıdır. Hasta ve/veya hastalığın durumuna göre iki tedaviden biri öncelik kazanabilir.
- Genç, asemptomatik, hafif hipertiroidisi olan vakalar ATİ almadan RAI tedavisi alabilirler.
- Kalıcı tedavi öncesi hazırlık amacı ile ötiroidi sağlanıncaya kadar ATİ verilebilir.
- Genç ve sağlıklı erişkin, büyük ve intratorasik guatr veya kanser kuşkusu bulunan hastalarda cerrahi tedavi seçilmesi daha uygundur.
- Tek veya sınırlı sayıda hiperaktif nodül varlığında ve bası belirtisi olmayan hastalarda RAI-131 verilebilir.

6.8. Tiroid Krizi (Tiroid Fırtınası)

Tiroid krizi veya kriz tehdidi, hipertiroidi bulgularının daha belirgin olduğu ve yeterli tedavi yapılmadığı takdirde yüksek morbidite ve mortalite taşıyan bir durumdur. Tirotoksikoz ve tiroid krizi (tiroid fırtınası) arasındaki ayrımı genellikle hekimin kararına bağlıdır. Bu ayrımı daha objektif olarak yapabilmek amacı ile Burch&Wartofsky tarafından bir puanlama sistemi geliştirilmiştir. Tanıyı kesinleştirmek için böyle bir değerlendirme yapılabilir. Ancak, tirotoksikoz belirti ve bulguları daha ciddi olan hastalarda, klinik olarak karar verilmesi ve kriz tehdidi dikkate alınarak, tedavide hızlı davranılması daha akılcı bir yaklaşımdır.

Hastaların erken dönemde tanınması ve tedavilerinin planlanması sayesinde tiroid krizinin sıklığında belirgin azalma olmuştur. Tiroid krizi genellikle Graves hastalığına bağlı hipertiroidide görülmesine rağmen diğer hipertiroidi şekillerinde de ortaya çıkabilir. Tanısı ve bulguları hipertiroidi ile benzerlik gösterir. Tiroid krizinde belirti ve bulgular daha abartılı düzeydedir. Ateş, bulantı, kusma, şuur bulanıklığı gibi bulgu ve belirtiler eklenebilir. Tanıyı kesinleştirecek, hipertiroidi tanısında kullanılanlardan farklı, ek bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tam gelişmiş tiroid krizine az rastlanılmakla birlikte kriz tehdidi taşıyan ve ağır hipertiroidi bulguları gösteren hastalarla karşılaşmak daha olasıdır. Böyle bir durumda daha hızlı davranmalı, klinik tanıda kuşku yoksa kriz tedavisine başlanmalıdır.

Tablo 3. Tiroid krizi tedavisi

Hipertiroidi etkisini azaltan tedavi

- 1) Antitiroid tedavi (yeni hormon yapımını önlemek amacı ile)
Propiltiourasil, 200–400 mg, po 6–8 saatte bir veya
Metimazol, 20–25 mg, po 6 saatte bir
- 2) Tiroid hormon salgılanmasının azaltılması
Satüre potasyum iyodür (SPI), 3–5 damla, po 6 saatte bir
Lugol solüsyonu, 4–8 damla, po 6–8 saatte bir
Sodyum ipodat (500 mg'lık tablette 308 mg iyot bulunur) 1–3 g/gün po
İyopanoik asit, 1 g po 8 saatte bir 24 saat süreyle, sonra 500 mg po 12 saatte bir
- 3) Beta adrenerjik blokaj
Propranolol, 60–80 mg 6 saatte bir
Atenolol, 50–200 mg po/günde
Metoprolol, 100–200 mg po/günde
Nadolol, 40–80 mg po/günde
Esmolol (İV), 50–100 ug/kg/dak

Destek tedavi

- 1) Kolaylaştırıcı (altta yatan) hastalık tedavisi
- 2) Sıvı ve elektrolit desteği
Ateş düşürücü-sedatif-antibiyotik (gereğinde)
- 3) Glukokortikoid tedavi
Hidrokortizon, 50–100 mg İV 6–8 saatte bir veya eşdeğeri
- 4) Ek tedaviler
Lityum karbonat, 300 mg po 8 saatte bir
Kolestamin, po 4 g/günde 4 kez
Plazmaferez

po, ağız yolu ile

Tirotoksikozun ağırlaşmasına, tiroid krizi veya kriz tehdidinde dönüşmesine, genellikle kolaylaştırıcı bir faktör yol açar (infeksiyonlar, diyabetik ketoasidoz, miyokard infarktüsü, cerrahi, travma, serebrovasküler olaylar, pulmoner tromboembolizm, doğum). Tiroid krizi ATİ tedavisinin kesilmesi, büyük miktarda iyot alımı, radyoaktif iyot tedavisi, bazı ilaçların (aspirin, psödoefedrin gibi) kullanımı sonrasında da tarif edilmiştir. Ancak infeksiyonlar, kolaylaştırıcı olaylar içinde en önemli yeri tutmaktadır.

Tedavi, destek tedavisi ve hipertiroidinin etkilerini azaltmaya yönelik tedaviler olarak iki gruba ayrılabilir. Sıvı tedavisi, gerekirse antibiyotik, ateş düşürücüler, kolaylaştırıcı hastalığa yönelik tedaviler ve kortikosteroid tedavi destek tedavileridir. Farmakolojik tedavi olarak tiroid hormon sentezini azaltan ilaçlar [ATİ (PTU veya MMI)], tiroid hormon salgılanmasını azaltan potasyum iyodür 3–5 damla/günde 3 defa (1 damlasında 38 mg iyot), lugol 4–8 damla / günde 3 defa (1 damlada 6–8 mg iyot), iopanoik asit ve sodyum ipodat, lityum gibi ilaçlar ve beta bloker kullanılır. İyot verilecek hastalarda ATİ dozunun en az 1 saat önceden alınmasına dikkat edilmelidir.

Tiroid Krizinde Tedavi – TEMD Önerisi

- Hipertiroidi krizinden şüphe edildiğinde tedaviye ivedilikle başlanmalıdır
- Hipertiroidi krizi veya kriz tehdidi taşıyan hastalarda destek tedavisi olarak yeterli sıvı, kortikosteroid, sedatif verilmeli, varsa altta yatan hastalıkla mücadele edilmelidir.
- Yüksek doz ATİ (PTU 200–400 mg, po 6–8 saatte bir, MMI 20–25 mg, po 6 saatte bir),
- ATİ verilmesinden en az 1 saat sonra sature potasyum iyodür, 3–5 damla/günde 3 defa veya Lugol 4–8 damla/günde 3 defa ve beta bloker verilmelidir.
- Non selektif beta bloker (propranolol) tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Bahn SR, Burch BH, Cooper SD, Garber RJ, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall R, Montori MV, Rivkees AS, Ross JA and Stan MN. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:1169.
2. Bindu N, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:617.
3. Bindu N, Burman K. Thyrotoxicosis and Thyroid Storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:663.
4. Davies TF, Larsen R. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Eds) *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 2008;p:333.
5. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:735.
6. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240.

7. GRAVES ORBİTOPATİSİ

Tanım: Graves Orbitopati (GO) retroorbital dokuların otoimmün bir hastalığıdır.

7.1. Tanı

7.1.1. Klinik Tanı

GO genellikle hipertiroidi tanısı ile birlikte veya hipertiroidi tedavisi başlandıktan sonra ortaya çıkar; vakaların az bir kısmında ise hipertiroidi tanısından önce ya da hasta ötiroid iken de gelişebilir.

Hastaların büyük kısmında göze kum kaçma hissi, fotofobi, aşırı göz yaşarması gibi hafif göz semptomları, %70'inde belirti olarak görüntüde değişiklik vardır. Bu değişiklik daha çok göz kapağı retraksiyonu, proptozis veya periorbital şişmeye bağlı olarak ortaya çıkar. En sık bulgu üst göz kapağı retraksiyonudur (%90–98) ve eğer yoksa tanı yeniden sorgulanmalıdır. Göz kapağı genellikle laterale doğru retrakte olur ve bu GO için patognomoniktir. Kullanılan teşhis yöntemine göre insidans ve prevalans değişebilir. Hastaların %3–5'inde görmeyi tehdit eden ciddi göz tutulumu (distroid optik nöropati veya korneal ülser) mevcuttur. Çift görme, orbital ağrı, görmeye bulanıklaşma, renk algılamasında bozulma gibi semptomlar distroid optik nöropatinin habercisi olabilir.

7.1.2. Klinik Değerlendirme

GO'de hastalığın derecelendirilmesinde “aktivite” ve “şiddet” kavramları vardır. GO genel seyri itibarıyla farklı dönemlerden geçer. İlk olarak inflamasyonun eşlik ettiği, göz belirti ve bulgularında kötüye gidişin olduğu “başlangıç dönemi” görülür. Bu dönemi, bulgu ve belirtilerin stabil kaldığı “plato dönemi” izler. Bundan sonra tedrici bir “iyileşme dönemi” başlar fakat bazı belirti ve bulgular kalıcıdır. Son dönemde ise inflamasyon düzelmiş, ödem çözülmüş ve ilerleme durmuştur.

Hastalık Aktivitesi: inflamasyonun varlığına ve şiddetine işaret etmektedir.

Hastalığın Şiddeti: Hastalık dönemlerinden herhangi birinde hastadaki fonksiyonel veya kozmetik değişikliklerin derecesini tanımlar.

Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi: Aktivite değerlendirmesinde “Klinik Aktivite Skoru” (KAS) kullanılarak inflamasyon bulguları değerlendirilir. KAS hastanın ilk muayenesinde değerlendirilir.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi:

Aktivite değerlendirmesinde “Klinik Aktivite Skoru” (KAS) kullanılarak inflamasyon bulguları değerlendirilir. KAS hastanın ilk muayenesinde değerlendirilir. Takip eden muayenelerde sonradan ortaya çıkan belirti ve bulgular da üzerine eklenerek ilerleme varsa belirlenmiş olur.

Her bir kriter 1 puan olmak üzere 5 yumuşak doku bulgusu ve 2 belirti toplam 7 puanla değerlendirilir. Yedi puan üzerinden 3 ve daha fazlasının saptanması aktif hastalığa işaret eder.

GO'de klinik aktivite skoru**Klinik aktivite skoru (KAS)**

- Spontan retrobulber ağrı
- Yukarı ya da aşağı bakışla ağrı
- Göz kapaklarında kızarıklık
- Konjunktivada kızarıklık
- Göz kapaklarında şişme
- Karünkül ve/veya plika inflamasyonu
- Konjunktival ödem

GO hastalık şiddetinin değerlendirilmesi:

TEMD şiddet değerlendirmesinde European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) son olarak yayınlanan konsensus raporunda aşağıdaki kriterlerin kullanımını önermektedir. Hastalık şiddeti açısından üç gruptan birine dahil edilmesi klinik kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

GO şiddet değerlendirme kriterleri

- Kapak açıklığı (milimetre cinsinden kapak kenarları arasındaki uzaklık)
- Göz kapaklarında şişlik (yok/müphem, orta, ciddi)
- Göz kapaklarında kızarıklık (yok/var)
- Konjunktivada kızarıklık (yok/var)
- Konjunktival ödem (yok/var)
- Karünkül veya plika inflamasyonu (yok/var)
- Egzoftalmus (aynı hasta için aynı Hertel ekzoftalmometre ve aynı interkanthal mesafe kullanılarak milimetre cinsinden ölçüm)
- Subjektif diplopi skoru
 - 0 = diplopi yok
 - 1 = aralıklı diplopi, ör. yorgunken ya da uyanıldıktan sonra primer bakış pozisyonunda gelişen
 - 2 = sabit olmayan diplopi, ör. Uç bakışlarda diplopi
 - 3 = sürekli diplopi, ör. primer ya da okuma pozisyonunda sürekli)
- Göz kaslarında etkilenme (derece cinsinden göz hareketleri)
- Korneal etkilenme (yok/punktat keratopati/ülser)
- Optik sinirde etkilenme [düzeltmeden sonra görme keskinliği, renkli görme, optik disk, relatif afferent pupiller defekt (yok/var), optik sinir kompresyonundan şüpheleniliyorsa görme alanı]

7.1.3. Hastalık Şiddetine Göre GO Sınıflaması

Hafif GO:

Günlük hayatı etkileyen yakınması immünsupresif tedaviyi veya cerrahi müdahaleyi gerektirmeyecek kadar hafif olan hastalar.

Bu hastalarda genelde şu durumlardan en az biri mevcuttur:

- Minör kapak retraksiyonu (<2 mm),
- Hafif yumuşak doku tutulumu,
- İrk ve cinse göre normalden <3 mm artmış egzoftalmus,
- Geçici diplopi ya da diplopi yok,
- Lubrikanlara yanıt veren korneal maruziyet

Orta-Ciddi GO:

Görmeyi tehdit eden GO'si olmayıp aktif dönemde immünsupresif tedaviyi, inaktif dönemde ise cerrahi müdahaleyi haklı çıkaracak kadar günlük hayatı etkileyen yakınması olan hastalar.

Bu hastalarda genelde şu durumlardan en az biri mevcuttur:

- ≥ 2 mm kapak retraksiyonu,
- Orta-ciddi yumuşak doku tutulumu,
- İrk ve cinse göre normalden ≥ 3 mm egzoftalmus,
- Aralıklı ya da sürekli diplopi

Görmeyi Tehdit Eden GO:

Distiroid optik nöropatisi (DON) ve/veya korneada çatlak gelişen hastalar. Bu grup hastaya acil tedavi gerekmektedir.

7.2. GO'de Tedavi

7.2.1. Sigaranın Bırakılması

Graves hastalığı olan tüm hastalar sigaranın GO üzerine zararlı etkileri açısından bilgilendirilmeli ve hastaların sigarayı bırakması sağlanmalıdır. Hastaların gerekirse sigara bırakma ünitelerine yönlendirilerek profesyonel yardım almaları sağlanmalıdır.

Şu noktalar hastalara vurgulanmalıdır:

- Sigara içmek GO gelişimi açısından risk yaratmaktadır: Sigara içenlerde GO gelişme riskinde 7-8 kat artış söz konusudur [2]. GO'nin ciddiyeti, içilen sigara sayısı ile direkt ilişkilidir [3].
- Mevcut GO'nin kötüleşmesine neden olmaktadır.
- GO'ye yönelik tedavilerin etkinliğini azaltmaktadır.
- Radyoaktif iyot (RAI) tedavisinden sonra GO ortaya çıkması ya da ilerlemesi riskini arttırmaktadır.
- Sigarayı bırakanlarda GO'nin kötüleşme riski azalmaktadır.

7.2.2. GO'de Hipertiroidi Tedavisi

Tiroid fonksiyonları kontrol altında olmayan (hiper ya da hipotiroid) hastalarda GO seyri daha kötü olmaktadır. Bu nedenle seçilen tedavi yöntemi her ne olursa olsun hastalar bir an önce ötiroid hale getirilmeli; ötiroidizmin stabil şekilde devamı sağlanmalıdır. Tedavi değişikliğinin erken aşamalarında tiroid fonksiyonlarının sık kontrolü gereklidir (her 4-6 haftada bir).

GO'nin seyrinde antitiroid ilaç tedavisi ve tiroidektominin ötiroidizmin sağlanmasıdan öte etkisinin olmadığı bilinmektedir. Cerrahi sonrası erken dönemde hipotiroidiye izin verilmesi GO gelişimini engelleyebilir.

7.2.2.1. ATI Tedavisi: Antitiroid ilaç tedavisinin en büyük dezavantajı ilaç kesilmesinden sonra hipertiroidizmin sıklıkla nüks etmesidir.

7.2.2.2. RAI Tedavisi: Büyük guatrı veya nonfonksiyonel nodülleri olan hastalarda ve çocuklarda tercih edilmemektedir, gebelerde ise kesinlikle kontrendikedir.

RAI tedavisinin, özellikle takip eden 6 ay içerisinde, yeni GO gelişimi ya da mevcut GO'nin seyri üzerine olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir.

- Bu konuda yapılmış olan az sayıdaki randomize çalışmada RAI tedavisi sonrasında hastaların %15–37'sinde GO progresyonunda artış izlenmiştir [5–7]. Bu risk artışı özellikle RAI tedavisi öncesi orbitopatisi olan, sigara içen, şiddetli hipertiroidisi olan, TSH veya TSH reseptör antikoru düzeyleri yüksek hastalar için söz konusudur.
- RAI tedavisi verilecek tüm hastalarda öncelikle antitiroid ilaçlarla ötiroidi sağlanmalı ve hastalara sigara bırakılmalıdır.
- Aktif GO olup RAI verilmesi planlanan hastalara profilaktik steroid tedavisi verilmesi RAI'un GO üzerine olan olumsuz etkisini engelleyebilir. Profilaktik steroid tedavisi RAI tedavisinden 1–3 gün sonra oral prednizolon 0.3–0.5 mg prednizon/kg/gün şeklinde başlanarak 3 ayda azaltılarak kesilmelidir. Daha kısa süreli (1–2 ay) tedavinin de eşit düzeyde koruyucu olabileceği düşünülmektedir. RAI verilmesinden 1 gün sonra başlanarak 6 hafta süreyle daha düşük dozda (0.2 mg/kg prednizolon)
- İnaktif GO olan hastalar ise RAI tedavisi sonrası hipotiroididen kaçınıldığı ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri olmadığı sürece steroid verilmeden RAI tedavisi alabilirler.
- Hipotiroididen kaçınmak için hastalara RAI tedavisinden 2 hafta sonra tiroid hormon düzeylerine bakılarak levotiroksin tedavisi başlanmalıdır.

7.2.2.3. GO'de Semptomatik Tedavi: Yeterli kapak kapanması olmayıp korneası açıkta kalan veya göz kuruluğu semptomları olan hastalarda lubrikan göz damlaları veya merhemler, uykuda gözlerin bantla kapatılması, Fotofobi ve rüzgar veya soğuk havaya karşı güneş gözlüğü kullanılması, Kısa süreli steroid ya da non-steroid göz damlaları, semptomatik diplopsi olan hastalarda prizma gözlük, gece yatarken yastık başının yükseltilmesi (periorbital ödemin azaltılmasına yardımcı olur; bu konuda diüretik tedavinin faydası olduğu düşünülmemektedir) gibi uygulamalar semptomatik tedavide kullanılabilir.

7.3. GO'de Tedavi Yaklaşımı

7.3.1. Hafif GO Tedavisi

Hastaların çoğunda uygun olan yaklaşım yakın takiptir. Riskleri faydalarından çok daha fazla olması nedeniyle steroid tedavisi önerilmez. Hayat kalitesinde ciddi bozulma olan nadir hastalarda tedavi düşünülebilir.

7.3.2. Orta–Ciddi GO Tedavisi

Aktif hastalık varlığında ilk basamak tedavi medikal tedavi (steroid) ± orbital irradiasyon (OR), inaktif hastalık varlığında ise cerrahi tedavidir.

7.3.3. Steroid Tedavisi

Aktif hastalıkta ilk basamak tedavi steroid tedavisidir. Tercih edilen yol steroidlerin yüksek dozda intravenöz olarak verilmesidir. Yumuşak doku inflamasyonunu en iyi kontrol eden yöntem IV steroid tedavisidir ve birçok randomize çalışmada oral steroid tedaviye üstün olduğu daha az yan etki ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca IV steroid tedavisi ile 1–2 hafta içerisinde yanıt değerlendirilebilmekte ve yanıtız hastalarda erken dönemde, Cushing bulguları gelişmeden tedavi değişikliği yapılabilmektedir.

Intravenöz (IV) steroid tedavisiyle ilgili genel prensipler şunlardır:

Birbirini takip etmeyen günlerde ve tek seferde tercihen 500 mg/gün olacak şekilde uygulanması önerilmektedir.

- IV steroid tedavinin dezavantajı yan etki olarak hepatik yetmezlik gelişebilme ihtimalidir. Fakat bu nadiren ve total dozun 8 gramı geçtiği hastalarda izlenmektedir. Dolayısıyla kümülatif metilprednizolon dozunun 8 gramı geçmemesi önerilmektedir.
- Yüksek doz IV steroid verilecek olan hastalar karaciğer disfonksiyonu, hipertansiyon, peptik ülser hikayesi, diyabet, idrar yolu enfeksiyonu ve glokom, tüberküloz varlığı açısından taranmalı ve tedavi sonrası gelişebilecek yan etkiler açısından izlenmelidir. Diyabet ve/veya hipertansiyon steroid tedavisi için kontrendikasyon kabul edilmemelidir.

Tedaviye başlamadan önce hepatit B ve C serolojisi değerlendirilmeli; gerekiyorsa Gastroenteroloji bölümünden görüş alınmalıdır. IV steroid tedavisi için yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilmiş farklı uygulama protokolleri mevcuttur. Farklı protokol uygulamalarında dikkat edilmesi gereken kümülatif dozun 8 gramı geçmemesidir. Sık kullanılan bir protokol 6 hafta boyunca haftada bir kez metilprednizolon 500 mg, takiben 6 hafta boyunca haftada bir kez metilprednizolon 250 mg (kümülatif doz 4.5 gram), ardından oral steroid ile devam edilmesi şeklindeki uygulamadır.

Oral steroid tedavisinde başlangıç dozu 1 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri. Steroid dozunun hangi hızla azaltılacağı klinik yanıtı göre belirlenmekle birlikte Bu dozun 2 hafta süre ile kullanılmalı ardından azaltılarak 2–3 ay içinde kesilmesi önerilir. Genel olarak haftada 5–10 mg'lık azaltmalar güvenli görünmektedir. Oral steroidlerin etkin olabilmeleri için yüksek dozlarda (genelde > 40 mg prednizon/gün) ve uzun süreli verilmelidir.

Uzun süreli (>3 ay) oral steroid (ortalama günlük doz 5 mg prednizon veya eşdeğeri) kullanılacak hastalarda bisfosfonat kullanımı önerilmektedir. IV steroid kullanımında bisfosfonatların yeri konusunda yeterince veri olmamakla birlikte kullanımın önerilmesi mantıklı görünmektedir.

Retrobülbar veya subkonjuktival steroid enjeksiyonlarının oral ya da IV steroid tedavisine üstünlüğü yoktur, ayrıca göz küresine hasar riski taşır. Bu nedenlerle önerilmezler.

7.3.3.1. Orbital İradyasyon (OR)

Diplopsi veya gözde hareket kısıtlılığı (ekstraoküler kas tutulumu) gelişen aktif hastalarda OR düşünülmelidir. Düşük kümülatif dozlardaki OR'nun (10 Gy) daha yüksek dozlardakine (20 Gy) benzer etkisi olduğu ve daha iyi tolere edilebileceği düşünülmektedir. >20 Gy dozlar önerilmemektedir.

35 yaşından genç hastalarda potansiyel malignite gelişim riski göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabetik retinopati ve ciddi hipertansiyon retinal mikrovasküler değişiklikleri arttırabileceği için OR için kesin kontrendikasyon kabul edilmektedir. Retinopatisi olmayan diyabet konusunda yeterli kanıt olmaması nedeniyle OR için rölatif kontrendikasyon kabul edilmektedir.

Oral steroid ile OR kombinasyonu her iki tedavinin tek başına etkisine üstündür.

7.3.3.2. Cerrahi Tedavi

Diyabet ve/veya hipertansiyon cerrahi tedavi için kontrendikasyon kabul edilmemelidir.

Rehabilitatif cerrahi en az 6 aydır inaktif hastalığı olan kişilerde uygulanmalıdır. Cerrahi yöntem hastanın ihtiyacına göre seçilmeli ve belirli bir sıra dahilinde uygulanmalıdır (sırayla orbital dekompresyon, şaşılık cerrahisi ve kapak cerrahisi).

7.4. Görmeyi Tehdit Eden GO

Bu durum **acil** tedavi gerektirmektedir.

7.4.1. Görmeyi Tehdit Eden Korneal Çatlama

Kornea İyileşene Kadar: Sık topikal lubrikan uygulanması, nem odası yaratan gözlükler, blefarorafı, tarsorafı ve diğer geçici tedbirler, Bu tedaviler yetersiz kalırsa sistemik steroid veya cerrahi dekompresyon düşünülebilir.

Korneal perforasyon/ciddi ülserasyon gelişmesi durumunda: Antibiyotik tedavi, acil yapıştırma, kalkın olarak amniyon membran uygulanması veya korneal graftleme.

Korneal çatlama kontrol altına alındıktan sonra kapak kapanmasını iyileştirici (korneal çatlamanın tekrarlanmasını önleyici) tedavi.

7.4.2. Distiroid Optik Nöropati

Distiroid optic nöropati olan hastalarda etkinliği kanıtlanmış tedaviler steroid kullanımı ve cerrahi dekompresyondur.

İlk tercih edilen tedavi yüksek doz IV steroidlerdir. İki hafta içerisinde IV steroidlere yetersiz yanıt ya da yanısızlık durumunda veya steroid dozu/süresi ciddi yan etki ortaya çıkardıysa acil cerrahi dekompresyon yapılmalıdır.

7.4.3. Görmeyi Tehdit Eden GO Hastaların Yönlendirilmesi

Hastaların GO konusunda tecrübesi olan endokrinolog ve oftalmologların bulunduğu merkezlere yönlendirilmesi önerilir.

Graves hastalığı öyküsü olup GO belirti ya da bulgusu olmayan hastaların oftalmolojik açıdan daha ileri değerlendirmeye ihtiyacı olmamakla birlikte sıra dışı bulguları olan tüm hastaların (unilateral GO veya ötiroid GO) belirti ve bulguları ne kadar hafif olursa olsun tecrübeli merkezlere yönlendirilmesi önerilir.

Aşağıdakilerden herhangi biri varsa acil olarak yönlendir:

- Semptomlar
 - Görmede açıklanamayan bozulma
 - Bir ya da her iki gözde renkli görme yoğunluğu ya da kalitesinde değişiklik
 - Gözde ani dışarı fırlama öyküsü (göz küresi sublüksasyonu)
- Bulgular
 - Belirgin korneal opasite
 - Göz kapakları kapatıldığında korneanın halen görünebilir olması
 - Optik diskte şişme

Aşağıdakilerden herhangi biri varsa acil olmayacak şekilde yönlendir:

- Semptomlar
 - Gözlerde ışığa aşırı hassasiyet (rahatsızlık veren veya son 1–2 ay içerisinde artış gösteren)
 - 1 haftalık topikal lubrikan tedaviye rağmen düzelmeyen aşırı kumlu göz
 - Göz içi veya arkasında ağrı (rahatsızlık veren veya son 1 ay içerisinde artış gösteren)
 - Son 1–2 ay içerisinde göz ve/veya göz kapaklarının görünümünde ilerleyici değişiklik
 - Gözün görünümünde hastayı endişelendiren değişiklik
 - Çift görme
- Bulgular
 - Rahatsızlık verici göz kapağı retraksiyonu
 - Göz kapağı veya konjunktivada anormal şişme ya da kızarıklık
 - Göz hareketlerinde kısıtlılık veya aşikar strabismus
 - Çift görmeyi önlemek için başın eğilmesi

GO Tanı ve Tedavisi – TEMD Önerisi

- Tanı doğrulanmalıdır.
- Hastalık aktivite ve şiddeti belirlenmelidir.
- Tedavi yöntemine hastalık aktivitesine göre karar verilir.
- Tedavi ihtiyacı ve acil müdahale gereklilik kararı hastalığın şiddetine göre karar verilmelidir.
- Sigarayı bırakmaları sağlanmalıdır.
- Ötiroidi sağlanmalıdır.
- Hipertiroidi tedavisi için ATI veya Cerrahi (hipotiroidi oluşturmamak kaydı ile) yapılmalıdır.
- RAI tedavisi GO aktif olanlarda steroid tedavisi ile birlikte kullanılmalıdır.
- Acil dekompresyon gerektiren durumlar dışında aktif hastalık öncelikle medikal tedavi ile kontrol altına alınmalıdır ve bu noktada seçkin tedavi IV pulse steroid tedavisidir.
- Gerek medikal gerek cerrahi gerekse diğer tedavilerin seçilmesi ve uygulanması tecrübe gerektiren konulardır ve hastaların Endokrinoloji merkezlerine yönlendirilmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Currò N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas G, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008;18:333.
2. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA*, 1993;269:479.
3. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:477.
4. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:592.
5. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73.
6. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321:1349.
7. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1733.
8. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, Tanda ML, Bartalena L. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1333.
9. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234.
10. Kauppinen-Mäkelin R, Karma A, Leinonen E, Löyttyniemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A, Välimäki M. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:316.
11. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2001;24:152.
12. Zang S, KA Ponto, GJ Kahaly. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:320.

8. TİROİDİTLER

Tanım: Tiroidin inflamasyon veya inflamasyon benzeri tablo ile seyreden bir grup hastalıdır.

TEMD klinik kullanımındaki kolaylık nedeni ile tiroiditler için aşağıdaki sınıflamayı önermektedir.

Tiroidit sınıflaması

- Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
- Ağrılı tiroidit
 - Subakut granüloamatöz tiroidit
 - İnfeksiyöz tiroidit
 - Radyasyon tiroiditi
 - Travmaya bağlı tiroidit
- Ağrısız tiroidit
 - Subakut lenfositik tiroidit (sessiz tiroidit)
 - Postpartum tiroidit
 - İlaça bağlı tiroidit (IFN- α , IL-6, amiodaron)
 - Fibröz tiroidit (Riedel tiroiditi)

Tiroidit: Eş Anımlı Tanımlamalar

Tiroidit tipi	Eş anlamlı
Hashimoto tiroiditi	Kronik lenfositik tiroidit, kronik otoimmün tiroidit
Postpartum tiroidit	Ağrısız postpartum tiroidit, subakut lenfositik tiroidit
Subakut tiroidit	Ağrılı subakut tiroidit, De Quervain tiroiditi, dev hücreli tiroidit, subakut granüloamatöz tiroidit, psödogranüloamatöz tiroidit
Ağrısız sporadik tiroidit	Sessiz sporadik tiroidit, Subakut lenfositik tiroidit
İnfeksiyöz tiroidit	Süpüratif tiroidit, akut süpüratif tiroidit, piyojenik tiroidit, bakteriyel tiroidit
Riedel tiroiditi	Fibröz tiroidit
Travmaya bağlı tiroidit	Palpasyon tiroiditi, boyun cerrahisi sonrası tiroidit

8.1. Kronik Otoimmün Tiroidit, Hashimoto Tiroiditi

Tanım: Tiroid bezinin kronik otoimmün destrüktif inflamasyon ile seyreden hastalığıdır.

8.1.1. Tanı

Tüm toplumlarda çok sık görülür. Tiroid bezinde genişleme ile başlar hipotiroidi ile sonuçlanır. Genellikle asemptomatiktir. Şu şekillerde prezante olabilir: Ötiroidi ve guatr, subklinik hipotiroidi ve guatr, hipotiroidi, adolesan guatr.

Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, diabetes mellitus tip 1, hipogonadizm, hipoparatiroidi, pernisiyöz anemi ile birlikte tip 2 otoimmün poliglandüler sendromun bir komponenti olarak izlenebilir.

8.1.2. Klinik

Tirotoksikoz bulguları olmaksızın tiroid bezinde difüz (piramidal lobu da içeren) genişleme tipik klinik bulgudur. Ultrasonografi incelemesinde tiroid glandında büyüme, düşük ekojenite karakteristiktir. İyi sınırlı olmayan yalancı nodüller izlenebilir.

Tanı klinik ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesine dayanır.

a- Klinik bulgular: Diğer nedenler (guatr) ekarte edildikten sonra tiroid bezinin difüz genişlemesi.

b- Laboratuvar Bulgular: Anti-tiroid peroksidaz antikor pozitifliği, anti-tiroglobülin antikor pozitifliği.

Hashimoto tiroiditi tanısı için klinik ve laboratuvar bulgulardan en az bir tanesinin varlığı yeterlidir. Klasik prezantasyon büyük tiroid bezi, anti-TPO /anti-TG antikor pozitifliği ve ötiroid/hipotiroid metabolik tablodur.

8.1.3. Hashimoto Hastalığından Şüphelenilecek Durumlar

- Diğer nedenlere bağlanamayan hipotiroidi
- Tiroid disfonksiyonu /guatr olmadan anti-TPO veya anti-TG pozitifliği
- Tiroid lenfoma şüphesi olan vakalar
- Ultrasonografik incelemede hipoekoik, heterojen görünüm

8.1.4. Tedavi

Ötiroid vakalarda tedavi gerekli değildir. TSH'in yüksek olduğu durumda levotiroksin replasman tedavisi gündeme gelebilir (bknz hipotiroidi tedavisi, subklinik hipotiroidi tedavisi).

Genç ve büyük guatrlı vakalarda lokal bası semptomları mevcut ise metabolik tabloya bakmaksızın levotiroksin verilebilir. Birkaç aylık tiroid hormon tedavisi ile tiroid volümünde küçülme olabilir (replasman dozu ve TSH hedeflenmelidir). Hashimoto tiroiditi olduğu bilinen bir hastada tiroid bezinde ani büyüme lenfoma açısından araştırmayı gerektirir.

TEMD Tanı ve Tedavi Önerisi

- Hashimoto tiroiditi tanısı için klinik kriter ve laboratuvar bulgularından en az bir tanesinin varlığı yeterlidir.
 - a- Klinik bulgular: Diğer nedenler ekarte edildikten sonra tiroid bezinin difüz genişlemesi.
 - b- Laboratuvar bulguları: Anti-tiroid peroksidaz antikor pozitifliği, anti-tiroglobülin antikor pozitifliği. Tanı için USG gerekli değildir. Gerçek nodül varlığında genel nodül yaklaşımı uygulanır
- Ötiroid vakalarda tedavi gerekli değildir. TSH'nın yüksek olduğu durumda levotiroksin replasman tedavisi gündeme gelebilir.
- Tiroid glandında hızlı büyüme lenfoma kuşkusu yönünde değerlendirilmelidir.

8.2. Subakut Tiroidit

Tanım: Tiroid bezinin spontan remisyon ile sonuçlanan inflamasyondur. Granüloamatöz tiroidit veya De Quervain tiroiditi olarak da adlandırılır.

8.2.1. TANI

Seyrek olmayarak görülür. Viral sebepler gösterilmekle birlikte tüm vakalar için tek bir viral patojen gösterilebilmiş değildir. Mevsimsel dağılım gösterir, ilkbahar–sonbahar aylarında sıklığı artar.

8.2.2. Klinik

Tiroid glandının tümü hastalıktan etkilenir, radyoaktif iyot uptake'inde azalma ,geçici hipertiroksinemi, tiroglobülin düzeylerinde ve eritrosit sedimentasyon hızında artış ile karakterizedir. Klinik tablo haftalar, en geç aylar içinde spontan olarak geriler ancak tekrarlama olasılığı vardır.

Klinik olarak tiroid bezi üzerinde şiddetli ağrı ve hassasiyet karakteristiktir. Tiroid bezi normalin 2–3 katı genişlemiştir bazen büyüme tek lob ile sınırlı kalabilir. Ağrı tiroid bezi içinde gezici olabilir. Yutmada güçlük, ses kısıklığı olabilir. Halsizlik, kas ağrısı, artralji genellikle lokal semptomlara eşlik eder. Hafif–orta ateş beklenen semptomlardandır. Tipik olarak semptomlar 3–4 gün devam eder ve bir hafta içinde kaybolur. Vakaların yarısında tirotoksikoz semptomları (sinirlilik, çarpıntı, taşikardi, tremor, terleme) hastalığın ilk haftasında mevcuttur. Semptomlar akut dönemde tiroid bezindeki inflamasyon nedeni ile oluşan harabiyetten aşırı tiroid hormonunun kana karışmasından kaynaklanır. Hastalığın klasik seyri doğal seyri tirotoksikoz (6–8 hafta) –ötiroidi– hafif hipotiroidi (2–4 ay) ve ardından ötiroididir. Tanı sırasındaki gecikmeler nedeni ile hasta hipotiroid halde endokrinoloğa gelir. Tekrarlayan vakalarda kalıcı hipotiroidi gelişebilir.

Subakut tiroidit sebebi bilinmeyen ateş etyolojisinde yer almalıdır. Düşük radyoiod uptake eşliğinde hafif lökositoz, yüksek sedimentasyon (100 mm/s) yüksek CRP, T3,T4 ve tiroglobülin düzeyleri, düşük veya negatif tiroid antikorları subakut tiroidit için CRP, T3 karakteristiktir. Hastalığın akut döneminde Doppler Ultrasonografi değerlendirmesinde vaskülarizasyon yokluğu izlenir.

8.2.3. Tedavi

Semptomları hafif seyreden vakalarda tedaviye ihtiyaç olmayabilir. Ağrı için nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ajanlar veya aspirin kullanılabilir. Steroid kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalı ancak ağrı ve inflamasyonun şiddetli olduğu vakalarda kullanılmalıdır.

NSAİ tedavisine yanıt alınmayan vakalarda steroid düşünülebilir. Steroid tedavisine genellikle tek yüksek dozla başlanır. 40 mg prednizolon başlanıp 1 hafta sonra doz azaltılarak birkaç hafta içinde kesilir. Steroide klinik yanıt dramatiktir. Steroid kullanma ihtiyacı olan vakalarda prednizolon tedavisi kesildikten sonra relaps olabilir. Subakut tiroidit vakalarının %90'ı spontan ve tam remisyona ile sonuçlanır.

Subakut Tiroidit Tanı ve Tedavisi – TEMD Önerisi

- Tanıda klinik ve laboratuvar veriler birlikte kullanılmalıdır.
- Tiroid bezinde ağrı, hassasiyet, büyüme, radyoaktif iyot /Tc uptake azalması, geçici hipertiroksinemi, T3/T4 oranında destrüksiyona uyar şekilde azalma, tiroglobülin düzeylerinde ve eritrosit sedimentasyon hızında ciddi artış karakteristiktir.
- Spontan remisyona kuraldır bu nedenle tedavi semptomatiktir.
- Ağrı için nonsteroid antiinflamatuar ajanlar veya aspirin kullanılabilir. (Naproksen 1000–1500 mg /gün, Ibuprofen 1200–3200 mg/gün, Aspirin maksimum 2600 mg/gün (serbest hormon düzeyini artırabilir), Hipertiroidi döneminde beta bloker kullanılabilir
- Ağrı ve inflamasyon semptomları şiddetli olan, semptomatik tedaviye dirençli vakalarda prednizolon kullanılabilir. Steroid tedavisine 40–60 mg prednizolon ile başlanıp 1 hafta sonra doz azaltılarak 1–3 ay içinde hafta içinde kesilmelidir.
- Subakut tiroidit varlığında tiroid nodülü değerlendirilmesi, remisyona sonrasına bırakılmalıdır.

8.3. Ağrısız Postpartum Tiroidit

Tanım: Gebelik öncesi bilinen tiroid hastalığı olmayan kadınlarda postpartum ilk 1 yıl içinde izlenen tiroidin inflamasyonudur.

8.3.1. Klinik Bulgular

Klinik seyir geçici hipertiroidi, geçici hipotiroidi olarak izlenebilmekle birlikte klasik klinik seyir geçici hipertiroidiyi (1–2 ay) takip eden geçici hipotiroididir (4–6 ay). Birinci yılın sonunda vakaların %80'i ötiroid olarak izlenir.

Kalıcı hipotiroidi belirteçleri akut fazda hipotiroidi olması, yüksek titrede anti-TPO antikor pozitifliği, ultrasonda hipoekoik patern

Fizik muayenede tiroid bezi ağrısız sert ve küçük palpe edilir.

8.3.2. Laboratuvar

Anti-TPO %80 vakada pozitifdir. Sedimentasyon normaldir. Radyoaktif iyot uptake azalmıştır.

Tedavi: Hipertiroid dönemde semptomatik tedavi olarak propranolol kullanılabilir. Doz semptomlara göre titre edilmelidir. Tedavinin ortalama süresi 2 aydır.

Hipotiroid dönemde tedavi kararı hipotiroidinin düzeyi ve yeni gebelik isteğine göre verilir. TSH 4–10 mIU/ml ve gebelik planlamayanlara tedavi verilmeyebilir, 4–8 haftalık periyodlar ile takip edilmelidir.

TSH 4–10 mIU/ml ise semptomatik veya gebelik planlanması söz konusu ise levotiroksin ile tedavi edilmelidir. TSH > 10 mIU/ml vakalar levotiroksin ile tedavi edilmelidir.

Postpartum birinci yıl sonunda levotiroksin dozu azaltılarak ötiroid olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ötiroid vakalar yılda bir kez TSH ile takip edilmelidir.

8.3.3. Takip

Uzun dönemde vakaların %20–64 ü kalıcı hipotiroidi geliştirebilir. Bu nedenle uzun dönemli takip önerilir. Yılda bir kez TSH ölçülmelidir.

Postpartum Tiroidit Tanı ve Tedavi Önerisi

- Tanı postpartum ilk 1 yıl içerisinde geçici ve veya geçici hipotiroidi tespiti ile konulur. Yüksek riskli kadınlar tip 1 diyabet, postpartum tiroidit öyküsü olanlar, Anti-TPO pozitifliği olanlar, düşük öyküsü olanlar, postpartum depresyon öyküsü olanlar, aile öyküsü, diğer otoimmün hastalığı olanlar post partum 3. ayda tiroidit açısından değerlendirilmelidir.
- Hipertiroid dönemde propranolol ile semptomatik tedavi yapılmalıdır (propranolol 10–20 mg 4x1) ATI kullanılmamalıdır.
- Tip 1 diyabetiklerde, Anti-TPO antikoru pozitif olan kadınlarda postpartum 3. ve 6. ayda TSH ölçülmelidir.
- TSH < 10 mIU/ml, asemptomatik, gebelik planlamayan vakalara levotiroksin tedavisi başlanmayabilir ancak 4–8 haftalık periyodlar ile takip edilmelidir.
- TSH < 10 mIU/ml semptomatik veya gebelik planlanıyorsa levotiroksin replasman tedavisi başlanmalıdır.
- TSH > 10 mIU/ml olan tüm vakalara levotiroksin tedavisi verilmelidir.
- Ötiroid vakalar uzun dönemde hipotiroidi gelişme riski yüksek olduğundan yılda bir kez TSH ile takip edilmelidir.

8.4. Ağrısız Sporadik Tiroidit (Sessiz Sporadik Tiroidit, Subakut Lenfositik Tiroidit)

Tanım: Tiroidin otoimmün ağrısız inflamasyonudur. Klinik ve patolojik olarak postpartum tiroidite benzer.

8.4.1. Klinik Bulgular

Kadınlarda ve iyot eksikliği olan bölgelerde sıktır. Hipertiroidi (3–4 ay), hipotiroidi ve ötiroidi dönemlerinden oluşur. Hastalığın total süresi 1 yıldan azdır.

Sporadik Tiroidit – TEMD Tedavi Önerisi

- Hipertiroidi döneminde semptomatiktir.
- Propranolol (10–20 mg 3–4x1)
- Hipotiroidi döneminde TSH > 10 mIU/ml vakalarda levotiroksin tedavisine başlanmalıdır.
- 1 yılın sonunda levotiroksin dozu azaltılıp ötiroidi kontrol edilmelidir.

8.5. Riedel Tiroiditi

Tanım: Tiroidin fibrosis ile karakterize, çevre dokuların da etkilenebildiği kronik inflamatuvar bir hastalığıdır.

8.5.1. TANI

Kronik sklerozan tiroidit olarak da adlandırılır. Çok ender görülür. Beş – altıncı dekatta ve kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık izlenir. Tiroid bezinin total destrüksiyonu ve boyunda baskı semptomları ile karakterizedir. Tiroid bezi normal veya simetrik büyümüş olabilir ve çok serttir.

8.5.2. Klinik

Büyüyen ve sertleşen tiroid bezinin yaptığı lokal baskı sonucunda disfaji, dispne, ses kısıklığı görülebilir. Ender olarak paratiroid bezlerinin fibrotik olaydan etkilenmesi hipoparatiroidi ile sonuçlanabilir. Fibrotik olay tüm tiroid bezini etkilediğinde hipotiroidi semptomları ortaya çıkar. Tiroidin fibrozisi trakea ve özofagusu baskı yapabilir. Diğer fibrozis sendromları ile birlikte görülebilir (retroperitoneal fibrozis vb.)

8.5.3. Laboratuvar

Tiroid fonksiyon testleri normal veya hipotiroid sınırlarda olabilir. Sedimentasyon normaldir. Lökositoz izlenmez. Antitiroid antikoran vakaların %67'sinde pozitifdir. Tiroid MRI da gadolinium tutulumunun düşük olması Graves ve subakut tiroidit ayırıcı tanısında değerlidir.

8.5.4. Tedavi

Kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Spesifik bir tedavi yoktur. Steroidlerin aktif inflamasyonun baskın olduğu vakalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Spontan remisyon ender olduğundan tanı konulduğunda steroid tedavisi başlanması önerilir.

Prednizolon 100 mg/gün ile başlanabilir. Steroid tedavisinin dozu ve süresi hastalığın klinik seyrine bakılarak düzenlenir. Steroid tedavisine cevap vermeyenlerde tamoksifen denenebilir. Tamoksifen ve steroid kombinasyonunun da etkili olduğu gösterilmiştir.

Cerrahi: Trakea veya özofagus baskısı söz konusu olduğunda gündeme gelir. Unilateral hastalık için serbestleştirici cerrahi yapılır.

Riedel Tiroiditi Tanı ve Tedavisi – TEMD Önerisi

- Tanıda klinik esastır. Çok sert ve büyük tiroid bezi patognomoniktir.
- Ayırıcı tanıda tiroid MRG'inde gadolinum tutulumunun azalması tipiktir.
- Riedel tiroidi tanısı alan vakalar sistemik sklerotik hastalıklar aranmalıdır.
- Tanı için açık biyopsi gerekebilir.
- Spontan remisyon ender olduğundan Prednisolon 1mg/kg/gün ile başlanması, hastalık aktivasyonu ve süresi gözönüne alınarak steroid doz ve süresine karar verilmelidir.
- Steroid tedavisine yanıtızlık durumunda tedaviye tamoksifen eklenebilir.
- Trakea veya özofagus baskısı söz konusu olduğunda cerrahi uygulanır.

8.6. Akut Süpüratif (infeksiyöz) Tiroidit

Tanım: Tiroidin bakteriyel/fungal infeksiyöz iltihabıdır.

8.6.1. Klinik Bulgular

Tiroid bezinin etkilendiği alanda (sıklıkla sol lobda) ağrı, şişlik, sıcaklık artışı, hassasiyet olur. Boyun hareketleri ağrı nedeni ile kısıtlanabilir. Yutma sırasında ağrı, ateş, bakteriyemi olursa üşüme-titrete görülür. Süpüratif tiroidit toraks içine ilerleyip nekrotizan mediastinit ve/veya perikardit oluşturabilir.

Boyunda ağrı yönlendirici bir semptomdur. Beraberinde tiroid fonksiyon bozukluğu izlenmez. Sistemik infeksiyon bulguları olduğu gibi, infeksiyöz tiroidit sistemik bir infeksiyonun seyrinde de gelişebilir. Subakut tiroidit ile ayırıcı tanıyı gerektirir. İyot uptake subakut tiroiditte azalmış, lokalize bakteriyel tiroiditte ise normaldir. Tiroid USG de lokalize lezyon izlenirse iğne aspirasyonu ile patolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme için örnek alınmaya çalışılmalıdır. Abseyi lokalize etmek için BT incelemesine nadiren ihtiyaç duyulur.

8.6.2. Tedavi

Antibiyotik seçimi mikrobiyolojik incelemeden sonra yapılmalıdır. Tiroidden materyal alınmasının ultrasonografi eşliğinde yapılması önerilir. Ultrason abse drenajı için de kullanılabilir. Tedavi hastanın immün durumuna göre planlanmalıdır.

İnfeksiyöz Tiroidit Tanı ve Tedavi – TEMD Önerisi

- İnfeksiyöz tiroidit tanısında klinik esastır.
- Tiroidde ağrı olabilir tiroid fonksiyonu genellikle normaldir.
- Tiroidde ağrı, hassasiyet durumunda tiroid sintigrafisi yapılması subakut tiroidit ile ayırıcı tanı için önerilir.
- TSH, T4, sedimentasyon hızı, lökosit, CRP takip edilmelidir.
- Varsa abse drenajı yapılmalıdır.
- Geniş spektrumlu bir antibiyotikle tedaviye başlanıp, kültür ve antibiyogram sonucuna göre değişiklik yapılabilir.

Kaynaklar

1. Stagnora Green A. Postpartum Thyroiditis J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4042.
2. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoeer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(8 Suppl):S1.
3. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med 2003;348:2646.
4. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH, Cohen HD. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 2000;160:1573.
5. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract 2002;8:457.

9. GEBELİK VE TİROİD HASTALIKLARI

Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde TSH ve sT4 veya TT4 kullanılır. sT4 veya TT4 seçimi hastaya ve ölçüm yöntemlerine göre yapılmalıdır. Gerektiğinde, sT4 indeksi (sT4 I) de kullanılabilir.

9.1. Gebelikte Değişen Tiroid Fizyolojisi

Tiroid bezi fonksiyonları gebelikte değişikliğe uğramakta, tiroid hastalıklarının seyrinde değişiklikler meydana gelmektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde, insan koryonik gonadotropini (hCG)'nin TSH benzeri aktivitesi nedeniyle serbest T4 artmakta, TSH azalmaktadır. Gebeliğin geç dönemlerinde ise serbest T4 azalma göstermektedir. Bu değişiklikler, örneğin erken dönemde hipotiroidiyi maskeleyerek ve tiroid fonksiyon testlerinin yorumunu güçleştirebilmektedir.

Tüm gebelerde rutin tiroid fonksiyon testlerinin yapılması uygun görülmektedir.

9.2.1. Gebelikte Tiroid Hastalığı İçin Risk Faktörleri

1. Ailede veya kendisinde tiroid hastalığı anamnezi (hipertiroidi veya hipotiroidi, postpartum tiroidit)
2. Daha önce tiroid ameliyatı geçirmiş olmak
3. Tip 1 DM veya diğer otoimmün hastalıkların mevcudiyeti
4. Tiroid hastalığı düşündürülen klinik bulguların mevcudiyeti, guatr
5. Daha önceden tiroid otoantikörlerinin varlığı
6. Anemi, kolesterol yüksekliği, hiponatremi
7. Baş boyun radyoterapisi almış kadınlar
8. İnfertilite tedavisi görmüş olanlar
9. Daha önce düşük veya ölü doğum hikayesi olanlar

TEMĐ Önerisi

Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirmesinde TSH ve sT4 veya TT4 kullanılır (sT4/TT4 seçimi hastaya ve ölçüm yöntemine göre yapılmalıdır). Değerlendirmede sT4 indeksi (sT4 I) de kullanılabilir.

	TSH alt sınırı	TSH üst sınırı
1. Trimester	0.1 mIU/L	2.5 mIU/L
2. Trimester	0.2 mIU/L	3 mIU/L
3. Trimester	0.3 mIU/L	3 mIU/L

9.2. Hipotiroidi ve Gebelik

Gebelikte hipotiroidi görülmesinin en önemli sebebi iyot yeterli bölgelerde otoimmün tiroid hastalığıdır. İyot eksikliği olan bölgelerde ise iyot eksikliğidir. Cerrahi ve radyoiyot ablasyon tedavileri ve daha öncesinde levotiroksin replasmanı alan kadınlarda, başta demir ve kalsiyum olmak üzere levotiroksin emilimini bozan ilaçların kullanımı gebelikte hipotiroidiye yol açan diğer nedenler arasındadır.

Otoimmün tiroiditi hastalarda gebeliğin ilerlemesiyle, başlangıçta ötiroid olan vakalarda subklinik ve aşık hipotiroidi gelişme riski artmaktadır. Bu nedenle bu gebeler, tiroid fonksiyonları açısından tüm gebelik boyunca izlenmelidirler.

Hipotiroidinin varlığı, fertilitiyi olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle gebeliğe hazırlanan kadınların öncelikle ötiroid hale getirilmesi gerekmektedir. Eğer gebelikte hipotiroidi (subklinik veya aşık) tedavi edilmezse, düşük, anemi, preeklampsi, plasental ayrılma ve erken doğum riski artmaktadır. Yenidoğanın akut solunum yetersizliği sendromu da tedavisiz kalmış hipotiroid gebelerde daha sık olmaktadır. Bu nedenle, sorun saptanın saptanmaz tedaviye en erken dönemde başlanması büyük önem taşımaktadır.

Hipotiroidinin saptanıp tedavi edilmemesi, fetusun nörolojik gelişimini de olumsuz yönde etkilemekte, kognitif ve entellektüel performans düşüklüklerine yol açmaktadır. Geç gebelik döneminde tespit edilen hipotiroid gebelerde gebeliğin sonlandırılması önerilmemektedir. Bu vakalarda ivedilikte tam replasman dozu ile levotiroksin tedavisine başlanmalı ve olası komplikasyonlar hakkında aileye bilgi verilmelidir.

9.2.1. Gebelikte Hipotiroidinin Tedavisi

Gebelik öncesi hipotiroidisi zaten bilinen olguların TSH'sı konsepsiyon öncesi 2,5 mIU/L seviyesinin altına getirilmelidir. Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda da aynı eşik değeri alınabilir. Levotiroksin replasmanı alan ve TSH değeri gebelik öncesi önerildiği şekilde <2,5 mIU/L olan kadınlarda gebelik tanısı konduktan sonra levotiroksin dozunun %30 oranında artırılması önerilir. TSH>2,5 mIU/L bulunan kadınlarda daha fazla doz artışı gerekebilir. Hashimoto tiroiditi olanlarda daha az artış gerekeceği öngörülebilmektedir.

Gebelik oluştuktan sonra hasta görülmüşse TSH hemen bakılmalı ve levotiroksin dozu ayarlanmalıdır. Hasta tedaviye başlandıktan 4-6 hafta sonra yeniden değerlendirilmeli ve sonra her 4-6 haftada bir görülmelidir. TSH hedefi, daha önce de belirtildiği şekilde ilk trimester için <2.5 mIU/L, sonraki dönemler için <3 mIU/L olmalıdır.

9.3. Hipertiroidi ve Gebelik

Hipertiroidinin tipik semptomları gebelikte oluşan fizyolojik değişikliklere bağlı semptomlarla sıklıkta örtüştüğünden dolayı erken tanı koymak bazen güçleşebilmektedir. Gebeliğin erken döneminde görülen T4 artışı ve TSH baskılanması da eklendiğinde, tanı daha da güç hale gelmektedir.

Gebelikte de en sık tirotoksikoz nedeni Graves hastalığıdır. TSH reseptör antikörleri plasentayı geçerek bebekte neonatal Graves ve tiromegaliye yol açabilmektedir. Trofoblastik hastalıklar, toksik multinodüler veya uninodüler guatr, viral tiroiditler ve TSH-salgılayan hipofiz adenomları da gebelikte daha seyrek olarak hipertiroidiye yol açabilmektedir.

Gebelik geçici tirotoksikozu ve kalıcı hipertiroidi ayrı tanı önemli bir klinik bulgular çok benzediğinden yardımcı değildir. Beklenenden daha fazla hCG atışı bulunması gestasyonel tirotoksikozun Graves hastalığından ayrılmasına yardımcı olur.

9.3.1. Hipertiroidinin Gebeliğe Etkisi

Tedavi edilmemiş hipertiroidi gebelikte ilgili çok ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Bunlar arasında ölüdoğum, erken doğum riski, preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği sayılabilir. Konsepsiyonda tespit edilmemiş bir hipertiroidi ise spontan abortusa yol açabilir. Bundan sakınmak için hastayı gebelik planlanmadan önce ötiroid hale getirmek tavsiye edilir. Gebeye tanısız yada terapötik açıdan hiçbir şekilde radyonüklid verilmemelidir, fetal tiroid hasarı ortaya çıkabilir.

9.3.2. Graves Hastalığı ve Gebelik

Graves hastalığı genellikle gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde kendiliğinden remisyona girmeye meyledir. Hatta bazı hastalarda antitiroid ilaçların kesilmesi gerekebilir. Ancak postpartum dönemde yeniden aktivasyon gösterebilir.

Graves hastalığı olan gebeler gebelikleri boyunca antitiroid ilaçlarla tedavi edilebilirler. Propiltiyourasil (PTU) daha az transplasental geçişi ve metimazol kullanımı ile ilişkilendirilen embriyopati riskinin daha az olması nedeni ile tercih edilmelidir. Ancak PTU da doza bağımlı bir şekilde plasentayı geçebilir. Ayrıca T4'den T3 dönüşümünü baskılayıcı özelliği nedeniyle ötiroidi sağlanması PTU ile daha hızlı olabilir. Tedavi sırasında, bebeğe yeterince tiroid hormon transferi olabilmesi için hasta hafif hipertiroid tarafta kalmalı, mümkün olan en düşük doz ilaç verilmelidir.

PTU için başlangıç dozu hastalığın şiddetine bağlıdır. Başlangıç dozu 50–300 mg/gün olmalı; başlangıç tedavisinde 200 mg/gün den yüksek dozlar, fetüsta hipotiroidi ve guatr gelişme riskini azaltmak açısından, 2 haftadan uzun süre kullanılmamalıdır. İdame dozu hastayı hafif hipertiroidik (serbest T4 gebelik dışı normal aralığın üst sınırında kalacak şekilde) tutulmalıdır. Tedavi başladıktan sonra, en kısa sürede idame doza (başlangıcın yarısına) inilip 2–4 haftalık periodlar ile hasta takip edilmelidir. Tiroid hormonları ile birlikte AST, ALT, total bilirubin ve hemogram takibi önerilir.

İhtiyacı olan vakalarda beta bloker olarak propranonol 20–40 mg/gün verilebilir. Propranonolun uzun kullanılması fetal büyüme bozukluğu ve neonatal hipoglisemiye yol açacağından mümkün olduğunca kısa (2–6 hafta) kullanılmalıdır.

Ağır vakalarda yüksek doz ilaçla yeterli kontrolün sağlanamadığı durumlarda 2. trimesterde cerrahi tiroidektomi yapılabilir. Cerrahiye hazırlık için iyot kullanılmamalıdır. Radyoaktif iyot kontrendike olduğundan eğer planlanıyorsa gebelik sonuna ertelenmelidir.

Gebelik sırasında aktif Graves hastalığı mevcut olup tedavi edilen ya da Graves hastalığı öyküsü olup remisyonda olan kadınlarda, fetusa geçip, fetal tiroid dokusunu uyararak neonatal hipertiroidiye yol açabilen TSH reseptör antikoru konsantrasyonu 20–24. gebelik haftasında ölçülmelidir. Antikoru pozitif bulunduğu gebelerde fetus intaruterin ve neonatal hipertiroidi açısından takip edilmelidir.

9.4. Gebelikte İyot Eksikliği

İyot durumunun en iyi göstergesi olan idrar iyodu gebede >100–200 mcg/L arasında olmalı, bunu sağlamak için iyodlu tuz, deniz ürünleri ve iyoddan zengin gıdalar ve gıda ekleri ile günlük ortalama 250–300 mcg iyot alınması sağlanmalıdır. İyot eksikliği düzeltilmezse, ağırlık derecesiyile bağlantılı olarak fetal IQ düşüklüğünden kretenizme (ağır nörolojik bozukluklar, gelişme geriliği vs) giden tablolar ortaya çıkabilir.

9.5. Subakut Ağrılı Tiroidit

Tanisında boyunda ağrı, tirotoksikoz bulguları ve akut faz reaktanlarında yükselme yardımcıdır, sintigrafik korelasyon yapılmamalıdır. Tedavi semptomatik olup, hafif vakalar sadece izlenmelidir. Ağır vakalarda propranolol 20–40 mg/gün ve ağrı kontrolü sağlanamayan vakalarda düşük doz kortikosteroid geçici olarak verilebilir .

9.6. Tiroid Nodülleri

Ötiroid vakalarda çapı 1 cm'den küçük ve sonografik malignite kriterleri taşımayanlar nodüllerde sadece izlem yeterlidir. Sonografik malignite kriterleri (mikrokalsifikasyon, internal kanlanma artışı, hipoekojenite vs) mevcut ve çap >1 cm ise, hızlı büyüme öyküsü varsa iğne aspirasyonu yapılmalıdır. Malign sonuç gelirse 2. trimesterde ameliyat edilebilir. Selim sonuç elde edilirse izlenir. Diferansiye tiroid kanseri için operasyonun gebelik sonrasına bırakılması tiroid kanseri seyri olumsuz etkilememektedir. Toksik adenom ve toksik multinodüler guatrda tedavi prensipleri Graves hastalığı ile benzerdir. Tanıda sintigrafi kullanılmamalıdır.

9.7. Tiroid Kanseri

Palpabl nodüllü hastaya yaklaşım aynen gebe olmayan kadınlardaki gibidir. İkinci ve 3. trimesterde tanı konmuş, lokalize, diferansiye epitelyal kanserlerde cerrahi ve radyoaktif

iyot tedavileri gebelik sonuna ötelenebilir. Yapılan çalışmalar bunun gebelik seyri ve tiroid kanseri açısından genel prognozu etkilemediğini ortaya çıkarmıştır. Ancak az indifferansiye ya da indifferansiye tiroid kanseri ve medüller tiroid kanseri kuşkusu varsa ya da farklılaşmış tiroid kanserinde tiroid dışı yayılım bulgusu varsa, tercihan 2. trimesterde cerrahi ve gerektiğinde lenf nodu disseksiyonu yapıp hasta takibe alınmalıdır. Gebelik süresince postoperatif dönemde iyot taraması yapılmamalı, TSH <0.1 olacak levotiroksin başlanmalı, hasta serum tiroglobulin tayini ile takibedilmelidir. TSH'yı aşırı baskılayıp hastayı tirotoksik hale getirecek aşırı doz uygulamalardan kaçınılmalıdır. Iyot tarama ve radyoiyot ablasyon tedavileri postpartum döneme ertelenmelidir.

Gebelik öncesi tiroid kanseri olduğu bilinen vakalarda risk derecelendirmesine göre seçilen hedef TSH gebelik süresince sürdürülmelidir.

TEMD Önerisi

- Gebelik planlanan yüksek riskli kişilerde TSH bakılmalıdır.
- Gebelik planlayan veya gebe kadınlarda en az bir kez TSH ölçümü tavsiye edilir.
- Gebelik öncesi hipotiroidisi zaten bilinen olgularda konsepsiyon öncesi TSH <2.5 mIU/L olmalıdır.
- Levotiroksin replasmanı alan ve TSH <2.5 mIU/L olan kadınlarda gebelik tanısı konduktan sonra levotiroksin dozunun %30 oranında artırılması önerilir. TSH >2.5 mIU/L ise doz artışı daha fazla olabilir.
- Bilinen hipotiroidisi mevcut kadınlarda, gebelik oluştuktan sonra TSH hemen bakılmalı ve levotiroksin dozu ayarlanmalıdır. Hasta tedaviye başlandıktan 4-6 hafta sonra yeniden değerlendirilmeli ve sonra her 4-6 haftada bir izlenmelidir.
- TSH hedefi ilk trimester için <2.5 mIU/L, sonraki dönemler için <3 mIU/L olmalıdır.
- Gebelikte hipertiroidi tedavisinde ilk trimesterde propiltiourasil (PTU) seçilmelidir.
- PTU başlangıç dozu hastalığın şiddetine bağlıdır. PTU için başlangıç dozu 50-300 mg/gün olmalıdır. Başlangıç dozu 200 > 150 mg/günün üzerinde ise 2 haftadan uzun süre kullanılmamalıdır. İdame dozu hastayı hafif hipertiroidik (serbest T4 gebelik dışı normal aralığın üst sınırında kalacak şekilde) tutmalıdır. En kısa sürede idame doza (başlangıcın yarısına) inilip 2-4 haftalık periodlar ile takip edilmelidir. Tiroid hormonları ile birlikte AST-ALT, hemogram takibi önerilir. İhtiyaçlı olan vakalarda beta bloker olarak propranolol 20-40 mg/gün, mümkün olduğunca kısa süreyle (2-6 hafta) verilebilir.
- Gebeye tanısız yada terapötik açıdan hiçbir şekilde radyonüklid verilmemelidir. Fetal tiroid hasarı ortaya çıkabilir.

Kaynaklar

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081.
2. Glinoe D, Abalovich M. Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. *BMJ* 2007;335:300.
3. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:394.
4. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000;10:871.
5. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1.
6. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:173.

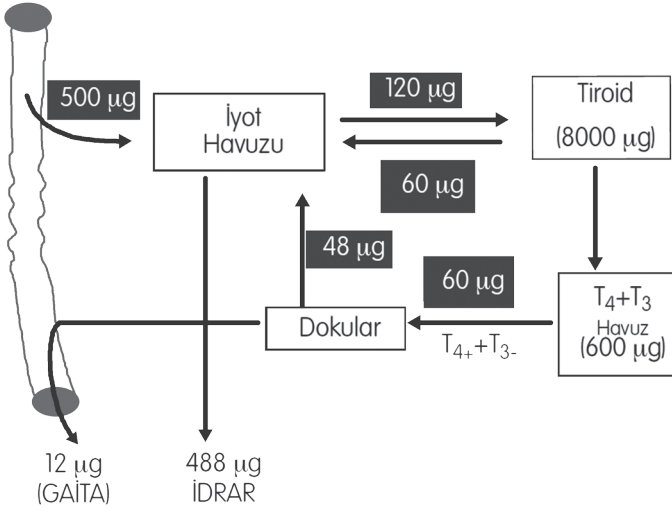
10. İYOT EKSİKLİĞİ HASTALIKLARI VE TÜRKİYE'DEKİ DURUM

10.1. İyot Metabolizması

İyot tiroid hormonların üretimi için esansiyel bir elementtir. UNICEF'in 2008 yılındaki raporuna göre 1990'da dünyada hanelerde iyotlu tuz tüketimi 1/5 oranında iken günümüzde iyotlu tuz tüketimi anlamlı olarak artmıştır. Hanelerin iyotlu tuz tüketimi için hedef % 95 olarak tespit edilmiştir. Ancak halen ülkeler, kıtalar arasında ciddi farklar vardır. Bu koruma programı içinde Türkiye'nin yeri birçok Avrupa ülkesinden ileridedir.

İyot eksikliğine tiroidin uyumu: İyodun hemen hemen tümü vücudumuza oral yoldan alınır. İnce bağırsaklardan I- şeklinde emilir. İyot eksikliği durumunda tiroid hormon sentezi daha aktif olan T3 tarafına kayar. TSH tiroid hormon sentezi basamaklarının hemen tümünü etkileyebilmektedir. Böylece TSH'nin etkisi ile tiroid bezinin iyot yakalama ve Tg sentez kabiliyeti artar, tiroid hormon salınımı artar ve bez iyodu daha efektif olarak kullanabilir. İyot durumu da bezin fonksiyonlarını önemli derecede etkiler. Tiroid bezi membrana bağlı mekanizmalarla iyodun dolaşımdan alınmasını ciddi derecede artırma yeteneğine sahiptir. İyot eksikliğinde MIT sentezi DIT sentezine göre artar ve sentez T4 den T3 tarafına kayar. İyot eksikliği durumunda bezde tipik olarak iyot dönüşümü artmıştır. Kolloid birikimi azalmıştır ve sentezlenen hormon hızla kana karışmaktadır.

İYOT DÖNGÜSÜ



İyot vücuda başlıca oral yoldan alınır ve idrarla atılır. Dolaşımda fazla kalmaz ve başlıca tiroid havuzunda tekrar tekrar kullanılarak gereğinden fazlası da idrarla atılır. Fekal atılım ihmal edilebilecek kadar azdır. O halde üriner iyot konsantrasyonları kişilerin son 24 saat içinde aldığı iyot miktarı konusunda gayet iyi fikir verebilir ve WHO-ICCIDD nin toplumlardaki iyot durumunu belirlemek için taramalarda kullanılmasını özellikle tavsiye ettiği yönündedir.

Tablo 1-3'te yaş gruplarına göre tavsiye edilen günlük iyot alımı ve bu ihtiyaçların karşıllığı olan üriner iyot konsantrasyonları görülmektedir. İE incelenen toplulukta yeterli bir örneklemden elde edilen medyan değerlere göre hafif, orta ve ileri olarak sınıflandırılabilir.

Tablo 1. ICCIDD tarafından tavsiye edilen

Medyan Üİ Gerekli iyot alımı		İyot durumu
(µg/L)	(µg/gün)	
100–199	150–299	ideal iyot durumu
200–299	300–449	normalden fazla
>299	>499	belirgin olarak fazla

Tablo 2. WHO-ICCIDD tarafından tavsiye edilen günlük iyot alımı (2007)

- 90 µg/gün (0–59 aylar)
- 120 µg/gün (6–12 yıl)
- 150 µg/gün (Yetişkin >12 yıl)
- >250 µg/gün (Gebede ve laktasyonda)*

Tablo 3. Toplum taramalarında saptanan median üriner iyot konsantrasyonuna göre incelenen grupta iyot durumunun belirlenmesi

Median ÜİK (µg/L)	İyot alınımı	İyot durumu
<20	Yetersiz	Şiddetli iyot eksikliği
20–49	Yetersiz	Orta derecede iyot eksikliği
50–99	Yetersiz	Hafif iyot eksikliği
100–199	Yeterli	Uygun iyot durumu
200–299	Yeterinden fazla	5–10 yıl için artmış iyoda bağlı toksikozis
>300	Fazla	Otoimmünite artmaya
>500	Kesin olarak fazla	İyoda bağlı hipertiroidi riski, otoimmün tiroid hastalıklarında artış

10.2. İyot Eksikliğinin Sonuçları

Gebe olmayan ve süt vermeyen yetişkinlerin günde 150 µg kadar iyot alması gereklidir. Gebelerde ve süt verenlerde bu rakam 250 µg'ın üzerindedir. Bu miktarlarda iyot alınmadığında bireyler, özellikle fetus, yeni doğan ve çocuklar iyot eksikliği hastalıkları (İEH) için risk altındadır. Bu hastalıklar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. İyot Eksikliği Hastalıkları (İEH) Spektrumu

Fetus	Düşük, ölü doğum Konjenital anomaliler Artmış perinatal mortalite Artmış çocuk ölüm hızı Nörolojik kretenezim Miksodemli kretenezim Psikomotor defekter
Yeni Doğan	Neonatal hipotiroidizm
Çocukluk ve ergenlik dönemi	Mental ve fiziksel gelişme geriliği
Tüm Yaşlar	Guatr Hipotiroidi Bozulmuş mental fonksiyonlar Nükleer radyasyona maruziyet riskinde artış

Tablo 4'ten de anlaşılabilceği üzere İEH ları genel kanının aksine, sadece guatr ve komplikasyonları ile kısıtlı değildir. Çok çeşitli ve bir takım irreversibl nörolojik bozukluklar dahil olmak üzere çok da önemli hastalıklardır. Öte yandan iyot fazlalığı da toplumda otoimmün tiroid hastalıklarının sıklığının artışı ile birlikte. Bu durumda toplumların iyot düzeyini belli dar sınırlarda tutmak büyük önem kazanmaktadır. Bu da medyan ÜİK larına göre 100–200 µg/L aralığı olarak tavsiye edilmektedir. İyot eksikliği için en kritik periyot beyin gelişiminin büyük oranda tamamlandığı ikinci trimester ile üç yaş aralığıdır.

10.2. Gebelikte Tiroid Fonksiyonları, İyot İhtiyaçları ve Gebeliğe Fizyolojik Adaptasyon

Gebelik süreci tiroid fonksiyonlarında fizyolojik değişikliklere neden olur. Gebelikte tiroid hormonu ve iyot metabolizması ile ilgili değişikliklerin iyi bilinmesi ve tiroid fonksiyon testlerinin iyi değerlendirilmesi gerekir (Şekil 2).

Gebelikte birlikte artan human corionic gonadotropin (hCG) aynı zamanda tirootropik etkiye sahiptir ve tiroid bezini uyarır. Artan östrojenlerin etkisi ile tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) düzeyi de artar. Bunun sonucunda total tiroid hormonu düzeyleri artarken serbest tiroid hormonu düzeylerinde rölatif bir azalma gerçekleşir. Bu durum TSH uyarısının artışına yol açacaktır. Ayrıca gebelikte periferik hormon metabolizmasındaki artış ve T4'ün plasental deiyodinasyonu da dolaylı olarak TSH uyarısına neden olacaktır. Tiroid bezi artan uyanya tiroid hormon sentezi ile yanıt verir. Tiroid hormon sentezi için yeterli iyot alımı gereklidir. Erişkinlerde günlük iyot ihtiyacı 100–150 µg iken gebelikte renal iyot klirensinin artışı, plasental iyot geçişi ve fizyolojik değişikliklere bağlı olarak artan ihtiyaç nedeniyle günlük iyot alımının artması gereklidir (>250 µg/gün). Yeterli iyot alan gebede fizyolojik adaptasyon sağlanacak, anne ve fetus için yeterli tiroid hormonu üretilecektir.

Gebelikte tiroid bezi fonksiyonlarını %30–50 civarında arttırmak zorundadır.

Normalde gebelerde tiroid volümü %20–30 civarında artar. Bu artış doğumdan sonra genellikle kısmen de olsa normale döner, ancak iyot eksikliği durumunda, relatif bir T4 düşüklüğü ortaya çıkacak ve bu durum bez üzerinde ek bir guatrojenik uyarı oluşturacaktır. Bir takım kalıcı patolojik değişiklikler ortaya çıkabilecek ve her doğum bez için potansiyel bir guatrojenik faktör olarak rol oynayabilecektir. O halde gebenin yeterli iyot alması hem kendisi hem de fetus için son derece önemlidir.

10.3. Türkiye'nin İyot Durumu ve Eliminasyon Çalışmaları

10.3.1. Geçmişteki İyot Taramalarının Kısa Özeti ve Genel Bilgiler

Türkiye'de endemik guatr ve iyot eksikliği (İE) önemli bir halk sağlığı problemidir. T.C. Sağlık Bakanlığı Aile ve Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması (AÇSAP) Genel Müdürlüğü ve UNICEF Türkiye Temsilciliği'nin değerli katkıları ile daha önceki çalışmalarımızda, WHO/ICCIDD tarafından önerilen sonografik tiroid volümleri (STV) ve üriner iyot konsantrasyonları (ÜİK) gibi güvenilir ve doğrudan iyot eksikliği göstergeleri kullanılarak, endemik bölgelerde endemi etyolojisi ve 9–11 yaş arasındaki okul çağı çocuklarında (OÇÇ) guatr prevelansını belirlemiştik. Bu amaçla 1997–1998 ve 1998–1999 öğretim yıllarında 20 il merkezinde toplam 5948 OÇÇ'da STV ve ÜİK ölçülmüş idi. Seçilen iller daha önce palpasyon verileri ile guatrın endemik olduğu bilinen illerimizdi. Bölgelerinde incelenen OÇÇ'nin önemli bir kısmının tiroid volümleri WHO/ICCIDD tarafından aynı yaş ve cins için önerilen sınır değerlerin üzerinde bulunmuştu ve çalışma sonucunda 20 bölge için OÇÇ arasında guatr prevelansı %31,8 olarak hesaplanmış idi (Tablo 1). İdrarlardaki medyan iyot konsantrasyonları ise 14 ilimizde orta-ciddi derecede, 6 ilimizde ise hafif derecede iyot eksikliğine (İE) işaret etmekte idi. Yirmi ilimizden hiçbirisinde ÜİK'ları yeterli düzey olan medyan 100 µg/L üzerinde bulunmamış idi (Tablo 5).

Bu çalışma ülke çapında bilinçli, kontrollü ve etkili bir iyot profilaksi programının zorunlu olduğunu göstermekle kalmayıp böyle bir programa bilimsel ve epidemiyolojik temel veriler sağlamıştır. Ülkemizde tüm sofraya tuzlarının zorunlu olarak iyotlanması için gerekli yasal düzenlemeler

Temmuz 1999'da tamamlanmış ve 2000'li yıllarda ülkemizde iyotlu tuz kullanımı yaygınlaştırılmıştır. AÇSAP Genel Müdürlüğü'nün 2002 yılında ülke çapında il merkezlerinde tamamladığı bir hane halkı çalışmasında hanelerin %63,9'unda iyotlu tuz kullanıldığı gösterilmiştir.

1997–1999 yılları arasında iyot durumları saptanan ve tümünde ciddi–orta veya hafif derecede İE saptanan 20 bölgede sofrta tuzlarındaki zorunlu iyotlama ile profilaksi başladıktan 3–5 yıl sonraki iyot durumunu saptamak için 2002–2003 yıllarında OÇÇ'larına ulaşan iyot miktarını objektif olarak değerlendirmek ve profilaksinin üretim, market, hane zincirindeki işlerliğini tekrar değerlendirmek amacıyla daha önce taranan 20 bölgenin ilköğrenim okullarından, toplam 4128, 9–11 yaş arasındaki OÇÇ dan idrar örnekleri alınarak, ÜİK'ları monitörize edilmiştir. Çalışma sonucunda 20 bölgeden ikisinde (Trabzon, Kastamonu) medyan ÜİK'larının 100 µg/L olan yeterli düzeyin üzerine çıktığı; yedisinde (Ankara, Samsun, Konya, Isparta, Bayburt, Bursa, Edime) 1997–1999'daki değerlere göre anlamlı gelişme saptanmasına rağmen henüz yeterli düzeylere erişilemeyip hafif–orta derecede İE'nin devam ettiği; yedi bölgede (Aydın, Burdur, Erzurum, Kayseri, Kütahya, Bolu, Erzincan) anlamlı değişim olmadığı; dört (Çorum, Van, Diyarbakır, Malatya) bölgede ise ne yazık ki 1997–1999 değerlerine göre anlamlı düşüşler olduğu saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 5. Türkiye iyot taramaları çerçevesinde 1997–1999 yıllarında taranan 20 bölgede sonografik guatrlı Okul Çağı Çocukları (OÇÇ) yüzdesi ve medyan ve mean±sd. üriner iyot konsantrasyonları (ÜİK)

BÖLGE-KOD	ÖRNEK SAYISI	ÖNGÖRÜLEN GUATR PREVALANSI %	BULUNAN GUATR PREVALANSI %	ÜİK Mean±sd (µg/l)	ÜİK Medyan (µg/l)
ANKARA-1	303	20	25**	32±58	25,5 ••
KASTAMONU-2	303	30	40***	77±134	30,5 ••
BAYBURT-3	306	30	42***	33±70	16 •••
TRABZON-4	314	30	39***	35±62	14 •••
BURDUR-5	394	20	27**	38±51	21 ••
ISPARTA-6	394	20	25**	55±70	28 ••
KONYA-7	187	35	15*	53±49	41 ••
ERZİNCAN-8	394	20	22**	82±89	48 ••
ERZURUM-9	383	20	33***	40±55	19 •••
VAN-10	386	20	17*	59±70	37 ••
DİYARBAKIR-11	243	30	17*	60±59	43,5 ••
MALATYA-12	151	45	45***	97±80	78 •
SAMSUN-13	151	40	34***	58±12	20 ••
ÇORUM-14	230	30	8*	84±77	61,5 •
BOLU-15	187	35	5*	85±90	53 •
KÜTAHYA-16	178	35	6*	76±65	59,5 •
BURSA-17	385	20	7*	73±74	51,0 •
EDİRNE-18	384	20	42***	93±77	78 •
AYDIN-19	394	20	56***	78±75	46,5 ••
KAYSERİ-20	288	25	33***	44±51	25,5 ••
TOPLAM	5954				

Üriner İyot Konsantrasyonları: 50–100 µg/l *hafif derecede İE 20–49 µg/l **orta derecede İE 0–19 µg/l ***ciddi derecede İE	Sonografik Guatr Prevalansı: % 5–19,9 • hafif derecede İE % 20–29,9 •• orta derecede İE % >30 ••• ciddi derecede İE
---	--

Tablo 6. Türkiye iyot taramaları çerçevesinde 1997–1999 ve 2002 yıllarında 20 bölgede taranan okul çağı çocuklarının medyan üriner iyot konsantrasyonları (ÜİK) ve iyot durumundaki değişiklikler

BÖLGE-KOD	n	ÜİK Mean±sd (µg/l)	ÜİK Medyan (µg/l)	n	ÜİK Mean±sd (µg/l)	ÜİK Medyan (µg/l)	Bölge içinde taramalar arasında fark (p<0.001)*
ANKARA-1	303	32±58	25,5 ••	324	113±102	90 •	Var, artış
KASTAMONU-2	303	77±134	30,5 ••	197	111±85	111	Var, artış
BAYBURT-3	306	33±70	16 •••	189	100±108	66 •	Var, artış
TRABZON-4	314	35±62	14 •••	208	123±88	113	Var, artış
BURDUR-5	394	38±51	21 ••	194	44±71	19 •••	Yok
ISPARTA-6	394	55±70	28 ••	201	65±66	44 ••	Var, artış
KONYA-7	187	53±49	41 ••	202	80±58	72 •	Var, artış
ERZİNCAN-8	394	82±89	48 ••	181	60±43	50 •	Yok
ERZURUM-9	383	40±55	19 •••	200	43±75	18 •••	Yok
VAN-10	386	59±70	37 ••	201	36±40	21 ••	Var, azalma
DİYARBAKIR-11	243	60±59	43,5 ••	201	44±73	19 •••	Var, azalma
MALATYA-12	151	97±80	78 •	193	73±67	54 •	Var, azalma
SAMSUN-13	151	58±12	20 ••	198	104±95	93 •	Var, artma
ÇORUM-14	230	84±77	61,5 •	200	58±72	29 ••	Var, azalma
BOLU-15	187	85±90	53 •	199	76±66	57 •	Yok
KÜTAHYA-16	178	76±65	59,5 •	199	75±52	68 •	Yok
BURSA-17	385	73±74	51,0 •	193	87±80	73 •	Var, artma
EDİRNE-18	384	93±77	78 •	225	107±71	99 •	Var, artma
AYDIN-19	394	78±75	46,5 ••	203	79±85	44 ••	Yok
KAYSERİ-20	288	44±51	25,5 ••	220	43±45	27,5 ••	Yok
TOPLAM	5954	62±78	36 ••	4128	76±79	53 •	

Medyan Üriner İyot Konsantrasyonları (ÜİK): 50–100 µg/l hafif İE

- 20–49 µg/l orta İE
- 0–19 µg/l ciddi
- iyot eksikliği (İE), >100 µg/l yeterli konsantrasyon

* Mann-Whitney testi

Yine 2002–2003 yıllarında da bir başka proje ile Türkiye’de nüfusları yüksek olan ancak daha önce iyot durumu açısından uluslararası kriterlere uygun olarak değerlendirilmeyen, aralarında İstanbul, İzmir ve Antalya gibi büyük şehirlerin de bulunduğu, yaklaşık 13 milyonluk bir nüfusu yansıtan, on büyük şehir merkezinin iyot durumu, 7006 OÇÇ’nun ÜİK saptanarak değerlendirilmiş ve incelenen on ilimizin dördünde (İstanbul, Tekirdağ, Eskişehir, Artvin) medyan ÜİK’ları 100 µg/l olan yeterli düzeyleri geçmiş ve optimum seviye olan 100 ile 200 µg/l aralığında kalmıştır. Üç bölgemizde hafif derecede İE saptanmış (İzmir, Yozgat, Hatay). Antalya’da orta derecede, Kahramanmaraş ve Bitlis’te ciddi derecede İE bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Türkiye iyot taramaları çerçevesinde 2002 ve 2003 taramaları ile 10 bölgedeki 9–11 yaş Okul Çağı Çocukları'nın (OÇÇ) saptanan iyot durumları

BÖLGE-KOD	PLANLANAN ÖRNEKLEM SAYISI	TARANAN OÇÇ SAYISI	ÜİK Mean±sd (µg/l)	ÜİK Medyan (µg/l)
İSTANBUL-21	1824	122	148±112	1813
TEKİRDAĞ-22	383	390	129±99	107
İZMİR-23	1823	1823	107±87	94•
ESKİŞEHİR-24	384	392	130±97	110
YOZGAT-25	382	392	87±92	56•
ANTALYA-26	863	866	81±97	47••
HATAY-27	288	300	97±94	70•
K. MARAŞ-28	384	351	31±58	19•••
ARTVİN-29	285	299	174±129	150
BİTLİS-30	381	380	31±52	19•••
Toplam	6997	7006		

Medyan Üriner İyot Konsantrasyonları (ÜİK): 50–100 µg/l hafif iyot eksikliği

- 20–49 µg/l orta derecede iyot eksikliği
- 0–19 µg/l ciddi derecede iyot eksikliği (İE)
- >100 µg/l yeterli konsantrasyon

Öte yandan bir ülkede yeterli iyot profilaksisi yapıldığını gösteren ve WHO-ICCIDD tarafından aranan kriterler aşağıda verilmiştir;

- Taranan popülasyonda median ÜİK en az 100 µg /gün olmalıdır.
- ÜİK 50 µg /L altında kalan bireyler tüm tarama popülasyonunun %20'sinden az olmalıdır.
- Evde kullanılan tuzların %95'inde en az 15 ppm ve üzerinde iyot olmalıdır.
- Son ülke çapındaki tarama 2 yıl içinde olmalıdır.

10.3.2. 2007 Yılı Taramalarına Ait Özet Bilgiler

2007 yılında TIM ve TDB kısaltmaları ile iki ayrı tarama gerçekleştirilmiştir. 2007 Yılı Türkiye İyot Monitorizasyon (TIM) çalışması ile daha önce iyot durumu bilinen illerdeki kısıtlı sayıda OÇÇ dan, sadece idrar örnekleri olarak (30 il merkezi) (n= 2280) bu il merkezlerinde ulaşılan son durumu monitörize etmek amaçlanmıştır. Türkiye Durum Belirleme (TDB) çalışmasında ise yeni bir durum belirleme yapılmış ve bu çalışmada, 30x30=900 deneklik bir örneklem ile 'PPS sampling and randomization' yöntemi ile 24 il-ilçe-belde okullarından 900 idrar ve tuz örneği çalışılmıştır.

10.3.3. TDB'de bulunan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir

10.3.3.1. Tuz Örnekleri

Aşağıda hanelerden getirilen tuzların titrasyon yöntemi ile iyot analiz sonuçları verilmiştir. İki yüz elli altı (28) tuz örneğinin KI ile, 406 (%45) tuz örneğinin ise KIO₃ ile iyotlandırıldığı saptanmıştır. Çalışma tarihindeki yürürlükteki kodekse göre değerlendirildiğinde KI ile iyotlanan tuzların 141 (%55,1) inin kodekse uygun aralıkta (50–70mg/kg) iyotlandığı, 15 (%5,9) inde kodeksden fazla (>70mg/kg) iyot olduğu, 100 (%39) ünün ise kodeksden az iyotlanmış (<50 mg/kg) ve/veya kötü saklanmış olduğu saptanmıştır. Ancak bu 100 denek WHO- ICCIDD kriterlerine göre değerlendirildiğinde 60 denekte 15 ppm üzerinde iyot olduğu da saptanmıştır. KIO₃'lü tuzların ise; 246 (%60,6) sı kodekse uygun (25–40 mg/kg) olarak iyotlanmış, 46 (%11,3) sı kodeksden fazla (>40 mg/kg) iyotlanmış, 114' ünün (%28,1) ise kodeksden az (<25 mg/kg, <15 ppm) iyotlanmış ve/veya kötü saklanmış olduğu saptanmıştır. KI veya KIO₃ olarak ayrılmadan bakılır ise tüm tuzların 662 (%73,5)' si iyotlu idi ancak 508 (%56,5)' i yeterli kabul edilebilecek olan 15 ppm üzerinde iyot içermekteydi. Üç yüz seksen yedisi (%43) kodekse uygun olarak iyotlanmış olarak bulundu. İyotlanan

tuzların %59,5'i kodekse uygun olarak iyotlanmış, iyotlu tuzların %9,2'si kodeksden fazla iyotlanmış, %32,3'ü kodeksden az iyotlanmış ve/veya kötü saklanmış olarak bulunmuştur.

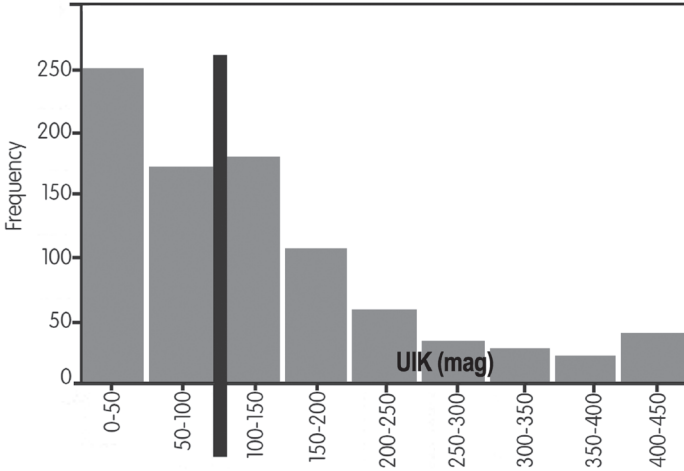
10.3.3.2. İdrar Örnekleri

Tablo 8'de 900 OÇÇ için, çalışılan üriner iyot konsantrasyonlarının (ÜİK'nin) dağılımı verilmiştir. ÜİK >100 µg/L yeterli, 50–100 µg/L hafif iyot eksikliği, 20–49 µg/L orta derecede iyot eksikliği, 0–19 µg/L ise ciddi derecede iyot eksikliği kriterleridir. 300 µg/L aşılmaya başlandığında iyot fazlalığından söz edilebilir ancak 500 µg/L'nin üzeri kesin olarak iyot fazlalığına delalet eden rakamlar olarak alınabilir.

Tablo 8. 2007 TDB projesi çerçevesinde n=900 OÇÇ için, çalışılan üriner iyot konsantrasyonlarının (ÜİK- µg/L)'nin dağılımı

Üriner İyot Konsantrasyonları (ÜİK)	% (sıklık)	ÜİK	% (sıklık)
<20 µg/L	7,2		
<50 µg/L	27,8		
<100 µg/L	47		
<200 µg/L	78,9		
<300 µg/L	89,6	> 300 µg/L	10,4
< 500 µg/L	97	> 500 µg/L	3

Şekil 3. ÜİK-µg/L'nin dağılımı.



Şekil 3'te ÜİK'larının frekans dağılımı görülmektedir. Bu dağılıma göre grubun median ÜİK 107 µg/L olarak saptanmış olsa da (>100 µg/L) dağılımın çan eğrisine uymadığı ve deneklerin %27,8 nin ciddi-orta derecede iyot eksikliğini yansıtır şekilde ÜİK'larının 50µg/L'nin altında kaldığı dikkat çekicidir. Ayrıca deneklerin %3'nün de 500 µg/L ile iyot fazlalığı göstermektedir.

10.3.3.3. Üriner İyot Konsantrasyonları (ÜİK) ve fitrasyonla bulunan tuzlardaki iyot miktar ilişkisi

Değişkenlerin hiçbiri normal dağılmadığı, ayrıca logaritmik dönüşümle de normale uymadıkları için deneklerin ÜİK'ları ile, evden getirdikleri tuzlardaki iyot miktarları arasındaki ilişki non-parametrik test ile değerlendirilmiştir. ÜİK ile tuzlardaki KI düzeyleri arasında $r=0,285$, $p<0,001$ düzeyinde pozitif anlamlı ilişki, yine ÜİK ile tuzlardaki KIO3 düzeyleri arasında $r=0,226$, $p<0,001$ düzeyinde pozitif anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

Kırsal ve Kentsel Okulların ÜİK karşılaştırmaları: Çalışmaya alınan okullar yerleşimlerine ve öğrenci popülasyonlarına göre kırsal ve kentsel okullar olarak ayrılarak ÜİK'ları açısından karşılaştırıldığında kırsal okulların ortanca ÜİK'ları 42 µg/L (1–450) bulunurken, kentsel okullarda bu ortanca rakam 147 µg/L (15–450) olarak bulunmuştur. ÜİK değişkeni normal dağılmadığından Mann-Whitney U testi kullanılarak kırsal ve kentsel kesim arasında $p < 0,001$ düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır.

Bu çalışmada bahsedilen eski taramalardan üstün olarak sofrata tuzlarının durumu da görülmüş ve şehir merkezleri dışındaki kırsal alanlar da değerlendirilmiştir. 900 lük bir örneklem ülkemizi tam yansıtır mı sorusunun cevabı tartışmalı olmakla birlikte şu an ICCIDD nin önerdiği 'PPS' yöntemi ile yapılan randomizasyona kesin olarak uyulduğu için bu veriler kanımızca oldukça güvenilir sayılabilir. Ayrıca bu yöntem UNICEF tarafından da önerilen bir yöntemdir. 2007 yılı içerisinde verilen TİM verileri ile birleştirildiğinde son durum hakkında oldukça iyi fikir sahibi olunabilir. 2012 yılı için planlanan ülke çapındaki 4. büyük taramada veriler yenilenecektir.

Tuz verileri: Tuz verileri genel olarak düşünüldüğünde, iyotlu tuz kullanımı %73,5 olarak saptansa da 15 ppm den fazla iyot içeren tuzların, yani profilakside kullanılabilecek iyotlu tuz kullanımı, %56,5 olarak bulunmuştur. İyotlu tuz kullanımının tuz endüstrisinin de verilerine uygun olarak çoğu şehir merkezlerinde (TİM verileri) oldukça yeterli olduğu düşünülmüştür. Ancak ÜİK verileri ile de birleştirildiğinde halen köy, belde gibi küçük yerleşim yerlerinde iyotlu tuz kullanımı düşüktür ve bunun yaygınlaştırılması programın ana hedeflerinden biri olmalıdır.

KI ile iyotlanan tuzları kullanan çocukların ortalama ÜİK 150 mg/L iken, KIO3 için bu rakam 130 mg/L'dir ve aralarında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,01$). Burada kodeksdeki normal aralıklar arasındaki KI lehine olan yükseklik dışında, özellikle endüstrinin KI kullanırken ortaya çıkan kayıpları da hesaba katarak daha fazla kimyasal madde kullanması söz konusu olabilir. Bilindiği üzere KI özellikle ülkemiz gibi nem ve ısı farkı çok olan bölgelerde stabilitesini koruyamamakta ve mutlaka bir prezervatif ile birlikte tuza eklenmesi gerekmektedir. Nitekim artık bir çok ülkede programlardan çekilmiş ve yeni kodeks ile 2009 yılı itibarı ile ülkemizde de kullanımı sonlandırılmıştır. Günümüzde tuz paketleri için son kullanma tarihi söz konusu olmadığı için KI'lü tuzların depolamadaki tuzlar olduğunu ve aylar içinde bu tuzların tükeneceğini ifade etmektedir. Bu konuda resmi rakamlar yoktur.

Taramalarımız tuzun mutfaktaki kullanımındaki iyot içeriğini yansıtmaktadır. Bu durumda iyot içeriği düşük bulunan tuzlar için (tüm iyotlu tuzların kabaca üçte biri), üretim, market, mutfak zincirinde hatanın nereden kaynaklandığını kestirmek zordur. Bu bakımdan iyotlu tuzun iyi saklanması, çok büyük paketlerin satılmaması gibi önlemler bir yandan artırılırken, kontrollemin üretim, market halkalarında yapılması ve cezai uygulamaların da bu aşamalarda uygulanması gerekir. Tuz üreticilerin ortak görüşü de budur. Market vitrininde, güneşte yıllarca kalan bir tuzun bulunan düşük iyot içeriği için üretici firmaya ceza kesmenin de anlamı da yoktur.

Halen ayrıca KI için %5,6 ve için KIO3 %11,3 (mutfakta) gibi kodeksi aşan rakamlar söz konusudur ve deneklerin aşağı yukarı %3'ünün ÜİK'ları istenilen düzeylerin üzerinde bulunmuştur (>450–500 mg/L). Bu çocukların yüksek iyot içeriği olan tuz kullanma yanında, besin zenginleştirilmesi veya multivitamin kullanımı yolu ile fazla iyot aldığı ve özellikle büyük şehirlerde olduğu görülmüştür (TİM, TDB verileri). İstanbul'da yüksek rakamlar göreceli olarak sıklıkla not edilmiştir. Median ÜİK'ları 200 lere yaklaşmış olan bölgelerde besin zenginleştirilmesine ve multivitamin kullanımına dikkat etmek ve toplumu ilave iyottan korumak gerekmektedir.

Bütün bunların yanında tuz üreticilerinin üretim yerinde kontrolü, lisanssız tuz üretiminin önüne geçilmesi de programın geleceği için son derece de önemlidir.

Üriner iyot verileri: Medyan değerler TDB ve TİM verilerine göre 100 mg/L'nin üzerinde bulunmasına rağmen özellikle TDB verilerinde dağılım idealden uzaktır. Kentlerde durum oldukça iyi olduğuna göre bu veri küçük yerleşim birimlerinde halen iyotlu tuz kullanımının

yetersiz olduğunu göstermektedir. Birçok şehir merkezinde istenilen dağılım ve medyanlar yakalanmıştır ancak halen Türkiye'nin %27,8'inde ciddi-orta derecede İE devam etmektedir ve bu oranın önemli bir kesimi kırsal alandan kaynaklanmaktadır. Kırsal bölgelerde sadece iyotlu tuz kullanımının artırılması ve kodekse uyumun daha iyi kontrolü ile problem çözülebilir gibi gözükmektedir.

10.4. Sonuçlar

Son 10–15 yıl içerisinde iyot profilaksisi programında ciddi yol alınmıştır. 2007 yılına kadar alınan yol hiç de azımsanamayacak düzeydedir. Bu tarihte çoğu il merkezinde problem çözülmüş gözükmektedir. Az sayıda il merkezinde problem sürmektedir. Ancak kırsal alanda durum farklıdır, sadece iyotlu tuz kullanımının artırılması ve kodekse uyumun daha iyi kontrolü ile kırsalda da problem çözülecek gibi gözükmektedir. 2012 yılı verileri 2007–2012 arasında özellikle kırsalda ne kadar yol alınabildiği konusunda son derecede önemlidir.

Gebe ve laktasyondaki kadınlar için verilerimiz yetersizdir. Ancak elimizdeki veriler ile bu risk grubunun, gebelik ve laktasyonda artan iyot gereksinimi düşünüldüğünde sadece iyotlu tuz ile bunun karşılanamayacağını göstermektedir. O halde bu risk grubunun günde 100–150 µg iyot süplementasyonu alması gereklidir. Bu konuda taramalar da mutlak gereklidir.

Özellikle büyük şehirler için iyotlu tuz dışındaki kaynaklardan da iyot alımı söz konusudur. Yüksek değerlere (%2–3) dikkat edilmeli, ancak bunun profilaksiye engel teşkil etmemesine de önem verilmelidir. Özellikle İstanbul gibi, medyanların 200 mg/L civarına yaklaştığı bölgelerde besin zenginleştirmede kullanılan iyoda dikkat edilmeli ve gereksiz iyot süplementasyonu yapılmamalıdır.

Sürekliliğin sağlanması son derecede önemlidir. Unutulmamalıdır ki bulunduğumuz coğrafyada doğada iyot eksikliği devam etmektedir ve profilaksi bırakıldığı anda yıllar içerisinde başladığımız yere döneceğimiz açıktır.

Ülkemizde gebeliğin ilk trimestrinde izole hipotiroksinemi varlığında iyot eksikliği aranmalıdır.

İyot Alımı – TEMD Önerisi

Günlük iyot ihtiyacı:

90 µg/gün (0–59 aylar)

120 µg/ gün (6–12 yıl)

100–150 µg/ gün (Yetişkin >12 yaş)

250–300 µg/gün (Gebede ve laktasyonda)

Kaynaklar

1. Urgancıoğlu İ. Hatemi, Nükleer Tıp Bilim Dalı, Türkiye'de endemik guatr. Cerrahpaşa Tıp Fak; İstanbul; 1987.
2. Erdoğan G, Erdoğan MF, Delange F, Sav H, Güllü S, Kamel N. Moderate to severe iodine deficiency in three endemic goitre areas from the Black sea region and the Capital of Turkey. Eur J Epidemiol 2001;16:1131.
3. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, Baştemir M, Sav H, Haznedaroğlu D, Üstündağ M, Köse R. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. J Endocrinol Invest 2002;25:224.
4. Türkiye 'de iyotlu tuz kullanımı, hane halkı araştırması. ODTÜ, Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü, Nisan 2002.
5. Erdoğan MF, Ağbaht K, Altun S, Yücesan C, İlbeğ İ, Artık N, Köse R, Erdoğan G. Current Iodine Status in Turkey. J Endocrinol Invest 2009;32:617.
6. WHO/NHD/01.1 Assessment of IDD and monitoring their elimination, a guide for programme managers, second edition, WHO/NHD/01.1
7. Unicef report 2008, IDD Newsletter 30(4) November 2008.

11. ÖTİROİD DİFFÜZ GUATR

Tanım: Guatr tiroid bezinin büyümüş olması demektir. Bu büyüme diffüz olduğunda, yani nodül oluşumu yoksa ve hipertiroidi bulunmuyorsa ötiroid (non-toksik) diffüz guatr olarak adlandırılır. Bu tabloya basit guatr, kolloid ötiroid de denilmektedir.

Toplumun %10'undan fazlasında veya 6–12 yaş okul çağı çocuklarının %5'inde guatr bulunduğu endemik guatr olarak adlandırılır.

11.1. Guatr Sınıflandırması

- Evre 0 Palpasyon ve inspeksiyonla guatr yok
 Evre 1 Normal duruş sırasında tiroid palpe edilebilir ancak dışarıdan görülmez
 Evre 2 Normal duruş sırasında tiroid palpe edilebilir ve görülür

(WHO klinik uygulamada kullanılmak üzere yukarıdaki sınıflamayı önermektedir)

11.2. Non Toksik Diffüz Guatr Nedenleri

- Non endemik guatr
- İyot fazlalığı (sahil guatrı)
- Dishormonegenез
- Endemik guatr
- İyot eksikliği
- Guatrojenlere bağlı

11.3. Etyoloji

Non-toksik difüz guatrın en sık nedeni iyot eksikliğidir. İyot eksikliği varlığında yeterli tiroid hormonu sentezini sağlayabilmek için tiroid bezinde kompensatuvar bir büyüme ortaya çıkmaktadır.

Aşırı iyot alımı da guatr sebebi olabilir (sahil guatrı). Guatr kadınlarda erkeklere nazaran daha sıktır. Doğada bulunan guatrojenler lahana (brassica) cinsine bağlı turpgiller (cruciferae) ailesinden bitkilerde tespit edilmiştir. Antitiroid etkileri içerdikleri tiyoglusidlere bağlıdır. Tiyoglusidler sindirim sırasında tiyosiyanatlar ve izotiyosiyanatların ortaya çıkmasına yol açarlar. Bir tiyoglukozid olan goitrin (L-5-vinil-2-tiyookzazolidon) en etkili guatrojenik substrattır. Sarı şalgamlarda ve lahanaya tohumlarında bulunur. Tiroid hormonu sentezini tiyonamidlere benzer şekilde inhibe eder. İyot alımı yeterli ise, gıdalarda ve içme suyunda bulunan bu guatrojenlerin guatr oluşturuvcu etkileri çok hafif olmaktadır.

Afrika'da cassava (manyok) bol miktarda tiyosiyanat içermekte ve iyot eksikliği bölgelerinde guatr oluşumunu kolaylaştırmaktadır.

Tiyosiyanat sigarada da bol miktarda bulunur.

Flavonoidler birçok meyve ve sebzenin yapısında yer alırlar; subtropikal ve kurak bölgelerde daha fazla bulunurlar. Özellikle darının yapısında yer alır, darı ile beslenen hayvanların eti ve sütüne geçebilirler. İyot eksikliği bölgelerinde guatr oluşumunu kolaylaştırırlar.

Bir başka guatrojen grup fenollerdir. Suda bol miktarda bulunurlar. Yüksek konsantrasyonlara ulaşmaları çok nadirdir. Böyle yüksek konsantrasyonlarda fetal ve neonatal gelişmeyi engellerler.

Polivinilflorür ürünleri fitalat esterleri içerir ve bunların yüksek konsantrasyonlarda sıçanlarda guatra neden olduğu gösterilmiştir.

Selenyum normal tiroid bezinde yüksek konsantrasyonda (0.72 ug/g) bulunur. Tiroid bezinde bulunan ve H₂O₂ gibi toksik oksijen türevlerinin detoksifiye edilmesinden sorumlu olan glutatyon peroksidaz ve superoksit dismutaz enzimlerinin yapısında bulunmaktadır. Buna ek olarak T4'ün T3'e dönüşmesinde görev alan 5'deyodinazların yapısında da yer alır. Selenyum eksikliği glutatyon peroksidaz eksikliğine ve böylece H₂O₂ birikmesine yol açmaktadır. Bu da tiroisit harabiyetine ve tiroid bezinde fibrozis gelişmesine neden olur. Ayrıca T4'ün T3'e dönüşmesi de bozulmaktadır. Tüm bu etkiler selenyum eksikliğine ek olarak iyot eksikliği varlığında ortaya çıkmaktadır.

Non-toksik difüz guatr tiroid hormonu yapımındaki kalıtsal bozukluklara da bağlı olabilir. Tiroid hormonu sentezinin her aşamasında (iyodun taşınması, Tg sentezi, organifikasyon) bozukluklar bulunabilir ve guatr ortaya çıkabilir.

11. 4. Klinik

Fizik muayenede difüz olarak büyümüş tiroid bezi ele gelir. TSH ve T4 normal sınırlardadır. Ayırıcı tanıda Anti-TPO önemlidir: Otoimmün tiroid hastalığı varlığında pozitif bulunabilir.

İyot eksikliğine bağlı endemik guatr tablosunda T4 düşük, T3 normal-yüksek ve TSH normal ya da üst sınıra yakın olabilir. Tiroid sintigrafisi çekilmesine gerek yoktur. Tiroid bezi ele geliyorsa USG ile değerlendirilmelidir.

Non Toksik Difüz Guatr: Tanı ve Tedavi – TEMD Önerisi

- Guatrojen barındırdığı bilinen besinlerin tüketimine sınırlama önerilmemektedir.
- Non toksik difüz guatrda tiroid sintigrafisine gerek yoktur.
- Nodül kuşkusu durumunda USG ile değerlendirilmelidir.
- İyot eksikliğine bağlı difüz guatr profilaksisinde iyotun önemi açıktır.
- Levotiroksin supresyon tedavisi önerilmemektedir. Çocukluk ve adölesan döneminde iyot eksikliğine bağlı guatrın tedavisinde levotiroksin supresyonu kullanılabilir.
- Büyük substernal, trakea/özofagus basısı yapan non toksik guatr varlığında cerrahi düşünülmelidir.
- Cerrahi endikasyonu olduğu halde opere olamayan vakalarda tiroid bezini küçültmek amacı ile RAI tedavisi kullanılabilir.

12. TİROİD NODÜLÜ

Tanım: Çevre tiroid parankiminden farklı ve radyolojik olarak ayrılabilen lezyonlara tiroid nodülü denir.

12.1. Tanı

Palpe edilebilen nodül sıklığı %3 ila 7 iken, klinik olarak saptanamayan ancak ultrasonografide tespit edilen nodül sıklığı %20 ila 76 arasında rapor edilmektedir.

Tiroid nodülleri hastanın kendisi veya hekimin fizik muayenesi sırasında boyunda kitle ele gelmesi bazen de yapılan görüntüleme incelemesi sırasında tesadüfen bulunur. Nodül görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösterir. Klinik pratikte tiroide bir nodül saptandığında en çok korkulan bunun malign olabileceğidir. Ancak bu lezyonların çoğunun benign olduğu ve iyi bir değerlendirmeden sonra hastanın basitçe takip edileceği unutulmamalıdır. Tiroid nodülleri tek veya çok sayıda, solid, kistik veya karışık yapıda, fonksiyonlu ya da fonksiyonsuz olabilir. Boyutları değişkenlik gösterir ve küçük insidentalomalardan semptomatik büyük kitlelere kadar değişik boyutlarda saptanabilirler. Tiroid nodüllerinin nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tiroid nodülünde ayırıcı tanı

Benign nodüler guatr
Fokal tiroiditler
Basit veya hemorajik kistler
Foliküler adenom
Papiller karsinom
Foliküler karsinom
Hurthle hücreli karsinom
Kötü diferansiye karsinom
Medüller karsinom
Anaplastik karsinom
Primer tiroid lenfoması
Nadir primer maligniteler (Sarkom, teratom ve diğer tümörler)
Metastatik tümörler

Bir tiroid nodülü saptandığında en önemli yaklaşım nodülün benign ya da malign olduğunun tespit edilmesidir. Nodüllerde malignite görülme ihtimali %5'tir. Tek nodüllü ya da çok nodül içeren guatrdaki malignite prevalansı benzerdir. Çocuklarda, radyasyona maruz kalmış kişilerde, ailede tiroid kanseri varlığında mevcut nodülün malign olma ihtimali artar. Soğuk nodüllerde malignite olasılığı %15'lere ulaşırken, sıcak nodüller benign olarak kabul edilirler. Sıcak nodüllerde habaset oranı < %1'dir.

12.3. Klinik

Nodül saptanan bir hastada yapılması gerekli tanısal işlemler şunlardır:

- Anamnez ve fizik muayene
- Tiroid fonksiyon testleri (TSH ve sT4)
- Ultrasonografi
- Tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi (TİİAB) (riskli nodüllere)
- Tiroid sintigrafisi (yanlızca TSH baskılı olanlarda)

Tiroid nodülü saptanan her hastada hikayede çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu için tüm vücut ışınlaması, tiroid kanseri aile hikayesi (medüller veya papiller) veya birinci derece akrabaların birinde tiroid kanser sendromu hikayesi (örn. Cowden Sendromu, familial polipozis, Gardner Sendromu, Carney kompleksi, multipl endokrin neoplazi-MEN, Werner sendromu), çocukluk ya da adölesan dönemde iyonize radyasyona maruz kalma (nükleer kazalar) sorgulanmalıdır. Ayrıca nodülün hızlı büyümesi ve ses kısıklığı, nefes darlığı, yutma güçlüğü ve öksürük gibi bası bulguları hikayesi araştırılmalıdır. Nodül saptanan hastanın yaşı ve cinsiyeti önemlidir. Çocukluk veya adölesan dönemde saptanan tiroid nodüllerinin malignite riski 3 ila 4 kat yüksektir. Ayrıca erkek cins ve ileri yaş da risk faktörleridir. Hızlı büyüyen kitle maligniteyi düşündürmelidir ancak tiroid malignitelerinin çoğunun yıllarca tiroid bezi içerisinde sessiz nodül olarak kaldığı unutulmamalıdır. Büyüme hızı, kitle boyutu ve çevreye invazyonla ilişkili semptomlar ve maligniteyi düşündürür ancak çoğu malign nodülün hiçbir semptomla yol açmayacağı, hastaların nodül varlığı dışında asemptomatik olacakları akılda tutulmalıdır.

Fizik incelemede tiroid bezi ve servikal lenf nodları dikkatlice incelenmelidir. Nodül ya da nodüllerin kıvamı, yeri ve boyutları saptanmalı ve kaydedilmelidir. Sert nodül ve çevre dokulara fikse nodül maligniteyi düşündürür. Vokal kord paralizi, servikal lateral lenfadenopati varlığı, diğer bası bulguları yine maligniteyi düşündürmelidir. Malign nodül ağrı olabilsen de başka nedenlerle de nodülde ve tiroide ağrı ve hassasiyet oluşabileceği unutulmamalıdır. Tek nodül veya multinodüler guatrda malignite riski benzerdir. Fizik incelemede mukozal nörinomlar ve Marfanoid yapı gibi bulgular MEN 2B'yi akla getirmelidir.

12.3.1. Laboratuvar Tanı

Tiroid nodülü saptanan tüm hastalarda serum TSH düzeyi mutlaka ölçülmelidir. TSH düzeyi düşükse veya yüksekse hipo veya hipertiroidi için ileri değerlendirme yapılmalıdır. TSH düşük olan vakalarda ayrıca tanı için tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Yüksek TSH düzeyleri ve yüksek anti-TG düzeyleri malignite riski ile ilişkili bulunmuştur. Tiroglobülin nodül değerlendirilmesinde tümör markeri olarak kullanılmamalıdır.

12.3.2. Kalsitonin

Tiroid nodüllerinin takibinde en az bir kez kalsitonin ölçümü değerli olabilir. Tiroid cerrahisi öncesi bazal kalsitonin seviyesinin ölçülmesi yararlıdır. Medüller tiroid kanseri veya MEN 2 şüphesi varsa kalsitonin ölçümü mutlaka yapılmalıdır. Kalsitonin düzeyi yüksek bulunursa tekrarlanmalıdır. Kalsitonin düzeyinin >100 pg/ml olması medüller kanser için diagnostiktir.

12.3.3. Ultrasonografi (US)

Tiroid ultrasonografisi genel toplum taraması için önerilen bir test değildir. Palpasyonda normal tiroid bezi olan ya da tiroid kanser riski düşük bireylerde de tarama amaçlı kullanılmamalıdır. Bazı palpe edilebilen lezyonlar ultrasonografide nodül olarak gösterilemezler bu nedenle muayenede tiroide anormallik saptanan her hastaya ultrasonografik inceleme yapılmalıdır. Ayrıca palpasyon normal olsa bile tiroid malignitesi riski olan veya boyunda lenfadenomegali saptanan her bireye ultrasonografi uygulanmalıdır ultrasonografide artık fizik muayenenin bir parçası olarak kullanılmaktadır. USG incelemesi gerçekten palpe edilen yapı nodül mü, başka nodül var mı, nodül özellikleri neler ve lenfadenomegali var mı rahatlıkla değerlendirilebilmektedir. BT veya MR'da tesadüfen saptanan tiroid nodülleri yine USG ile tekrar değerlendirilmelidir. Tiroid ultrasonografi raporunda nodülün (lerin) yerleşim, şekil, boyut, sınırlar, içerik, ekojenik yapı ve kanlanma özellikleri verilmelidir. Nodüllerin malign olma ihtimalini artıran ultrasonografi bulguları hipoekojenik yapı, düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyonlar, kaotik intranodüler vasküler alanlar ve transvers pozisyonda nodülün yüksekliğinin eninden fazla olmasıdır. Multinodüler guatr varlığında en büyük nodüllerin yanı sıra malignite şüphesi olan nodüllerin de detaylı özellikleri incelenmelidir.

12.3.4. Tiroid Sintigrafisi ve Radyoaktif İyot Yakalama (RAIU testi)

Rutin değerlendirmede yeri yoktur TSH düşük veya düşük normal bulunduğu vakalarda hiperitroidi ayırıcı tanısında kullanılabilir.

12.3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi

Tiroid nodülünün rutin değerlendirmesinde kullanılmaz. Ancak hava yolu basısı, çevreye invazyon derecesinin değerlendirilmesi ya da retrosternal uzanım gösteren guatlarda yardımcı olurlar.

Tablo 2. Tiroid Nodülünde malignite riski

Klinik	Fizik Bulgu	Sonografik Özellikler
Ailede tiroid kanser hikayesi (özellikle medüller Ca)	Sert kıvam	Büyük nodül (>4 cm)
Baş-boyun radyasyonu hikayesi	Çevre dokulara fiksasyon	Mikrokalsifikasyon
Hızlı büyüyen kitle	Ses kısıklığı (vokal kord paralizi)	İntranodüler hipervaskülarite (Doppler ile)
	Bölgesel LAP	Hipoekojenite
	Bası bulguları (disfaji, dispne, öksürük)	Düzensiz sınır
		Halo olmaması Bölgesel LAM Elastosonografi'de sert nodül

12.4. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biopsisi

Ultrasonografide 1 cm'den büyük her nodule biyopsi yapılmalıdır.

12.4.1. Biyopsi Yapılması Gereken Nodüller:

Solid: Hipoekoik >1 cm veya >5 mm risk grubunda hasta veya şüpheli USG bulguları

İzo-hiperekoik: 1-1,5 cm

Karışık veya süngerimsi: >1,5-2 cm

Saf kistik: Biopsi gereksiz, Büyükse boşaltılmalı

Multinodüler: En büyük nodül ve USG olarak şüpheli diğer nodüller

Önde yerleşik, büyük, rahatça palpe edilen, solid nodülde palpasyonla biyopsi yapılabilir. İlk biyopsi yetersiz gelmişse, küçük palpe edilemeyen nodüllerde, kistik-solid karışık nodüllerde (solid alandan yapmak için), bezde derin yerleşmiş nodüllerde, difüz glandüler hastalıkta nodül varlığında ve palpasyonu zorlaştıran boyun yapısına sahip hastalarda USG eşliğinde biyopsi yapılmalıdır. Solid ve hipoekoik nodüllere mutlaka uygulanmalıdır. Metastatik lenf nodu ya da ekstrakapsüler yayılımı düşündüren ultrasonografik özellikleri olan nodüllerde de biyopsi yapılmalıdır. Özellikle çocukluk ve adolesan dönemde boyuna radyoterapi uygulananlarda, iyonize radyasyona maruz kalanlarda (nükleer kazalar-sızıntılar), birinci derece akrabalarında PTK, MTK veya MEN 2 olanlarda, daha önce kanser nedeniyle tiroid cerrahisi geçirenlerde ve yüksek kalsitonin düzeyi saptananlarda nodül boyutu ne olursa olsun biyopsi yapılmalıdır. Risk faktörü olmasa da yine ultrasonografik olarak maligniteyi düşündüren iki veya daha fazla özelliklere sahip nodülü olanlarda da boyut 1 cm'den küçük olsa bile biyopsi yapılır. Erişkinlerde sıcak nodüllere biyopsi uygulanmamalıdır.

12.4.2. Multinodüler guatrdaki biyopsi

En büyük nodüle ve ultrasonografik olarak şüpheli nodüllere biyopsi yapılmalıdır. Yine şüpheli LAP varlığında bu noda da biyopsi yapılmalıdır.

12.4.3. Karışık (solid-kistik) nodüle biyopsi

Solid kısımdan mutlaka ultrasonografi eşliğinde örnek alınmalıdır. Boşaltılan sıvının tümü sitolojik inceleme için gönderilmelidir.

12.4.4. Tiroid insidentalomalarda biopsi

İnsidental saptanan nodüllerde de diğer tiroid nodül kurallarına göre değerlendirilmeli ve gerektiğinde biopsi yapılmalıdır. BT ya da MR görüntülemesi sırasında saptanan nodüllere öncelikli olarak mutlaka ultrasonografik değerlendirme yapılmalıdır. PET-CT ile saptanan nodüllerin malign olma ihtimali yüksek olduğu için USG incelenmesi ve USG eşliğinde biopsi yapılmalıdır.

12.4.5. Sitolojik Raporlama

Tiroid biopsileri tiroid hastalıkları ile özel ilgilenen bir sitopatolog tarafından değerlendirilmelidir. Sitolojik rapor detaylı olmalıdır ve mümkünse bir tanı konulmalıdır. Sitolojik tanı beş sınıfta bildirilmelidir:

Sitolojik terminoloji:

Tanı için yetersiz (nondiagnostik)

Benign

Önemi belirsiz atipi

Foliküler neoplazi için şüpheli

Hürthle Hücreli neoplazi için şüpheli

Malignite için şüpheli (genellikle papiller Ca)

Malign

12.5. Benign Tiroid Nodüllerinde Tedavi

Levotiroksin tedavisi: Rutin levotiroksin (TSH baskılama) tedavisi önerilmemektedir. Genç, iyot yetersiz bölgede yaşayan, küçük nodüler TSH guatrı olan ötiroid bir hastada levotiroksin tedavisi belirli bir süre denenebilir.

Tablo 3. Sitolojik tanı, malignite ihtimali ve tedavi seçenekleri

Kategori	Malignite riski (%)	Genel tedavi
Tanı için yetersiz (3 ay sonra)	1–4	İİAB tekrar/USG eşliğinde
Benign	<1	İzle
Önemi belirsiz atipi	~5–10	İİAB tekrarla
Foliküler Neoplazi açısından şüpheli	20–30	Lobektomi
Hürthle hücre Neoplazi açısından şüpheli	20–45	Lobektomi
Malignite açısından şüpheli (genellikle papiller CA)	60–75	Lobektomi veya total tiroidektomi
Malign	97–99	Total tiroidektomi

Tiroid Nodüllerinde Tanı – TEMD Önerisi

- Tiroid nodüllerinin evaluasyonunda TSH ve sT4'e bakılmalıdır
- Tiroid nodüllerinin takibi değerlendirilmesinde şüpheli sonografik özellikleri olan, tekrarlayan biyopsilerde yetersiz materyal tespit edilen, uzun süreli takibi planlanan nodüllerde kalsitonin düzeyi bir kez ölçülmelidir.
- Tiroid ultrasonografisi: genel toplum taraması için önerilen bir test değildir. Muayenede tiroide anormallik saptanan her hastaya ultrasonografik inceleme yapılmalıdır. Ayrıca palpasyon normal olsa bile tiroid malignitesi riski olan veya boyunda LAP saptanan her bireye de ultrasonografik değerlendirme yapılmalıdır.
- Tiroid ultrason raporunda nodülün (lerin) yerleşim, şekil, boyut, sınırlar, içerik, ekojenik yapı ve kanlanma özellikleri değerlendirilmelidir. Nodüllerin malign olma ihtimalini artıran ultrason bulguları: hipoekojenik yapı, düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyonlar, kaotik intranodüler vasküler alanlar ve nodülün yüksekliğinin eninden fazla olmasıdır. Multinodüler guatr varlığında en büyük nodüllerin yanı sıra malignite şüphesi olan nodüllerin de detaylı özellikleri verilmelidir.
- Şu tiroid nodüllerine biyopsi yapılmalıdır:
 - Solid: Hipoekoik > 1 cm veya >5 mm risk grubunda hasta veya şüpheli US bulguları
 - İzo-hiperekoik: 1–1,5 cm
 - Karışık veya süngerimsi: > 1,5–2 cm
 - Saf kistik: Biyopsi gereksiz, Büyükse boşaltılmalı
 - Multinodüler: En büyük nodül ve USG olarak şüpheli diğer nodüller
- Tiroid sintigrafisinin rutin nodül değerlendirmesinde yeri yoktur. TSH'nin düşük veya düşük normal bulunduğu vakalarda hipertiroidi ayrıncı tanısında kullanılabilir.

12.5.1. Cerrahi

Lokal bası bulgusu olan büyük guatr olması, sürekli büyüyen nodül, radyasyona maruz kalmış bireyde multinodüler guatr varlığı, şüpheli US özellikleri veya kozmetik nedenler cerrahi endikasyonlardır. Tek nodül varsa lobektomi ve artı istmusektomi yapılmalı, multinodüler guatrda ise total veya totale yakın tiroidektomi tercih edilmelidir.

12.5.2. Radyoaktif iyot tedavisi

Tirotoksikoz olmasa bile büyük ve semptomatik guatr varlığında özellikle yüksek cerrahi risk söz konusu ise düşünülebilir. RAİ öncesinde şüpheli nodüllere ultrason eşliğinde İİAB yapılmalıdır. Toksik olmayan guatrda RAİ öncesinde iyot tutulumunu arttırmak amacı ile rekombinan insan TSH ile uyarı yapılabilir. RAİ verilmeden genç kadınlarda gebelik testi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2009 Nov;19:1159.
2. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. Am J Clin Pathol 2010;134:343.
3. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167.

13. TİROİD TÜMÖRLERİ

TEMĐ Tiroid tümörleri sınıflamasında 2004 yılı WHO “Tiroid Tümörleri” sınıflaması önermektedir.

Tiroid Karsinomları	Diğer Tiroid Tümörleri
Papiller karsinom	Teratom
Foliküler karsinom	Primer lenfoma ve plazmositom
Az differansiye karsinom	Ektopik timoma
İndifferansiye (anaplastik) karsinom	Anjiosarkom
Medüller karsinom	Düz kas tümörleri
Skuamöz hücreli karsinom	Periferik sinir kılıfı tümörleri
Mukoepidermoid karsinom	Paraganglioma
Eozinofiller içeren sklerozan	Soliter fibröz tümör
Mukoepidermoid kanser	Foliküler dendritik hücreli tümör
Müsinöz karsinom	Langerhans hücreli histiyositozis
Medüller-foliküler mikst tümör	
Füziform hücreli tümör (timus tipi diferansiye)	
Tiroid Adenomu ve benzer tümörler	Sekonder tiroid tümörleri
Foliküler adenom	
Mikro/makro/normofoliküler	
Onkositik	
Taşlı yüzük hücreli	
Berrak hücreli	
Lipoadenom	
Atipik adenom	
Hyalinize trabeküler adenom	

13.1. İyi Diferansiye Tiroid Kanserleri

Tiroid follikül epitelinden kaynaklanan karsinomlar papiller ve folliküler ana gruplarındadır. Bu başlıkta papiller ve folliküler tiroid kanserleri ve bunların alt grupları değerlendirilecektir.

Papiller karsinomun, folliküler, onkositik, yüksek silindirik hücreli (tall-cell), insüler, solid, prizmatik (kolumnar) hücreli, berrak hücreli, difüz sklerozan tip gibi alt grupları mevcuttur.

Foliküler kanserin, minimal invazif ve yaygın invazif alt grupları vardır.

Kötü prognoz göstergesi olan alt gruplar, papiller kanser için yüksek silindirik hücreli, kolumnar hücreli, insüler, solid, difüz sklerozan tip; folliküler kanser için yaygın invazif alt gruplar olarak tanımlanmıştır.

13.1.1 Tanı

Klinik başvuru bulgusu genellikle tiroid nodülü şeklinde olur. Tiroid kanseri kadınlarda daha sık görülür ve en sık rastlanan endokrin malignitedir. Tüm nodüllerin ortalama %5'i kanserdir.

Preoperatif Değerlendirme

İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonucu malignite ile uyumlu bulunan, ya da "Bethesda 2007" sınıflamasına göre, foliküler neoplazi için kuşkulu, Hurtle hücreli neoplazi için kuşkulu ya da malignite açısından kuşkulu bulunan hastalarda operasyon seçilmelidir. Papiller tiroid kanserinde hastaların ortalama %50 (20–90) sinde servikal lenf ganglionu metastazı olduğunu, ATA 2009 kılavuzuna göre tümör evresi T3-T4 olanlarda profilaktik santral diseksiyonun önerildiğini dikkate alarak, preoperatif dönemde her hasta, metastatik servikal lenf ganglionlarını araştırmaya yönelik boyun ultrasonografisi (USG) ile incelenmelidir. Şüpheli lenf ganglionları varlığında lenf ganglionundan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve iğne aspirasyon materyalinde tiroglobülin (Tg) ölçümü metastatik tutulum hakkında fikir verecektir. İğne aspirasyon materyalinde Tg ölçümü, dolaşımda anti-Tg antikorları pozitif olan hastalarda da kıymetlidir. Lenf ganglionu tutulumunu preoperatif belirlemek, uygulanacak cerrahinin sınırlarını çizmede önemlidir. Lokal yayılım, bası bulguları ya da mediastinal uzanım şüphesinde sınırların ve komşuluğun değerlendirilmesi açısından bilgisayarlı tomografi (BT)/ manyetik rezonans görüntüleme (MR) istenebilir. Daha seyrek olarak, preoperatif dönemde uzak metastazların değerlendirilmesi için pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) incelemesine ihtiyaç duyulabilir. Bilgisayarlı tomografi için kontrast madde kullanımının, sonraki radyoaktif iyot tedavisinde 2–3 aylık bir gecikmeye neden olabileceği hatırlanmalıdır. Büyük, invazif tümörü olanlarda ya da tekrarlayan cerrahi girişim öyküsü olanlarda, "nervus recurrens" tutulumunun değerlendirilmesi amacıyla operasyon öncesi "Kulak Burun Boğaz" kliniğinde değerlendirme gerekebilir.

TEMĐ Önerisi

- Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile malignite ya da malignite için kuşkulu sitolojik tanısı olanlarda tedavi cerrahidir
- Hasta operasyon öncesi boyun ve tiroid USG ile değerlendirilmelidir.

13.1.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı tümör dokusunun tamamını çıkarmaktır. Tiroid glandının tamamı ile birlikte tutulan lenf ganglionları da çıkarılmalıdır. Total tiroidektomi (tüm tiroid dokusunun çıkarılması) seçilecek tedavi yaklaşımıdır.

Malignite kuşkusu olmadan opere edilip lobektomi uygulanmış kişilerde düşük riskli (unifokal, kötü prognoza işaret eden histolojik alt grup tanısı olmayan, metastazı olmayan, baş-boyuna yönelik radyoterapi öyküsü olmayan, intratiroidal ve <1 cm boyutlu papiller tiroid Ca) olanlarda tamamlayıcı tiroidektomiye gerek yoktur.

Kuşkulu bir nodül için lobektomi uygulanan ve histopatolojik değerlendirmede foliküler tiroid kanseri tespit edilen hastalarda, tamamlayıcı tiroidektomi önerilir. Subtotal tiroidektomi uygulanan hastalarda, büyük tümör kitlesi (> 10 mm), multifokal tümör, tiroid dışı yayılım, vasküler invazyon, lenf ganglionu metastazı, uzak metastaz, baş-boyuna yönelik radyoterapi anamnezi, olumsuz prognoza işaret eden histolojik alt gruplar söz konusu ise, tamamlayıcı tiroidektomi, gereken vakalarda lenf ganglionu diseksiyonu ile yapılmalıdır.

Cerrahi sırasında, santral ya da lateral boyun kompartmanlarında operasyon öncesi kanıtlanmış metastatik tutulum varlığında, kompartmanlara yönelik, terapötik kompartman diseksiyon önerilmektedir. Preoperatif gösterilebilir metastatik lenf ganglionu yoksa, T3-T4 tümörlerde, profilaktik santral (6. seviye) kompartman diseksiyon önerilmektedir.

Fakat profilaktik santral disseksiyon yaklaşımı hala tartışmalıdır. Tiroid kanseri cerrahisinde, metastatik lenf ganglionlarını tek tek çıkarmak değil, fonksiyonel kompartman disseksiyon yapmak, seçilecek cerrahi yaklaşım olmalıdır.

İyi Diferansiye Tiroid Karsinomlarında Cerrahi Tedavi – TEMD Önerisi

- Papiller/foliküler tiroid kanseri patolojik tanısı bulunan vakalarda total tiroidektomi seçilecek cerrahi tedavi yöntemidir.
- Malignite kuşkusu olmadan opere edilip lobektomi uygulanmış düşük riskli (unifokal, kötü prognoza işaret eden histolojik alt grup tanısı olmayan, metastazi olmayan, baş-boyuna yönelik radyoterapi öyküsü olmayan, intratiroidal ve <1 cm boyutlu papiller tiroid karsinomu) hastalarda tamamlayıcı tiroidektomiye gerek yoktur.
- Lenf ganglionu metastazi olan vakalarda uygun kompartmanların (lateral) ve santral kompartmanın fonksiyonel disseksiyonu gereklidir.
- T3-4 tümörlerde profilaktik santral kompartman disseksiyon yapılması önerilir.
- Tiroidektomi ve boyun disseksiyonu, tiroid konusunda deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.

13.1.2.1. Cerrahi Sonrası Değerlendirme

Cerrahi sonrası evreleme her tiroid kanser cerrahisi sonrasında yapılmalıdır.

Tiroid kanserinde TNM sınıflaması – TNM-2002

T1	tümör <2 cm (tiroide sınırlı)
T2	>2 cm <4 cm (tiroide sınırlı)
T3	>4 cm (tiroide sınırlı) /minimal tiroid dışı yayılım)
T4a	tiroid kapsülü dışına, larinks, trakea, özofagusu uzanım
T4b	prevertebral fasya, karotis, mediastene uzanım
T4a-anaplastik	intratiroidal-rezektabl
T4b-anaplastik	ekstratiroidal-nonrezektabl
Nx	bilinmiyor
N0	bölgesel lenf nodu metastazi yok
N1a	“seviye VI” a metastaz
N1b	unilateral, bilateral, kontralateral servikal/mediastinal metastaz
Mx	bilinmiyor
M0	uzak metastaz yok
M1	uzak metastaz

TİROİD KANSERİNDE EVRELEME – TNM-2002

Papiller ve foliküler <45 yaş

Evre I	T1-4	N0-1	M0
Evre II	T1-4	N0-1	M1

Papiller veya foliküler >45 yaş

Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
T2	N1a	M0	
	T3	N1a	M0
Evre IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Evre IVb	T4b	N1ab	M0
Evre IVc	T1-4	N1ab	M1

13.1.2.2. Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi

Prognozu kestirme yanında, cerrahi sonrasındaki radyoaktif iyot tedavisine karar vermede de yol göstericidir. Evreleme ve histopatolojik alt gruba göre (ETA ve ATA kılavuzlarında dikkate alarak) risk değerlendirmesini TEMD, şu şekilde önermektedir:

Graves hastalığı olanlarda tiroid kanseri seyirinin daha olumsuz olduğuna dair veri bulunmadığından Graves zemininde gelişmiş tiroid kanserlerinde yaklaşım diğerlerinden farklı değildir.

Düşük riskli:

- Cerrahi tam rezeksiyon,
- İyi prognoza işaret eden histolojik alt grup
- T <1 cm NOMO (unifokal/multifokal), tiroid dışına mikroskopik ya da makroskopik yayılım yok (tiroid kapsül invazyonu yüksek riske işaret etmez)
- Ailevi tiroid kanseri olmayan

Yüksek riskli:

- T1 >1 cm
- Uzak metastaz,
- İnkomplet tümör rezeksiyonu (makroskopik ve mikroskopik (yumuşak doku, vasküler invazyon) olarak cerrahi sınırlar dışında tümör varlığı), T3-T4 tümörler (komplet tümör rezeksiyonu yapılsa dahi)
- Lenf ganglionu metastazı/ kötü prognozlu histolojik alt grupların varlığı (Papiller: yüksek silendirik, kolumnar, difüz sklerozan; foliküler: yaygın invazif)
- Ailevi tiroid kanseri öyküsü

Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi – TEMD Önerisi

- Cerrahi sonrası ve RAI tedavisinden önce risk değerlendirilmesi yapılmalıdır.
- Cerrahi sonrası TSH değerinin 30 mIU/L üzerine çıkmaması bakiye dokunun varlığını gösterir.
- TEMD risk değerlendirmede düşük ve yüksek risk sınıflamasını önermektedir.
- Düşük riskli tümörlerde RAI tedavisi gerekmez.
- Yüksek riskli vakalarda RAI verilmelidir.
- Multifokal fakat tüm odaklarda tümör çapı <1 cm olan papiller tiroid kanserlerinde de (yüksek riske işaret eden bulgular yoksa) radyoaktif iyot tedavisi önerilmez.
- Foliküler tiroid kanseri, eğer minimal invazif özellikler taşıyorsa (kapsül invazyonu var, damar invazyonu yok), cerrahi eksizyon tam ise, tümör boyutu <1 cm ise radyoaktif iyot verilmeden izlenebilir.
- Preoperatif yeterli değerlendirme yapılmamış hastalarda, postoperatif dönemde radyoaktif iyot tedavisine karar verebilmek için bakiye dokunun büyüklüğünü ve lenf ganglionlarının durumunu değerlendirmek amacıyla postoperatif 1. aydan itibaren deneyimli ellerde servikal USG yapılması gerekir. Bakiye dokusu fazla ya da operasyon öncesi ve sırasında tespit edilmemiş lenf ganglionu metastazı olanlarda, radyoaktif iyot (RAI) tedavisinden önce, ikinci cerrahi girişim yapılmalıdır.

13.1.3. Radyoaktif İyot Tedavisi

Tedavi Öncesi Hazırlık: Cerrahi sonrasında, 1) Kalıntı dokunun ablasyonu amaçlı, 2) adjuvan tedavi (nüksü/mortaliteyi azaltmak için) 3) tedavi (süregen hastalığı olanlarda) amaçlı radyoaktif iyot tedavisi yapılır. Bu tedavi öncesinde hastanın TSH düzeyinin > 30 mIU/L olması önerilmektedir. Bu durum total ya da totale yakın tiroidektomi yapılan hastalarda, endojen hipotiroidi ya da endojen hipotiroidinin riskli olduğu hastalarda rekombinant TSH (rhTSH) uyası ile sağlanabilir. Endojen hipotiroidi oluşturmak için farklı metodlar mevcuttur:

- 1) Levotiroksin tedavisinin 3-4 hafta kesilmesi
- 2) 2-4 hafta T3 kullanımı, ardından 2 hafta T3 ün kesilmesi

rhTSH ile I-131 tedavisi için iki gün ardı ardına 0.9 mg rTSH uygulanması, son injeksiyondan 24 saat sonra radyoaktif iyot verilmesi önerilmektedir. Rekombinant TSH ile hazırlanan hastalarda 72. saate uyarılmış Tg ölçülmelidir.

Endojen hipotiroidi ile hazırlanan hastalarda radyoaktif iyot tedavisi öncesinde, TSH, Tg ve anti-Tg ölçülmelidir. Cerrahiden sonra RAI tedavisi ilk kez uygulanacak hastalarda tedavi öncesi, 10-100 µCi I¹³¹ ile iyot "uptake" incelemesi, tiroid yatağındaki tutulum derecesini belirlemek amacıyla yapılabilir. İyot "uptake" yapılamayan durumlarda post op 1. aydan sonra yapılan boyun USG değerlidir.

Total ya da totale yakın tiroidektomi uygulananlarda, tiroid lojunda RAI tedavisi öncesi "uptake" in <%5 olması beklenir. Radyoaktif iyot tedavisinden 1-2 hafta önce düşük iyot içeren (<50 µg/gün) diyet uygulamasına geçilmelidir. Doğurgan yaşta kadın hastalarda RAI tedavisi öncesinde β-hCG ölçümü ile beklenmedik gebelikler mutlaka dışlanmalıdır.

Tedavi dozunda RAI tedavisi sonrasında, 5-8. günler arasında tüm vücut taraması (TVT) yapılmalıdır. Tüm vücut taraması özellikle tiroid lojunda "uptake" in %2'den küçük olduğu hastalarda, lenf ganglionu tutulumu ve uzak metastazların belirlenmesinde değerlidir. Bu durumda hastalığın kesin evresinin I¹³¹ tedavisinden sonraki TVT ile doğrulanacağı bilinmelidir.

Levotiroksin, RAI tedavisinden 24 saat sonra, genellikle 2. ya da 3. gününden itibaren endojen hipotiroidi ile hazırlanan hastalarda başlanmalıdır.

Remnant ablasyonu amacıyla önerilen doz 30–100 mCi dir. Rezidüel tümör varlığında ise önerilen dozlar 100–200 mCi dir. Genellikle lenf ganglionu metastazı varlığında 150 mCi, organ metastazı varlığında 200 mCi dozlar seçilmektedir. Daha kötü prognoza sahip histolojik altgrupların varlığında ya da tiroid dışına invazyon/vasküler invazyon varlığında da > 100 mCi dozlar seçilebilir. Rezidüel hastalık varlığında, tümör kitlesini, tümörün iyot “uptake” ini, akciğer ve kemik iliğinde tutulacak dozu hesaba katacak şekilde dozimetri ile de etkili fakat güvenli maksimum dozlar hesaplanabilir.

Radyoaktif iyot tedavisine bağlı erken dönemde gelişebilecek komplikasyonlar, radyasyon tiroiditine ek olarak, tat duyusunda değişiklik ya da kayıp, sialadenit, radyasyon hastalığına bağlı bulantı, kusma olarak özetlenebilir. Hidrasyon, RAI verilmesinden 24 saat sonra tükürük sekresyonunu artıran limon suyu, limonlu şeker kullanımı, konstipasyonun laksatif kullanımı ile engellenmesi, antiemetikler, hem semptomların gerilemesine hem de mesane, gonadlar, tükürük glandları ve kolonun maruz kaldığı radyoaktivite miktarının azalmasına yardımcıdırlar.

Multifokal 1 cm küçük tm lerin uzun dönemde, unifokal tümörler ile kıyaslandığında metastaz, nüks ve mortaliteye olumsuz etkisi bilinmektedir. Fakat RAI tedavisi ile bu risklerin azaldığına dair yeterli veri yoktur. Bu durumda yeni kanıtlar elde edilene dek, multifokal tiroid kanseri vakalarında RAI tedavisi için risk değerlendirmesi ayrıntılı yapıp hastaya göre karar verilmelidir. Uzun dönemde nüks ve mortaliteye RAI etkisi belirli olmadığından RAI tedavisi kararı hasta ve hekime bırakılmalıdır. Seçilmiş vakalara RAI tedavisi verilmesi önerilir.

Radyoaktif İyot Tedavi – TEMD Önerisi

- TEMD, özel durumlar dışında, cerrahi tedavi sonrasında RAI tedavisinin endojen hipotiroidi ile verilmesini önermektedir.
(Hipotiroidinin istenmediği özel durumlar: sekonder hipotiroidi, konjestif kalp yetersizliği, ileri yaş – 75 yaş üstü, kronik böbrek hastalığı, karaciğer sirozu, hiponatremi, psikotik hastalıklar)
- Radyoaktif iyot tedavisi, cerrahi sonrasında 4–6. haftadan itibaren uygulanabilir. Bu durumda cerrahi sonrasında 2–4 hafta 2x25 ya da 3 x25 µg/gün T3 kullanılması ve takiben 2 hafta kesilmesi veya LT4 ün 3 hafta kesilmesi ile endojen hipotiroidi oluşturulabilir
- Cerrahi eksizyonun yeterliliğini ve kalıntı doku miktarını (tümöral ya da nontümöral) değerlendirme amacı ile hipotiroid durumda iken radyoaktif iyot tedavisi öncesi, iyot “uptake” i, TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri yapılmalıdır
- Remnant ablasyonu amacıyla genellikle 100 mCi RAI verilmektedir.
Vasküler invazyon, tiroid dışı yayılım, lenf ganglionu metastazı ya da uzak metastaz varlığında 150–200 mCi dozlar seçilebilir
- Tedavi dozundaki RAI dozundan 5–8 gün sonra tüm vücut taraması yapılmalıdır.
- Rekombinant TSH uyarısı ile yapılacak RAI tedavisi ya da tüm vücut taraması için levotiroksin kesilmesine ve iyottan fakir beslenmeye gerek yoktur.

13.1.4. Takip

Erken Dönem: Cerrahi ve radyoaktif iyot sonrasında L-tiroksin dozu supresyon yapacak şekilde ayarlanmalıdır. Başlangıç tedavisinde levotiroksin dozunu ayarlamada ilk yıl için hedef, TSH düzeyini <0,1 mIU/L tutmaktır. Supresyon düzeyine ulaşmak için önerilen levotiroksin dozu 2,2–2,8 µg/kg/gündür. Levotiroksin tedavisine başladıktan sonra TSH 3. ayda ölçülmeli, hedefe ulaşamamışsa, genellikle 25 µg/gün doz artışı ile 2–3 ay sonrasına yeni TSH ölçümü planlanmalıdır. Uygun doza ulaşıldıktan sonra TSH ölçümleri 6–12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Supresyon tedavisinde hedef değerler, T3 normal sınırlarda, serbest T4 normalin üst sınırında ya da hafifçe yüksek iken, TSH konsantrasyonunun <0,1 mIU/L bulunmasıdır. Başlangıç tedavisinden sonra aşağıda belirtildiği şekilde yapılan değerlendirme

sonucu, remisyonda olduğu tespit edilen hastalarda, daha yüksek TSH düzeyleri hedef olarak seçilebilir. Başlangıç için önerilen TSH supresyonunun amacı, tümörde TSH artışına bağlı büyüme potansiyelini baskılamaktır.

Farklılaşmış tiroid kanserinde serum Tg konsantrasyonu, tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Dolaşımda anti-Tg antikollarının varlığında, ölçüm yöntemiyle etkileşim nedeniyle, yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Cerrahi ya da cerrahi + RAI sonrasında total tiroid ablasyonu gerçekleştiğinde serum Tg konsantrasyonlarının ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenir. TSH uyarısı altında Tg düzeylerinin ölçümünün duyarlılığı daha yüksektir. Takip sırasında TSH uyarısı altında ya da TSH baskılı iken Tg düzeylerinin ölçülebilir hale gelmesi nüks göstergesidir. Başlangıç tedavisi sonrasında serum Tg düzeyleri bir süre ölçülebilir halde kalabilir. O nedenle başlangıç tedavisinden 3 ay sonra ölçülmesi önerilmektedir. Başlangıçta anti-Tg antikoru pozitif olan hastalarda, takip sırasında tiroid dokusu ablasyonu ile antikor düzeylerinin azalması ve kaybolması beklenir. Süregelen anti-Tg antikor pozitifliği, devam eden hastalık ya da nüks işareti olarak yorumlanmalıdır. Anti-Tg antikor pozitif olan hastalar, periodik olarak I^{131} TVT ve boyun USG ile değerlendirilmelidir. Metastaz kuşkusunda, FDG-PET, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Takip sırasında hastanın risk derecesine göre Tg düzeyleri, anti-Tg ile birlikte 6–12 ay aralıklarla ölçülmelidir.

Takip sırasında endojen hipotiroidi ya da rekombinant TSH stimülasyonu ile başlangıç radyoaktif iyot tedavisinden sonra en erken 9. ayda, sıklıkla 9,12. aylarda 2–5 mCi ile gerçekleştirilen I^{131} TVT yapılır. Bu işlem sırasında TSH > 30 mIU/L iken ölçülen Tg konsantrasyonları (uyarılmış tg) tiroid ablasyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.

TSH 30 mIU/L iken Tg düzeyleri ölçülebilir (>2 ng/mL) bulunan, fakat I^{131} TVT de tutulum tespit edilmeyen hastalar, daha ileri görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Bu yöntemler arasında FDG-PET, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme sayılabilir. Bahsedilen görüntüleme yöntemleri ile patolojik bulgu tespit edilmesi, tümörün iyot alımından sorumlu sodyum-iyodür simporter sentezini yapmadığı ya da lezyonun boyutlarının küçük olması ve lokalizasyonu nedeniyle I^{131} taramasının duyarlı olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

İleri görüntüleme yöntemleri ile de odak bulunmaması durumunda ampirik olarak yüksek dozda (100 mCi) RAI verilip, tedavi dozu sonrası taramada patolojik RAI tutulumu olup olmadığı değerlendirilebilir. Bu, daha sonraki tedavi seçeneklerini belirlemesi açısından önemlidir. Yüksek dozda RAI sonrasında da tutulum olmayan hastaların, bundan sonra RAI tedavisinden yararlanmayacağı düşünülmelidir. Uyarılmış Tg düzeyleri 1–2 ng/mL arasında bulunan, fakat TVT da tutulum tespit edilmeyen, boyun USG normal sınırlarda olan hastaların, Tg düzeyleri ile takip edilebileceği bildirilmektedir. Bu hastalarda takip sırasında uyarılmış ya da TSH baskılı iken ölçülen Tg düzeylerinde artış, aktif hastalık varlığına işaret eder.

Primer RAI tedavisi sonrasında total ablasyonu tanımlamada, TSH stimülasyonu ile tiroglobulin düzeylerinin tespit edilemeyecek kadar düşük (<1 ng/mL), boyun USG nin normal bulunması ve TVT de tutulum olmaması gereklidir. Başlangıç tedavisinden sonra 3–6. ayda, ardından yıllık boyun USG, özellikle yüksek riskli hastaların takibinde gereklidir.

13.1.4.2. Uzun Dönemde Takip

Diferansiye tiroid kanserinin uzun dönem takibi, yıllık, fizik muayene, levotiroksin tedavisi altında TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri ve boyun USG ile yapılır. Bu parametrelerde, lokal nüks ya da uzak metastaza işaret edecek değişikliklerin varlığında, ileri görüntüleme yöntemlerinin (I^{131} TVT tekrar, BT/MR, PET) verilerine göre, cerrahi, RAI, radyoterapi gibi tedavi seçenekleri hastaya göre değerlendirilir.

Yüksek riskli grupta fakat, ilk tedaviden sonra, 9–12 ay arasında yapılan I^{131} TVT ve bu sırada değerlendirilen uyarılmış (endojen hipotiroidi ile TSH >30 mIU/L iken ya da rekombinant TSH uyarısı ile) Tg düzeyine göre remisyonda olduğu kabul edilen hastalarda, supresyon tedavisinin 3–5 yıl süre ile sürdürülmesi önerilmektedir ("European Thyroid Association"- (ETA) önerisi).

Düşük riskli grupta ise, başlangıç tedavisinden sonra yapılan değerlendirme ile remisyon doğrulanmış ise, nüks oranının $<1\%$ olduğu dikkate alınarak L-tiroksin dozunun TSH konsantrasyonunu alt sınırdaki (0.5–1.0 mIU/L) tutacak şekilde azaltılması önerilmektedir. “American Thyroid Association”-(ATA) 2009 kılavuzu ise düşük riskli grupta ilk yıl için –remnant ablasyonu yapılmısa da– TSH düzeyinin 0.1–0.5 mIU/L arasında tutulmasını önermektedir. Yüksek ya da orta riskli grupta ilk yıl için önerilen TSH düzeyi $<0.1 \mu\text{U/L}$ ’dir. Devam eden hastalığı olanlarda TSH düzeyinin $<0.1 \text{ mIU/L}$ tutulması gerektiği açıktır. Fakat 2009 kılavuzu, başlangıçta yüksek risk grubunda olan, tedavi ile remisyonunda olduğu belirlenen hastalarda, TSH düzeyinin 5–10 sene için, 0,1–0,5 mIU/L arasında tutulmasını; düşük risk grubunda olup tedavi sonrası remisyonunda olanlarda TSH düzeyinin 0,3–2,0 mIU/L arasında tutulmasını; remnant ablasyonu uygulanmayan fakat klinik bulgular, USG ve tedavi altında ölçülemeyecek kadar düşük Tg düzeyleri ile remisyonunda olanlarda TSH düzeyinin 0,3–2,0 mIU/L arasında tutulmasını önermektedir.

Tiroid kanseri tedavisinde subklinik tirotoksikoz oluşturacak dozlarda L-tiroksin kullanılması, kardiyak komplikasyonları (supraventriküler aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığının alevlenmesi), protrombotik süreci ve kemik kaybını tetikleyebilir. Hastalar, bu komplikasyonlar açısından takip edilmeli; levotiroksin dozunun azaltılmadığı durumlar da, soruna yönelik β -bloker, bifosfonat gibi tedaviler seçilmelidir.

Hastaların uzun dönem takibinde, boyun USG süregelen ya da nüks eden hastalığı değerlendirmede en duyarlı görüntüleme yöntemidir. Metastatik lenf ganglionlarının değerlendirilmesi, boyutları çok küçük olsa bile bu yöntemle mümkün olabilmektedir. Ultrasonografi rehberliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ve aspirasyon sıvısında Tg ölçümü, ipatolojik görünümü lenf ganglionunun veya boyun kitlesinin değerlendirmesinde yol göstericidir.

İyi Diferansiyel Tiroid Kanseri Takip – TEMD Önerisi

- Düşük riskli olan ve bu yüzden cerrahi sonrası RAI verilmeyen hastalarda ilk yıl TSH düzeyi 0,1–0,5 mIU/L arasında tutulmalıdır.
- Cerrahi + RAI tedavi alanlarda ilk yıl için TSH düzeyi $<0.1 \text{ mIU/L}$ tutulmalıdır.
- Rezidüel hastalık ya da nüksü değerlendirmede, RAI tedavisi sonrası 3. ayda TSH, Tg, anti-Tg ölçümleri, 3.–6. aylarda deneyimli ellerde yapılan servikal USG, 9–12. aylar arasında I^{131} TVT yapılmalıdır.
- Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında ilk TVT rekombinant TSH uyarısı ile veya endojen hipotiroidi oluşturularak yapılabilir.
- TVT sırasında uyarılmış Tg, anti-TG ölçümleri yapılmalıdır. Anti-Tg antikoru negatif olan hastalarda uyarılmış Tg düzeyinin $<1 \text{ ng/mL}$ bulunması tam ablasyona işaret eder. Tg düzeylerinin $>2 \text{ ng/mL}$ bulunması daha ileri incelemeleri gerekli kılar.
- Uyarılmış Tg seviyesi 1–2 ng/mL arasında bulunan ve TVT de tutulum olmayan hastalar, uyarılmış Tg seviyesi >2 fakat $<10 \text{ ng/mL}$ bulunan ve TVT de tutulum olmayan hastalar başka odak yoksa ve boyun ultrasonografisinde kuşkulu bulgu yoksa, Tg düzeyleri ile takip edilmelidir. Bu hastalarda TSH baskılı iken ya da uyarılmış Tg düzeylerinde bazale göre artış olması aktif hastalık işaretidir. Bu durumda daha ileri değerlendirmeler ve tedavi (cerrahi ya da cerrahi+ radyoaktif iyot) gerekir.
- Yüksek dozda radyoaktif iyot sonrasında da tutulum olmayan, fakat rezidüel hastalık ya da nüks mevcut hastaların, bundan sonra radyoaktif iyot tedavisinden yararlanmayacağı bilinmelidir.
- Uyarılmış Tg düzeyi $>10 \text{ ng/mL}$ bulunan, TVT de tutulum olmayan, diğer görüntüleme yöntemleri (PET/BT) düzeyleri ile de odak tespit edilemeyen hastalarda, tedavide (100 mCi) radyoaktif iyot uygulanması ve bu dozun ardından yapılacak TVT ile patolojik tutulumun araştırılması önerilir.

TEMD Önerisi

- Uyarılmış Tg düzeyi >10 ng/mL bulunan ve TVT de tutulum olmayan hastalarda, PET-BT lezyon lokalizasyonunu değerlendirmede kullanılabilir.
- Düşük riskli ve remisyonunda olan grupta TSH 0,5–1,0 mIU/L arasında tutulabilir.
- I¹³¹ TVT, uyarılmış Tg ve boyun USG bulgularına göre remisyonunda olduğu tespit edilen, fakat başlangıçtaki değerlendirmeye göre yüksek riskli olduğu bilinen hastalarda TSH 3–5 yıl süre ile <0,1 tutulmalıdır. Ardından remisyonunda kalan hastalarda 0,1–0,5 mIU/L arasında tutulmalıdır.
- Metastatik hastalığı olanlarda TSH < 0.1 mIU/L tutulmalıdır.
- Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında TVT, boyun USG ve uyarılmış Tg sonuçlarına göre remisyonunda olduğu belirlenen hastalarda, rutin takip sırasında, TSH baskılı iken bakılan Tg düzeylerinde ya da takip boyun ultrasonografilerinde yeni bir bulgu belirmedikçe, I¹³¹ TVT tekrarı gerekli değildir.

13.1.5. Tekrarlayan ve Metastatik Hastalığı Olanlar

Boyun bölgesindeki nüksün tedavisinde cerrahi ve I¹³¹ RAI tedavi seçenekleri kullanılabilir. Cerrahi eksizyonun mümkün olmadığı hastalarda, tümör dokusunda RAI "uptake" i düşüğe- özellikle 45 yaş üzerinde- eksternal radyoterapi uygulanabilir.

Akciğer metastazları varlığında, I¹³¹ "uptake"i olduğu sürece RAI vermek önerilmektedir. Seçilecek dozlar 200 mCi ya da "dozimetri" ye göre hesaplanan daha yüksek ve güvenli dozlar olabilir. İyot "uptake"i devam ettiği sürece, yeni dozların ilk 2 yıl için 6 aydan önce verilmesi önerilmektedir. Ardından daha seyrek (bir yıl) aralıklarla verilebilir. Yüksek doz sonrası TVT, takip sırasında Tg ölçümleri, makrometastazı olanlarda diğer görüntüleme yöntemleri ile metastaz boyutlarının takibi, tedaviye cevabı belirlemede ve RAI tedavisinin devamına karar vermede önemlidirler. Bu hastalarda tanı amaçlı I¹³¹ TVT nin anlamı yoktur. Çünkü tedavi endikasyonunda değişiklik oluşturmayacaktır. I¹³¹ tedavisinin toplam üst doz sınırı yoktur. Radyoaktif iyot tutulumu olduğu ve yarar tespit edildiği sürece uygulanabilir. Bazı hastalarda >1000 mCi RAI vermek gerekebilmektedir. Fakat 600 mCi sonrasında lösemi ve sekonder kanserlerin sıklığında artış olduğu bilinmelidir. Tükürük bezi hasarı ya da nazolakrimal kanal obstrüksiyonu, tekrarlayan RAI dozlarından sonra daha siktir. Tekrarlayan dozların hipospermiye yol açabileceği dikkate alınarak, tekrarlayan tedavi öncesi erkek hastalarda sperm kadınlarda ovum örneği saklanması önerilebilir. Kadınlarda tekrarlayan dozlarda menopozun daha erken başladığı bildirilmektedir.

RAI tedavisi sonrası gebelik 6 ay–1 yıl sonra planlanmalıdır.

Diffüz akciğer metastazları varlığında, kısa sürelerle tekrarlayan RAI tedavisi verilen hastalarda radyasyon fibrozisi gelişebilir.

Kemik metastazlarının tedavisinde I¹³¹, ya da palyatif amaçla ve ağrı kontrolü için eksternal radyoterapi uygulanabilir. Kemik metastazlarında eğer lezyon cerrahi eksizyon için uygun ve izole ise cerrahi, bifosfonat enjeksiyonları, embolizasyon ya da sement enjeksiyonu da seçilebilir.

Beyin metastazları seyrekdir. Uygun olduğunda cerrahi eksizyon, cerrahi olarak çıkarılmayan ve RAI tutmayanlarda eksternal radyoterapi seçilebilir. Bası semptomları oluşturması mümkün kemik ya da beyin metastazlarında RAI ya da eksternal radyoterapi sırasında glukokortikoid uygulanması önerilir.

I¹³¹ tutmayan tümörler, sıklıkla yüksek Tg düzeyleri olan, diagnostik ya da terapötik amaçlı TVT'ları negatif bulunan fakat PET/BT de tutulum tespit edilen hastalardır. rTSH uyarısı

altında yapılan PET/BT ile yöntemin duyarlılığı artırılabilir. Tümör farklılaşmasının kaybolduğu vakalarda, iyot "uptake"inin kaybolmasına ek olarak, Tg sentezi de azalabilir. Bu durumda kitle boyutları küçülmeden Tg seviyeleri düşer. Bu durum takip ve tedavide yanılgılara yol açabilir.

Cerrahi ile kontrol edilemeyen progressif hastalığı olanlarda, I¹³¹ tutulumu negatif ise, doksorubisin ya da doksorubisin + sisplatin kombinasyonları (cevap oranı %10–20) uygulanabilir. Günümüzde tirozin kinaz inhibitörlerini, angiogenez inhibitörlerini, immünmodülatör ilaçlar, apoptoz tetikleyicileri kullanan deneysel çalışmalar ve gen tedavisi çalışmaları devam etmektedir.

Metastatik Hastalığı Olanlarda – TEMD Önerisi

- Persistant ya da metastatik hastalıkta, multidisipliner yaklaşım gerekir.
- Radyoaktif iyot tutan lezyonları, Tg ölçümlerine göre ve radyolojik olarak fayda gösterildiği takdirde tekrarlayan radyoaktif iyot dozlarıyla tedavi etmek gerekir.
- Soliter, cerrahi olarak çıkarılabilecek metastatik lezyonlarda cerrahi yaklaşım, çıkarılmayan lezyonlarda adjuvan olarak eksternal radyoterapi önerilir.
- Progresyon gösteren, radyoaktif iyot ya da eksternal radyoterapiden yararlanmayan tümörlerde, kemoterapi ya da klinik çalışmaları devam eden yeni ilaçlar kullanılabilir.

Kaynaklar

1. DeLellis R. Tumours of the thyroid and parathyroid. Tumors, Pathology and Genetics of Endocrine Organs; WHO Blue Books Lyon IARC Press; 2004.
2. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Eng J Med 1998;338:297.
3. Shaha AR. TNM classification of thyroid carcinoma. Worl J Surg 2007;31:879.
4. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, the European Thyroid Cancer Task Force. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154:787.
5. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167.
6. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery 2008;144:980.

13.2. Medüller Tiroid Kanseri

Tiroidin kalsitonin salgılayan (parafoliküler) C hücrelerinden kaynaklanan medüller tiroid kanseri, tüm tiroid kanserlerinin %4'ünü oluşturur. Hastaların %20–25'inde medüller tiroid kanseri, otozomal dominant geçişli bir tabloya işaret etmektedir (MEN sendromları). Genetik geçişli tablodan sorumlu olan, RET protoonkogeninde “germ-line” aktive edici mutasyonlardır.

Medüller tiroid kanserinde prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler: tanı sırasında ileri yaş, tanı sırasında büyük primer tümör kitlesi, çok yüksek kalsitonin düzeyleri, tanı sırasında lenf ganglionu metastazı ve uzak metastaz varlığıdır. “TNM sınıflamasına göre tümör evrelemesi aşağıda gösterilmiştir (1).

13.2.1. TNM sınıflaması (American Joint Committee on Cancer 2002)

Primer Tümör (T)

T0	primer tümör bulgusu yok.
T1	tümör <2 cm (tiroide sınırlı)
T1a	tümör <1 cm
T1b	tümör >1 cm <2 cm
T2	>2 cm ≤4 cm (tiroide sınırlı)
T3	>4 cm (tiroide sınırlı) /minimal tiroid dışı yayılım
T4a	tümör herhangi bir çapta fakat tiroid kapsülü dışına, cilt altı yumuşak dokuyu, larinksitrakeayı, özofagusu veya nervus recurrens'i infiltre edecek şekilde uzanmış
T4b	tümörün prevertebral fasyayı, karotis arterlerini, mediastinal damarları içine alacak şekilde invazyonu

Bölgesel Lenf Ganglionları (N)

Nx	bilinmiyor
N0	bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	bölgesel lenf ganglionu metastazı
N1a	“seviye VI” a metastaz
N1b	unilateral, bilateral, kontralateral servikal/superior mediastinal metastaz

Uzak Metastaz (M)

Mx	bilinmiyor
M0	uzak metastaz yok
M1	uzak metastaz

Medüller Tiroid kanserinde Evreleme		10 yıllık sağkalım oranları
Evre I	T1N0M0	%100
Evre II	T2N0M0	%93
Evre III	T3N0M0	%71
	T1N1aM0	
	T2N1aM0	
	T3N1aM0	
Evre IV		%21
Evre IVa	T4aN0M0	
	T4aN1aM0	
	T1N1bM0	
	T2N1bM0	
	T3N1bM0	
	T4aN1bM0	
Evre IVb	T4b, herhangi bir N, M0	
Evre IVc	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1	

13.2.3. Ailevi Medüller Tiroid Kanseri

MEN 2A (% 80)	MEN 2B (% 20)
Medüller tiroid Ca (%90)	Medüller tiroid Ca (%100)
Feokromositoma (%50)	Feokromositoma (%50)
Primer hiperparatiroidi (% 10–20)	Mukozal ganglionöroma (%50)
Varyant Formlar	Marfanoid habitus (≈%100)
1. MEN 2A+ Hirschsprung hastalığı	
2. MEN 2A + kütanöz liken amiloidoz	
3. Familial medüller tiroid kanseri (izole)	

MEN 2B'de gözlenen medüller tiroid kanseri en agresif seyirli formdur. Bu sendromda yaşamın ilk yılında bile metastaz tanımlanmıştır. Ailevi sendromlardan en iyi seyirli olan, izole familial medüller tiroid kanseridir.

Medüller tiroid kanseri %65–75 oranında sporadiktir. Sporadik medüller tiroid kanseri, RET protoonkogeninde “germ-line” mutasyonlarla, C hücre hiperplazisi ile, ailede medüller tiroid kanseri öyküsü ile birlikte değildir. Bu vakalarda somatik RET protoonkogen mutasyonları hastaların %40–50 sinde tanımlanmıştır. Fakat sporadik olduğu düşünülen vakaların %6–7 sinin herediter hastalığa işaret eden “germ-line” RET mutasyonu taşıdığı bilinmelidir.

MEN 2A ve 2B klinik tanısıyla izlenen hastaların %95'inde, izole ailevi medüller tiroid kanseri tanısıyla izlenen hastaların %88'inde “germ-line” RET mutasyonu tespit edilebilmektedir.

RET onkogen polimorfizmlerinin maligniteye yol açtığına dair veri yoktur.

RET PROTOONKOGENİNDE “GERM-LINE” MUTASYONLAR ve FENOTİP İLİŞKİSİ (2)

Ailevi Sendromlar	Ekzon	Mutasyon
Ailevi modüller tiroid kanseri	5-	G321R
	8-	G533C, R600Q, K603E, Y606C
	10-	C609R/G/S/Y
		C611R/G/F/S/W/Y
		C618R/GF/S/Y
		C620R/G/F/SW/Y
		C630R/F/S/Y
	11-	C634R/GF/S/W/Y
		S649L, K666E, E768D, Q781R
	13-	L790F, Y791F, N777S
	14-	V804L/M
	15-	S891A
	16-	R912P
MEN 2A	10-	C609R/G/S/Y
		C611R/G/F/S/W/Y
		C618R/G/F/S/Y
		C620R/G/F/S/Y
		C620R/G/F/S/W/Y
	C630R/F/S/Y	
	11-	C634R/G/F/S/W/Y
		K666E, E768D
	13-	L790F, Y791F
	14-	V804L/M
	15-	S891A
MEN 2A+Hirschprung hastalığı	10-	C609R/G/S/Y
		C611R/G/F/S/W/Y
		C618R/G/F/S/Y
		C620R/G/F/S/W/Y
MEN 2A+liken amiloidoz	11-	C634R/G/F/S/W/Y
MEN 2B	15-	A883F
	16-	M918T

Agresif seyir açısından çok yüksek riskli mutasyonlar, MEN 2B ile birlikte olan kodon 883 ve 918 mutasyonlarıdır. Bunun dışında V804M+E805K (ekzon 14), V804M+Y806C (ekzon 14) ve V804M+ S904C (ekzon14 ve 15) mutasyonları da en yüksek riske sahip mutasyonlar olarak bildirilmektedir. Bu mutasyonları taşıyan bireylerin, yaşamın ilk yıllarında profilaktik total tiroidektomi ile tedavi edilmesi önerilmektedir. Yaş 6 aydan büyük olanlarda, klinik ya da radyolojik olarak lenf ganglionu metastazı yoksa, tiroid nodülleri <5 mm ise ve kalsitonin düzeyi <40 pg/mL ise santral lenf ganglion disseksiyonu önerilmemektedir. Çok yüksek riskli grupta 1 yaşın üzerinde tiroidektomi uygulananlarda profilaktik santral (seviye 6) lenf ganglionu disseksiyonu önerilmektedir.

Yüksek riskli grupta (kodon 611, 618, 620, 634, 891) total tiroidektominin 5 yaş dolayında yapılması önerilmektedir. Santral (seviye 6) boyun disseksiyonu bu aşamada , tiroid USGde nodül boyutları < 5 mm olan, kalsitonin seviyesi <40 ng/mL bulunan ve kuşkulu lenf ganglionu olmayan vakalarda yapılmayabilir.

Orta riskli gruplar, kodon 768, 790, 791 ve 804 mutasyonlarını taşıyanlardır. Bu gruplarda profilaktik total tiroidektomi + santral lenf ganglion disseksiyonu, yıllık bazal (ya da uyarılmış kalsitonin) ve servikal USG takipleri ile daha ileri yaşlara bırakılabilir. Fakat 12 yaşından önce profilaktik tiroidektomi yapılmalıdır.

Kodon 609, 611, 618, 620, 630, 634, 790, 804, 883, 891, 918 ya da 920 de mutasyon taşıyanlar feokromositoma için periyodik olarak takip edilmelidirler. Yıllık üriner (ya da plazmada serbest) metanefrin, normetanefrin ölçümleri ve gerekli vakalarda sürrenal görüntülemesi yeterlidir. Bu araştırmaların MEN 2B, kodon 630 ve 634 mutasyonu taşıyıcılarında 8 yaşından, MEN 2A mutasyonu taşıyıcılarında 20 yaşından itibaren yapılabileceği bildirilmektedir. "Germ-line" mutasyonu olduğu bilinen vakalar, planlanan operasyondan önce mutlaka feokromositoma varlığı açısından araştırılmalıdır. Primer hiperparatiroidi açısından yıllık kalsiyum, albumin ve parathormon ölçümleri yapılabilir.

Medüller tiroid kanseri olduğu ince iğne aspirasyon biyopsisi ile kanıtlanmış palpabl tiroid nodülü olanlarda ya da tümör boyutu >1 cm olanlarda ipsilateral lenf ganglion metastazı oranı %80, kontralateral lenf ganglionu metastazı oranı %40'tır. Hastalar preoperatif değerlendirmeye göre aşağıdaki gibi gruplandırılabilirler. Buna göre uygulanacak cerrahi girişim önerileri aşağıda bildirilmiştir.

- 1) Servikal USG de lenf ganglionu metastazı bulgusu olmayan ve kalsitonin seviyesi <400 pg/mL bulunan hastalarda total tiroidektomi + profilaktik santral (seviye 6) boyun disseksiyonu yapılmalıdır.
- 2) Kalsitonin seviyesi > 400 pg/mL bulunan ya da servikal lenf ganglionlarında klinik/radyolojik metastaz tespit edilen hastalarda operasyon öncesi, boyun BT, toraks BT ve karaciğeri metastaz açısından inceleyen üst abdomen BT/MR incelemesi ve şüphe halinde kemik sintigrafisi ya da iskelet sistemine yönelik MR önerilmektedir. Metastaz tespit edilmeyen ya da klinik olarak minimal boyun dışı yayılımı olan vakalarda, tiroidektomi + santral lenf ganglionu disseksiyonu, lateral kompartmanlarda lenf ganglionu metastazı varsa bu bölgelere yönelik lenf ganglionu disseksiyonu önerilmektedir. Yaygın boyun dışı yayılımı olanlarda palyatif amaçlı, hava yolu açıklığını sağlamaya ve bası bulgularını gidermeye yönelik cerrahi girişim seçilebilir.

Postoperatif dönemde kalsitonin ya da CEA ölçümleri 2-3. aydan itibaren yapılmalıdır. Postoperatif dönemde kalsitonin düzeylerinin <5 pg/mL olacak şekilde devam etmesi, vakaların %25'inde ulaşılabilen bir durum olarak bildirilmektedir. Bu hastalarda başlangıçta 6 ay, ardından yıllık kalsitonin takibi önerilmektedir.

Postoperatif dönemde persistan şekilde kalsitonin ve CEA seviyeleri yüksek kalan hastalar, kalsitonin seviyesi <150 pg/mL ise, servikal USG ve gerekirse reoperasyon planlanarak izlenebilirler. Kalsitonin seviyesi daha yüksek olan hastalar, servikal USGye ek olarak, toraks BT, abdomen MR (karaciğer metastazlarını değerlendirmeye yönelik), kemik sintigrafisi, dorsolomber vertebra-pelvik MR ile metastatik yayılım açısından araştırılmalıdır. Kalsitonin düzeyi >5000 pg/mL bulunması, boyun dışında metastatik hastalığa işaret eder.

13.2.4. Uzak Metastazların Varlığında Tedavi

Radyoterapi, inoperabl boyun/mediasten kitlesi ya da kemik metastazı olanlarda pal-
yasyon amaçlı uygulanabilir. Litik kemik metastazlarında i.v. bifosfonatların kullanılabilir.
Günümüzde RET protoonkogen ürününü hedef alan tirozin kinaz inhibitörleri metastatik
medüller tiroid kanserinin takip ve tedavisinde umut vadetmektedir.

Medüller Tiroid Kanseri Tedavisi – TEMD Önerisi

- Preoperatif tiroid nodülü değerlendirmesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile medüller tiroid kanseri tespit edilen hastalar, operasyon öncesi deneyimli ellerde yapılan tiroid USG ile servikal lenf ganglion metastazı açısından değerlendirilmelidirler.
- Bu hastalarda preoperatif değerlendirme, 1) kalsitonin ve CEA ölçümlerini, 2) feokromositoma ve hiperparatiroidi açısından klinik ve laboratuvar incelemeyi (sporadik görünen vakaların %6–7 oranında genetik geçişli medüller tiroid kanseri sendromlarının indeks vakası olabileceğini dikkate alarak) içermelidir.
- Ailede medüller tiroid kanseri öyküsü olmasa da her vakada RET protoonkogeni “germ-line” mutasyonlar açısından incelenmelidir.
- “Germ-line” mutasyonun tespit edilmesi durumunda, indeks vakanın tüm birinci derece akrabalarında, genetik danışma ve RET mutasyon analizi gerçekleştirilmelidir. Bu durumda asemptomatik aile bireylerinde tespit edilen mutasyonun risk derecesine (tercihan profilaktik tiroidektomi yaş sınırından önce gerçekleştirilen mutasyon analizine) göre profilaktik tiroidektomi (ve profilaktik santral lenf ganglion disseksiyonu) planlanmalıdır. Mutasyon analiz için TEMD ile bağlantı kurulabilir (www.temd.org.tr).
- TEMD erişkin yaşta asemptomatik olup RET protoonkogen analizine göre profilaktik tiroidektomi yapılması planlanan hastalarda profilaktik santral lenf ganglionu disseksiyonunun da yapılmasını önermektedir.
- Çocukluk çağında uygulanan profilaktik tiroidektomide, (1 yaş üzerinde çok yüksek riskli hastalar dışında), kalsitonin seviyesi < 40 pg/mL ise, radyolojik olarak lenf ganglion metastazı bulgusu yoksa ve tiroid nodüllerinin boyutu < 5 mm ise profilaktik santral disseksiyon önerilmez.
- Feokromositoma ve hiperparatiroidiye eşlik eden mutasyonları taşıyan hastalarda yıllık feokromositoma ve hiperparatiroidi taramaları yapılmalıdır.
- Preoperatif serum kalsitonin seviyesi > 400 pg/mL bulunanlarda metastatik hastalığı değerlendirmeye yönelik, servikal ve toraks BT, karaciğere yönelik BT/MR, kemik sintigrafisi ve elde edilecek verilere göre metastazı kanıtlamak için ileri incelemeler yapılmalıdır.
- PET/BT'nin medüller tiroid kanserinde evrelemede yeri tam olarak kanıtlanamamıştır.
- Medüller tiroid kanseri için kür sağlayıcı tek yaklaşım cerrahi tam rezeksiyondur. Bu nedenle planlanan servikal girişim öncesi, boyun dışı tümör yükünün tespiti, boyun cerrahisinin sınırlarını belirlemek açısından önemlidir. Uzak metastaz nedeniyle, servikal girişimin kür sağlamanın mümkün olmadığı vakalarda, daha sınırlı cerrahi girişimler seçilebilir.
- Boyunda, tam eksizyonun mümkün olmadığı yaygın invazyon tespit edilmeyen, klinik ya da radyolojik olarak servikal lenf ganglionu metastazı ve uzak metastaz olmayan hastalarda, total tiroidektomi + profilaktik santral (seviye 6) lenf ganglion disseksiyonu yapılmalıdır. Lateral boyun disseksiyonu, preoperatif değerlendirmede metastaz tespit edilen hastalarda uygulanır.

Medüller Tiroid Kanseri Tedavisi – TEMD Önerisi

- Santral ve lateral boyun bölgelerinde lenf ganglion metastazı tespit edilen hastalarda tedavi amaçlı santral + lateral boyun disseksiyonu uygulanması gerekir.
- Postoperatif kalsitonin ve CEA ölçümü 2–3. aylarda yapılmalıdır. Kalsitonin seviyesi <150 ng/mL bulunanlarda takip boyun ultrasonografisi ile yapılabilir. Fakat bu hastalarda prospektif değerlendirmeye temel oluşturacak, boyun ve toraks BT, karaciğere yönelik BT/MR, kemik sintigrafisi, gerekiyorsa pelvis ve vertebralara yönelik MR incelemeleri de yapılmalıdır.
- Postoperatif kalsitonin seviyesi <150 pg/mL bulunan hastalarda uzak metastaz bulgusu yoksa, daha önce profaktik disseksiyon yapılmamış vakalarda santral disseksiyon ya da boyunda biyopsi pozitif bölgelere yönelik kompartman disseksiyonu önerilir.
- Cerrahi ya da medikal tedaviye cevapsız hastalarda ve boyunda cerrahi olarak total çıkarılması mümkün olmayan kitlesi mevcut hastalarda, servikal radyoterapi düşünülebilir.
- Kemik metastazları mevcut hastalarda, palyatif radyoterapi, litik metastaz ve hiperkalsemi varlığında, intravenöz bifosfonat tedavisi uygulanabilir.
- Cerrahi olarak çıkarılabilir uzak metastazı olanlarda cerrahi uygulanmalıdır.
- Karaciğer metastazlarında embolizasyon gibi işlemler düşünülebilir. Bu yaklaşımlara rağmen progressif hastalığı olanlarda kinaz inhibitörleri içeren tedaviler uygulanabilir.
- Postoperatif dönemde kalsitonin seviyesi tespit edilemeyecek kadar düşük (<5 ng/mL) olan hastalarda, başlangıç için 6–12 ayda bir, ardından yıllık kalsitonin ölçümleri yapılmalıdır. Kalsitonin ya da CEA seviyelerinin bazale göre >%20 artış göstermesi durumunda, boyun USG, kalsitonin seviyesinin >150 pg/mL'ye ulaşması durumunda diğer incelemeler yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565.
2. Jimenez C, Hu MI-N, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:481.
3. Sherman SI. Advances in chemotherapy of differentiated epithelial and medullary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1493.

13.3. Az Diferansiye Tiroid Karsinomu

13.3.1. Tanım

Az diferansiye tiroid karsinomu, diferansiye tiroid karsinomu ve anaplastik tiroid karsinomu arasında bir prognoza sahiptir.

Evreleme için yukarıda belirtilen TNM sınıflaması kullanılır.

13.3.2. Tedavi

Primer tedavi cerrahidir. Preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisinin az diferansiye tiroid karsinomuna işaret etmesi durumunda, tümörün agresif davranışı dolayısı ile diferansiye tiroid kanserinden farklı olarak daha geniş cerrahi rezeksiyon (rutin santral disseksiyon, metastaz varsa lateral disseksiyon) seçilebilir (kanıt yok).

Bu tümörler RAI "uptake"i yapabilirler. Bu nedenle postoperative dönemde her hastaya RAI verilmelidir. Bu tümörlerde, cerrahi sonrasında RAI tutulumu olduğu sürece, tekrarlama ve metastatik hastalığın tedavisinde RAI önerilir.

Bu tümörlerin RAI tutmadığına karar vermeden önce iyot kontaminasyonu ekarte edilmelidir. Gerekirse idrar iyot atımı ölçülerek iyot kontaminasyonu araştırılır. Spot idrarda iyot atılımı >300 mg/g/kreatinin olanlarda iyot kontaminasyonu düşünülür.

Radyoaktif iyot tutulumu olmayan hastalarda, tümör evresi >T3 olanlarda ya da lenf ganglion metastazı varlığında, boyuna yönelik radyoterapi önerilir. Radyoaktif iyot tutmayan uzak metastazların varlığında yaklaşım, diferansiye tiroid kanserlerinde olduğu gibi, çıkarılabilecek soliter metastazlar için cerrahi, lokalize radyoterapi, yaygın hastalık varlığında sistemik kemoterapi şeklindedir.

Az Diferansiye Tiroid Karsinomu – TEMD Önerisi

- İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile az diferansiye tiroid karsinomu tanısı konulan vakalarda, cerrahi öncesi, primer tümörün boyutları ve lenf ganglionu tutulumu, deneyimli ellerde yapılan boyun USG ile değerlendirilmelidir. Preoperatif nervus rekürrens tutulumu açısından değerlendirme yapılmalıdır.
- Az differansiye tiroid karsinomunun primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi yaklaşım, total tiroidektomi + profliktik santral diseksiyon, lenf ganglionu tutulumu olan vakalarda, tedavi amaçlı lateral disseksiyon şeklindedir.
- Tiroid cerrahisi sonrasında az differansiye tiroid karsinomu tanısı konulan vakalarda, makroskopik olarak total tümör rezeksiyonunu takiben, her hastaya RAI verilmelidir.
- Nüks /rezidü /metastaz varlığında RAI tutulumu gösteren az diferansiye tümörlerde, tutulum olduğu sürece tekrar RAI tedavisi uygulanır.
- Radyoaktif iyot tutmayan ve primer tümör evresinin > T3 olduğu tümörlerde, lenf ganglionu metastazı varlığında, komplet eksizyonu mümkün olmayan tümörlerde, cerrahi rezeksiyon sonrasında boyuna yönelik radyoterapi önerilir.
- Progresyon gösteren, radyoaktif iyot ya da eksternal radyoterapiden yararlanmayan tümörlerde, kemoterapi ya da klinik çalışmaları devam eden kinaz inhibitörlerinin kullanımı önerilir.
- Levotiroksin supresyonu yüksek riskli farklılaşmış tiroid karsinomu hastalarındaki gibidir.
- PET-BT, radyoaktif iyot tutmayan tümörlerde, hastalık yayılımını değerlendirmede kullanılmalıdır.

13.4. Anaplastik Tiroid Karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu, en saldırgan seyre sahip tümörlerden birisidir. Seyrek rastlanmakla birlikte, tiroid kanserine bağlı ölümlerin yarısından sorumlu olduğu bildirilmektedir. Klinik başvuru sıklıkla tiroid lojunda hızlı büyüyen kitle ileidir.

Tedavide hava yolu açıklığını sağlamaya yönelik palyatif cerrahi girişim ağırlık kazanır. Bununla birlikte son yıllarda erken tanı konmuş ve küratif cerrahi rezeksiyonun mümkün olabildiği vakalarda, daha geniş cerrahi rezeksiyonun sağkalıma katkı sağladığı bildirilmektedir.

Operasyon öncesi radyoterapi + kemoterapi ile tümör kitlesinin küçültülmesi, ardından geniş rezeksiyon ya da bası semptomlarını gidermeye yönelik sınırlı cerrahi sonrasında radyoterapi + kemoterapi tekrarı önerilmektedir. Yeni kemoterapötik ajanların (paclitaxel yada anjiojenez inhibitörleri gibi) olumlu etkileri sınırlı sayıda vakada bildirilmektedir.

Yukarıda belirtilen tedavi yaklaşımlarına rağmen, prognoz kötüdür. Tanı sonrasında medikal sağ kalım oranı 4–12 ay olarak bildirilmektedir.

Anaplastik Tiroid Karsinomu – TEMD Önerisi

- Anaplastik tiroid karsinomunun tedavisinde multidisipliner yaklaşım gereklidir. Tanı sırasında yaygın lokal hastalığı olanlarda ya da uzak metastazı mevcut olanlarda, hava yolu açıklığını sağlamaya, bası semptomlarını gidermeye yönelik palyatif cerrahi girişimler tercih edilmelidir.
- Tam rezeksiyonun morbidite yaratmayacağı düşünülen vakalarda, daha geniş cerrahi girişim tercih edilir.
- Profektik trakeostomi tercih edilmez. Hava yolu obstrüksiyonu varlığında uygulanmalıdır.
- Anaplastik tiroid karsinomunun radyasyona dirençli olduğunun bildirilmesine rağmen, cerrahi girişim, öncesinde ve sonrasında boyuna yönelik radyoterapi uygulanabilir.
- Yaygın hastalığı olanlarda, sistemik kemoterapi denenebilir. Sistemik kemoterapi radyoterapi ile preoperatif ve postoperatif dönemde kombine edilebilir.

Kaynaklar

1. Sanders AM, LiVolsi VA, Briery J, Shin J, Randolph GW. An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2007;31:934.
2. Chandrakanth A, Saha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13:453.
3. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control* 2006;13:119.

13.5. Tiroid Lenfoması

Primer Tiroid lenfoması (PTL), sadece tiroidi ya da tiroid ve bölgesel lenf ganglionlarını tutan lenfomadır. Seyrek rastlanır. Tüm tiroid malignitelerinin %5'ini; non-Hodgkin ektranodal lenfomaların %3'ünü oluşturur. Seyrek rastlanmasına rağmen, tedavinin diğer tiroid karsinomlarından çok farklı olması nedeniyle doğru tanı konulması önemlidir. Tedavi yaklaşımı kemoterapi protokollerine dayanır. Bu nedenle geniş cerrahi girişimler –doğru tanı konulduğunda– gerekli değildir.

Genellikle kronik tiroidit zemininde gelişir. Kadınlarda ve 60 yaşından sonra daha sık rastlanır. Klinik başvuru sıklıkla hızlı büyüyen boyun kitlesi ile olur. Otoimmün tiroidit varlığı, primer tiroid lenfoması için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Primer tiroid lenfoması, sıklıkla B hücreli lenfomadır. “Mucosa-associated lymphoid tissue” MALT kapsamında yer alır.

Tanı, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ya da açık (cerrahi) biyopsi ile konur. Tiroid otoantikoları %60–80 oranında pozitifdir. Histopatolojik/sitolojik tanı sonrasında FDG-PET ile evreleme yapılması önerilir.

Non-hodgkin lenfoma tedavisinde, sadece boyuna lokalize hastalık varlığında (evre 1E), cerrahi, radyoterapi ya da cerrahi+ radyoterapi, daha yaygın hastalık varlığında sistemik kemoterapi protokolleri uygulanır.

Tiroid Lenfoması – TEMD Önerisi

- Altmış yaşından sonra ve bilinen otoimmün tiroid hastalığı olanlarda hızla büyüyen boyun kitlesi varlığında primer tiroid lenfoması düşünülmelidir.
- Tanı tiroid biyopsisi (iğne biyopsisi ya da açık biyopsi) ile konulur.
- Tanı sonrası FDG-PET ile evreleme gereklidir.
- Boyuna lokalize hastalık varlığında cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanır.
- Daha ileri evrelerde, hematoloji/onkoloji bölümleri ile işbirliği yapılarak sistemik kemoterapi uygulanır.

Kaynak

1. Sakorafas GH, Kokoris P, Farley DR. Primary thyroid lymphoma. Diagnostic and therapeutic dilemma. Surg Oncol 2010;19:e124.

14. ÖTİROİD HASTA SENDROMU

Tanım: Tiroid dışı hastalıklarda tiroid hastalığı olmaksızın oluşan tiroid hormon değişiklikleridir.

14.1. Klinik

Ciddi sistemik sorunlar nedeniyle hastanede yatarak takip edilen hastalarda sık görülen bir durumdur. Ötiroid hasta sendromuna yol açabilen tiroid dışı akut ve kronik sistemik hastalıklara şu durumlar örnektir: Ateşli hastalıklar, travmalar (özellikle cerrahi travma), beslenme bozuklukları (açlık, karbohidrattan fakir beslenme, anoreksia nervoza), anestezi uygulanması, yüksek doz kortikosteroid verilmesi, yoğun bakım koşullarında takip gerektiren patolojiler, ağır stres, psikiyatrik hastalıklar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, ketoasidoza yol açmış diabetes mellitus, miyokard infaktüsü, akut solunum yetersizliği.

14.2. Tanı

Tanı laboratuvar bulgularına dayanır. Sendroma özgü laboratuvar bulguları: düşük total (ve serbest) T3, normal ya da düşük total T4, artmış "reverse" T3 konsantrasyonları ile karakterizedir. TSH konsantrasyonu sıklıkla normal aralıklar içinde bulunur. Ötiroid hasta sendromuna neden olan patoloji öncesinde hipotiroidi ya da hipertiroidi varlığı tanıyı zorlaştırabilir.

Serum total T3 ve T4 düzeylerinin birlikte düşük olması kötü prognoz göstergesidir. Ötiroid hasta sendromunda serbest T4 düzeyleri sıklıkla normal sınırlardadır. Fakat alta yatan patolojiye bağlı olarak düşük ya da hafifçe yüksek bulunabilir. Özellikle akut psikiyatrik tablolarda geçici bir süre için total T4 düzeyleri yüksek bulunabilir. Bir grup hastada TSH düzeyleri düşük bulunabilir. Alta yatan hastalığın iyileşme döneminde TSH düzeyleri geçici olarak > 20 mIU/L e varabilecek şekilde yükselebilir.

Ötiroid hasta sendromu gelişmesi beklenen bir hastada T3 düzeylerinin yüksek bulunması hipertiroidi düşündürmelidir.

Santral hipotiroidiye yol açabilecek hipotalamo-hipofizer sistem hastalığı olanlarda ayrıncı tanıda klinik bulgular ve laboratuvar bulguları göz önüne alınmalıdır.

14.3. Tedavi

Tiroid hormonu replasmanının etkili olduğuna dair yeterli veri yoktur. Tiroid hormon replasmanı önerilmemektedir.

Ötiroid Hasta Sendromunda Tanı ve Tedavi – TEMD Önerisi

- Tanıda total ve serbest T3 düzeylerinin düşük olması esastır.
- Tiroid hormon replasmanı önerilmemektedir. TSH konsantrasyonu sıklıkla normal aralıklar içinde bulunur. Küçük bir grup hastada TSH ve T4 düşük bulunabilir.
- Alta yatan hastalığın düzelmesinden sonra tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir.
- Ayrıncı tanıda santral hipotiroidi düşünülmemelidir.

Kaynaklar

1. Warner MHI, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. J Endocrinol 2010;205:1.
2. Bello G, Ceacichsciu I, Silva S, Antonelli M. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. Minerva Anestesiol 2010;76:919.
3. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 2007;36:657.
4. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? J Clin Endocrinol Metab 1997;82:329.

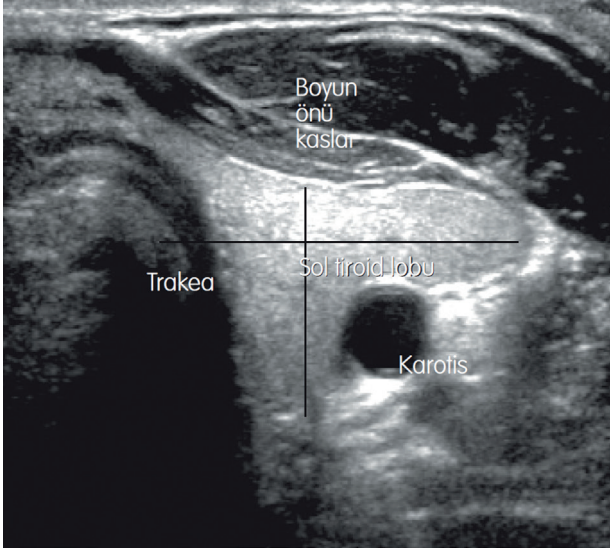
15. TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

Tiroid ultrasonografisi (TUSG), tiroid hastalılarının tanı ve tedavisinde sık olarak kullanılan, ve giderek muayenenin ayrılmaz bir parçası haline gelen bir görüntüleme yöntemidir. Endokrinoloji eğitiminin, TUSG ve USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisini kapsamı tavsiye edilir.

TUSG uygulanırken, hasta yatar durumda bulunmalı, boyun ekstansiyonda olmalıdır. Küçük bir yastıkla boyunun desteklenmesi, tiroid bezi alt pollerinin daha iyi görünür hale gelmesini sağlar. Bu uygulama, özellikle dar boyunlu ve tiroid bezi göğüs kafesine doğru uzanan hastalarda yararlı olur. TUSG sırasında transvers ve longitudinal görüntüler alınır ve ölçümler yapılır (Şekil 1).

Şekil 1. Transvers kesitte alınmış bir ölçüm ve bazı anatomik yapılar.

(Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)



Terminoloji

Aşağıda TUSG için sık kullanılan ve okuyucunun aşına olduğu bazı terimler özetlenmiştir.

Akustik gölge ('sonic tail'): Sesin lezyon arkasında kaybı, lezyon arkasında siyah bir kuyruk olarak izlenir.

Homojen eko: Eko dağılımı aynı, benzer olan yapılar için kullanılır.

Heterojen eko: Eko dağılımı farklı, benzer olmayan, yapılar için kullanılır.

Anekoik (ekolusen): Eko yansımaları olmayan yapılar.

Kompleks (karışık) eko paterni: Hem kistik hem solid yapılar içeren heterojen yapı.

Hiperekojen (ekojenik): Ekoları yansıtabilen yapılar. Beyaz, parlak, açık tonlar.

Hipoekoik (ekopenik): Ekoları çok az yansıtabilen yapılar. Siyah Koyu tonlar.

Izoekoik: Çevre doku ile benzer eko yoğunluğuna sahip yapı.

Kalsifikasyonlar: Dokuda kalsiyum çökmesine bağlı bembeyaz ve genellikle arkasında sonik kuyrukları olan parlak beyaz yapılar (mikro-noktasal-lineer-yumurta kabuğu).

Tiroidin Renkli Akım Doppler Ultrasonografisi

Konvansiyonel gri skala ultrasonografi tiroidin boyu ve ekojenik yapısı ile ilgili bilgi sağlar ancak fonksiyonel değerlendirmede katkısı yoktur. Renkli akım doppler ultrasonografi (RADU) ise standart ultrasonografinin gri skala görüntüsünü kan akımının renkli görüntüsü ile birleştiren bir tekniktir. Bu yöntem tiroid fonksiyonunun dolaylı bir özelliği olan tiroid vaskülaritesinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Kolay, invazif olmayan ve hızlı bir teknik olan RADU ile değerlendirilen doppler şekilleri ve tepe sistolik hız ölçümleri (peak systolic velocity, PSV) tiroid durumu ile ilgili bilgi sağlar.

Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografi

Tiroid ultrasonografi (USG) tiroid nodüllerinin tespitinde en hassas yöntemdir. Tiroid USG, nodül tespit edilen tüm hastalara, nodülün ve sevikal lenf nodlarının değerlendirilmesi için yapılmalıdır. Yüksek rezolüsyonlu tiroid sonografi 2–3 mm nodülleri dahi gösterebilir. Tiroid nodül USG, tek başına fizik muayeneye göre daha üstün bir yöntemdir. Yapılan bir çalışmada, USG'nin palpasyonla soliter tiroid nodülü saptanan hastaların %44'ünde, takip ve tedavi şeklini değiştirdiği saptanmıştır.

Tiroid ultrasonografinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra, klinik olarak aşikar olmayan çok sayıda tiroid nodülü rastlantısal olarak saptanmaya başlanmıştır. Bu tiroid nodüllerin büyük çoğunluğu palpasyon ile tespit edilemeyen büyüta ve yerleşimde nodüllerdir. Bir çok araştırmada rastlantısal olarak veya palpe edilemeyen nodüllerde malignite riski palpasyon ile saptanan nodüllerle benzer saptanmıştır.

Tiroid Nodülünün Ultrasonografik Özellikleri

Tiroid nodülü çevre parankimden, sonografik olarak ayırt edilebilen lezyon olarak tariflenir. Bir nodülün sonografik özelliklerinin belirlenmesi için gri skala ve Doppler USG yapılmalıdır. Her bir nodül için; boyut, yapı (kistik, solid veya karışık), ekojenite (hipoekoik, hiperekoik, isoekoik), kalsifikasyon (kaba-, mikro-, periferik- kalsifikasyon), halo, kenar düzensizliği ve nodül Doppler kan akımı değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu USG özelliklerinin değerlendirilmesi, bir nodülün benign veya malign olup olmadığını tahmin edilebilmesi için gereklidir. Klinisyen, tiroid nodülü için yapılan USG'de bu özelliklerin değerlendirildiğinden emin olmalıdır. Fakat unutulmamalıdır ki nodüle ait tek veya kombine USG özelliği, bir nodülün benign veya malign olduğunu göstermez. Tiroid nodül USG, malignite değerlendirmesinde, tek başına, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yerine kullanılamaz.

Nodüle ait malignite riskini artıran USG özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Fakat, bu özelliklerin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri çalışmadan çalışmaya büyük farklılıklar göstermektedir. Hiçbir USG nodül özelliği, bir nodülün malign veya benign olduğuna dair kesin değerlendirmeye olanak sağlamaz.

Tablo 1. USG de nodüle ait malinite özellikleri

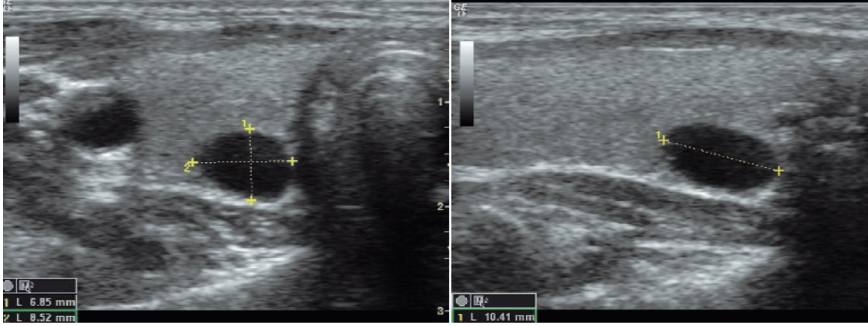
USG özelliği	Median Sensitivite [aralık]	Median Spesifisite [aralık]
Hipoekoik	%80 [%49–90]	%53 [%36–66]
Mikrokalsifikasyon	%50 [%26–73]	%85 [%69–96]
Düzensiz sınır	%55 [%17–77]	%76 [%63–85]
Halo yokluğu	%66 [%46–91]	%54 [%30–72]
İntranodüler kan akımı	%67 [%57–74]	%81 [%49–89]
Uzunluk >genişlik	%33	%93

Boyut

Nodül boyutu malignite riskini tahmin etmek açısından yetersizdir. Bir nodüldeki kanser riski nodül boyutundan bağımsızdır. Mevcut tiroid nodüllerinin her biri için üç boyutlu ölçüm yapıp, nodül hacminin hesaplanması gerekir (ön-arka çap x genişlik x uzunluk x $\pi/6$) (Şekil 2).

Şekil 2. Üç boyutlu olarak tiroid nodül boyutu ölçümü (ön-arka çap x genişlik x uzunluk).

(Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)

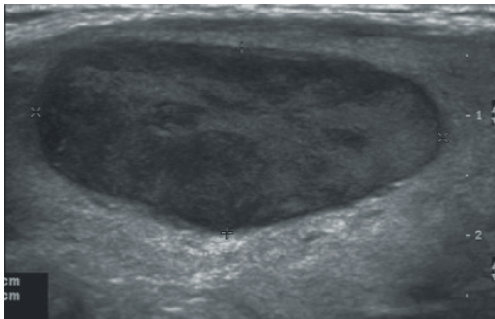


Nodül Yapısı

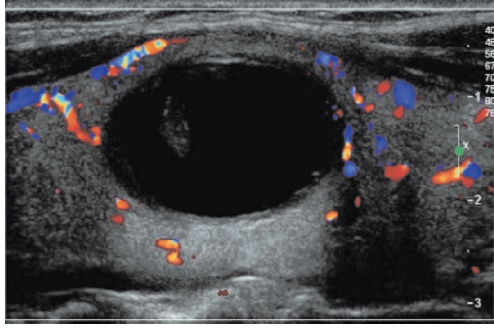
Tiroid USG'de nodüller yapılarına göre, solid, kistik veya karışık (kistik-solid) olarak adlandırılır. Gerçek-zaman USG'de kistlerin büyük çoğunluğunun kalın bir duvara sahip olduğu ve kist içeriği olarak da hücresel atıkları içeren bir sıvı olduğu izlenir. Kistlerin bu özelliği tiroid nodülünün önceleri solid olduğunu, zamanla kistik nekroz (dejenerasyon) veya kanama sonucu kistleştiğini gösterir. Saf kistik (ince duvarlı) nodüller oldukça nadirdir. Benzer şekilde bir çok solid nodül kistik bileşen içerir (Şekil 3, 4).

Nodüllerin büyük bir çoğunluğu karışık nodüllerdir; değişen oranlarda solid ve kistik alanlar içerir. Eğer ince duvarlı basit tiroid kisti söz konusu ise kist sıvısı aspire edilir. Basit tiroid kisti sıklıkla tekrar etmez ve her zaman benign bir lezyondur. Diğer kistik nodül tiplerinde kist içeriği aspire edilir. Ardından solid bileşenden USG eşliğinde biyopsi yapılır (Şekil 5, 6).

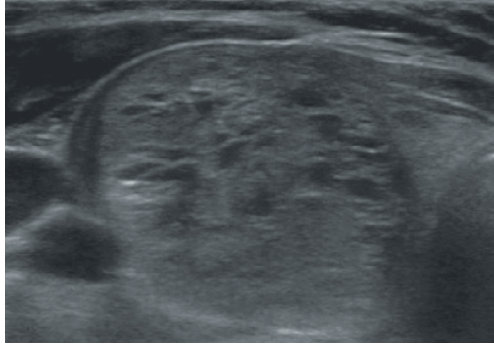
Şekil 3. Solid yapıda tiroid nodülü – İçerisinde sıvı içeriği (kistik) içermeyen ve tümü ile katı görünümde olan nodüllerdir.



Şekil 4. Kistik yapıda tiroid nodülü – Kistik sıvı USG'de anekoik bir yapı olarak görüntülenir. Bu durum ses dalgalarının tümünün iletilmesi ile ilişkilidir ve beraberinde kistik yapının posteriorunda "akustik çoğalma" ile karakterizedir. 1,5-2 cm üzeri saf tiroid kistleri nadirdir, tüm tiroid nodüllerinin $\leq 2\%$'sini oluşturur ve benign oluşumlardır.

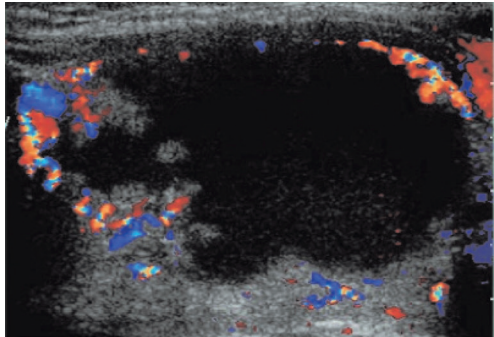


Şekil 5. Karışık yapıda tiroid nodülü – Bazı nodüllerde ince septasyonla ayrılan <math>< 5\text{ mm}</math> kistik alanlar içeren, arada solid doku olan mikst bir görünüm izlenebilir.



Şekil 6. Karışık yapıda tiroid nodülü – Sıklıkla kistik yapıya eşlik eden solid bir komponent vardır. Sıvı dejenerasyonu veya muhtemel kanamayı gösterir. Doppler inceleme solid kısımda canlı doku varlığını gösterir.

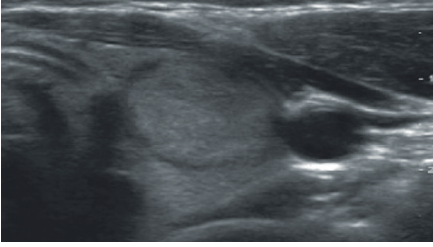
(Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)



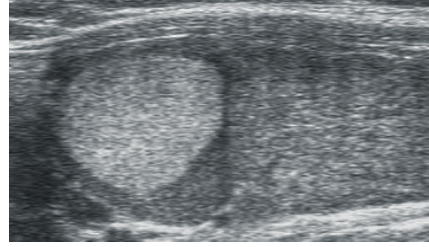
Ekojenite

Nodül ekojenitesi normal tiroid dokusuna göre değerlendirilir. Nodülün eko sinyali çevre tiroid dokusundan daha yoğun ise hiperekoik nodül olarak adlandırılır. Nodülde, daha az yoğun eko sinyali söz konusu ise hipoekoik nodül, benzer eko sinyali söz konusu ise izoekoik nodül ismi verilir. Kistik nodüller anekoik yapılardır. Tiroid maligniteleri sıklıkla hipoekoik yapılardır. Tiroid kanserleri, hipoekoik nodül olarak görülmele birlikte benign tiroid nodüllerinin de büyük çoğunluğu hipoekoiktir. Hiperekoik nodüllerde malignite riski çok azdır (<1%) (Şekil 7-9). Fakat bu bulgu hiperekoik nodüllerde biyopsi endikasyonu olmadığı anlamına gelmez.

Şekil 7. İzoekoik nodül.

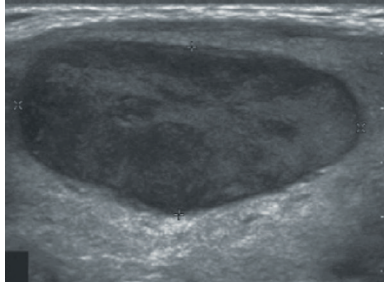


Şekil 8. Hiperekoik nodül.



Şekil 9. Hipoekoik nodül.

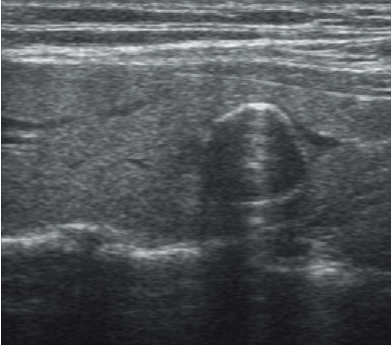
(Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)



Kalsifikasyonlar

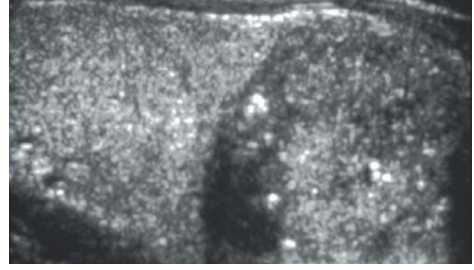
Tiroid nodüllerinde çeşitli kalsifikasyon tipleri görülebilir. En sık görülen kalsifikasyon tipi, kaba kalsifikasyon ismi verilen amorf yoğun kalsifikasyondur. Kaba kalsifikasyonlar ultrason dalgalarının, doku içerisinde ilerlemesini engeller bu nedenle kalsifikasyonun distalinde ışın tarzında gölgelenme (akustik gölgelenme) olur (Şekil 10, 11). Bu tip kalsifikasyonlar nodülün herhangi bir bölgesinde olabilir. Kaba kalsifikasyonlar nodül çevresinde yoğunlaşmış USG'de yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyon örneği gösterebilir. Bu tip kalsifikasyonlar benign nodüllerde siktir ve nadiren malignite ile birlikte dir. Mikrokalsifikasyonlar nodül içerisinde, nokta tarzında (<2 mm), multipl parlak eko sinyali veren kalsifikasyonlardır. Akustik gölgelenmeye yol açmaz. Patolojik olarak bu mikrokalsifikasyonların kalsifiye psammoma cisimlerini gösterdiği düşünülür. Mikrokalsifikasyon varlığı yüksek malignite riski ile beraberdir.

Şekil 10. Yumurta kabuğu kalsifikasyonu.



Şekil 11. Makro ve mikrokalsifikasyon. Makrokalsikasyon posteriorunda akustik gölgelenme.

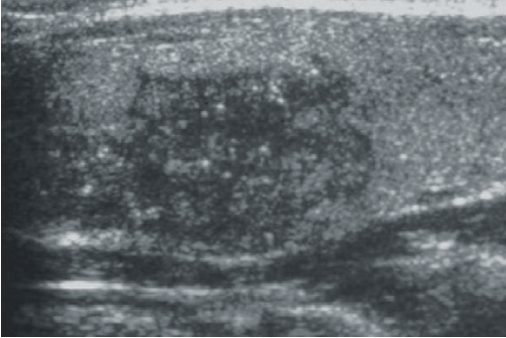
(Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)



Kenar Düzeni

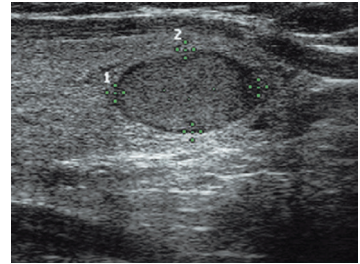
Benign nodüller iyi sınırlı ve düzenli kenarlı yapılardır. Tiroid bezi içerisindeki nodül ile çevre parankim arasındaki sınır malign nodüllerde daha az belirgindir. Tiroid kanseri sıklıkla düzensiz kenarlıdır. Bazı malign nodüllerin büyük bir kısmında kenarlar düzenli iken nodülün bir kesiminde kenar düzensizliği olabilir. Nodülün çevre dokulara sonografik olarak invazyon göstermesi malignite lehine önemli bir bulgudur (Şekil 12, 13).

Şekil 12. Düzensiz kenar.



Şekil 13. Düzenli kenar.

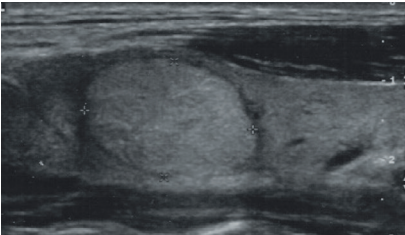
(Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)



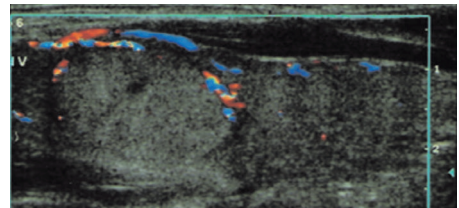
Halo

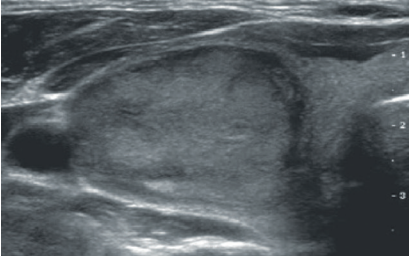
Nodülü çevreleyen, hipoekoik veya sonolusent ince çizgilenme halo olarak adlandırılır. Halo varlığı nodülün benign olduğunu düşündürür. Fakat nadir de olsa kapsüllü tiroid malignitelerinde de (Foliküler veya Hürthle hücreli karsinom, enkapsüle papiller kanser) halo saptanabilir. Malignite ile ilişkili halo daha kalın olarak izlenir. Halo varlığının nodül etrafında kompresyona uğramış kan damarları ile ilişkili olduğu düşünülür (Şekil 14–17).

Şekil 14. İnce halo.

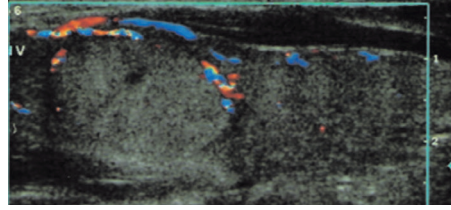


Şekil 15. Kompresyona uğrayan kan damarlarının oluşturduğu ince halo.



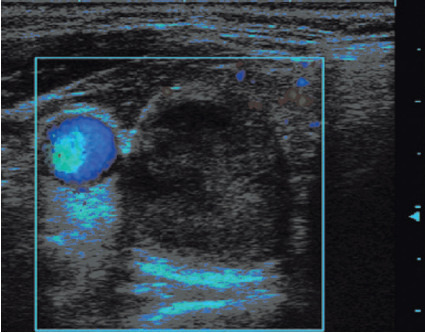
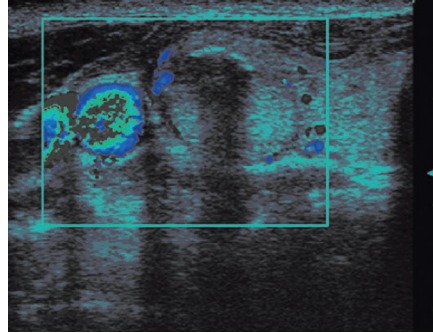
Şekil 16. Kalın halo.**Şekil 17. Hurthle hücreli karsinom.**

(Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)

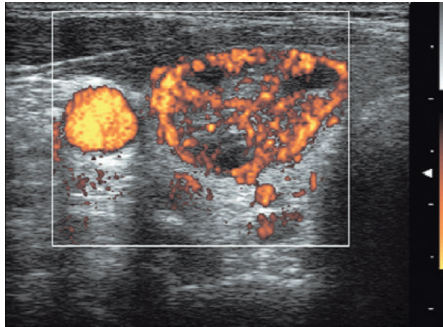


Nodül Doppler Kan Akımı

Nodüle ait kan akımının renkli Doppler USG kullanılarak değerlendirilmesinin, malignite riskini belirlemede yararlı olduğu öne sürülmüştür. Nodülün periferinde olan kanlanma benign, nodülün merkezinde olan kanlanma malign nodülü düşündürür. Nodüller, Doppler kanlanma özelliklerine göre; kanlanma yok, perinodüler kanlanma, intranodüler kanlanma ve nodülün tamamında kanlanma olarak sınıflandırılır. İntranodüler tip kanlanmanın, nodülde malignite riskini artırdığı öne sürülmüştür. Bir kısım çalışma, nodülün Doppler kan akımının değerlendirilmesini yararlı bulurken, bir kısım çalışmada tanısız doğruluğu artırmadığı gösterilmiştir (Şekil 18–20).

Şekil 18. Tip 1. Avasküler nodül.**Şekil 19. Tip 2. Perifereal kanlanma.****Şekil 20. Tip 3. İntranodüler kanlanma.**

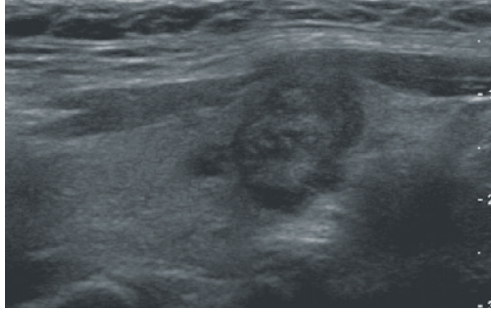
(Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)



Ön-arka Çapın Transvers Çapa Oranı

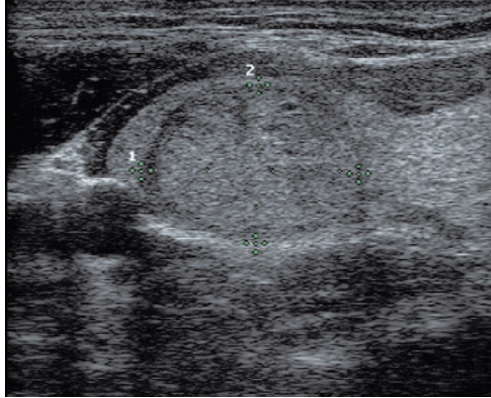
Ön-arka çapın transvers çap oranının ± 1 olması malignite riski ile ilişkilendirilmiştir. Yüzey alanının hacime oranı sferik yapıli nodüllerde en yüksektir. Tümör hücrelerinin besine ulaşmasının bu sayede en kolay olduğu düşünülür (Şekil 21, 22). Sferik yapıli nodüllerin malignite riskinin yüksek olduğu öne sürülmüştür. Fakat bu değerlendirmenin geçerliliğinin daha ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekir.

Şekil 21. Ön-arka çapı artmış nodül.



Şekil 22. Ön-arka çapı korunmuş nodül.

(Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)

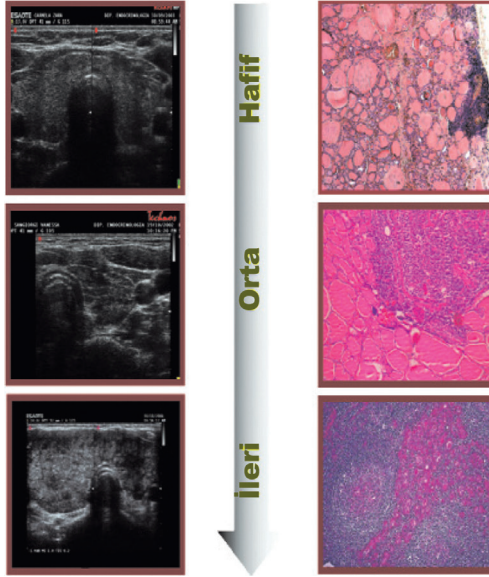


Difüz/Otoimmün Troid Hastalıklarında Ultrasonografi

Tiroid ultrasonografi otoimmün tiroid hastalığı olanlarda tiroid dokudaki eko değişikliklerini gösterir. Histopatolojide yer alan tiroid foliküler yapının bozulması, lenfositik infiltrasyon ve değişen derecede fibroze bağlı olarak ultrasonografide fokal veya difüz hipoekojenite, hipoekoik "mikronodüler" (psödonodüler) görünüm, izole yama tarzında hipoekojenite ve hiperekoik septasyonlar görülebilir (Şekil 23). Otoimmün tiroid hastalığında süre ve fonksiyonel anomalliğın derecesine göre, ultrasonografi görüntüsü hastalar arasında belirgin fark gösterebilir. Tiroid dokusunun yapısının bozulmasına bağlı olarak ekojenite azalır. Isthmus kalınlaşmış, normalde hiperekojen düzgün olarak izlenebilen tiroid kapsülü kesintili ve düzensiz hale gelir. Karakteristik US bulguları aşikar (özellikle fibrozis) tiroid disfonksiyonu gelişim riskinin belirlenmesi açısından yararlıdır. Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığının sonografik bulguları benzerdir.

Şekil 23. Otoimmün tiroid hastalıklarında ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler ile ultrasonografik görünüm paralellik gösterir. Erken evrelerde foliküler yapının bozulması ve lenfositik infiltrasyon, ultrasonografide hipokojenik alanlar şeklinde kendini gösterir. İleri evrelerde hipokojenite daha yaygın bir hal alır ve tiroid bezindeki fibrozise denk düşen hiperekoik bir yapılanma göze çarpar.

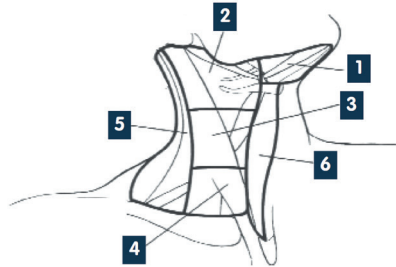
(Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)



Boyun Lenf Nodüllerinin Ultrasonografi ile Muayenesi

Tiroid USG yapılırken, boyunda bulunan diğer oluşumların, özellikle hastalığa eşlik eden lenf bezlerinin araştırılması muayeneyi tamamlayıcı bilgiler verir.

Şekil 24. Boyundaki lenf bezlerinin sonografik ve cerrahi olarak lokalizasyonunu sağlayan seviyeler.



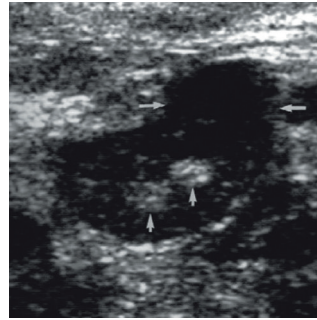
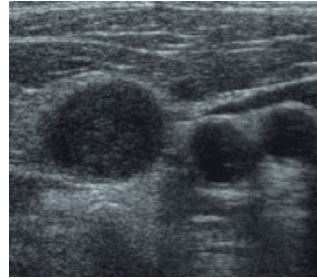
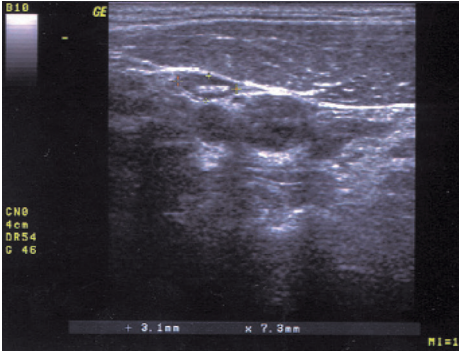
Vücudumuzdaki yaklaşık 1200 üzerindeki lenf bezinin, 300 civarında olanları boyunda bulunur, sistematik fonksiyonel bir boyun disseksiyonunda bir taraftan ortalama 50–60 lenf nodu çıkarılmalıdır (Seviye 2, 3, 4, 5). Santral seviye’de (seviye 6) lenf bezi sayısı çok değişken olmakla birlikte o bölgenin disseksiyonunda da 6–7 civarında bez çıkması gerekir.

Tiroid kanserlerinin metastazları öncelikle ve sıklıkla, santral seviyeye (seviye 6) olmakla birlikte laterallerde seviye 4,3 ve 2 de tutulabilmektedir. Seviye 1 ve 5 izole olarak tiroid metastazlarının görülmediği bölgelerdir ancak daha önce disseksiyon geçiren ve/veya seviye 2, 3, 4 metastazları olan vakalarda bu bölgeler de dikkatle incelenmelidir.

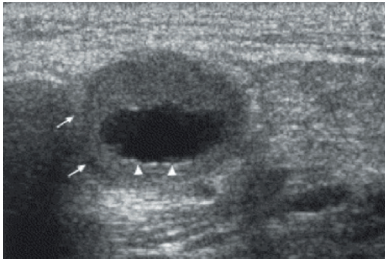
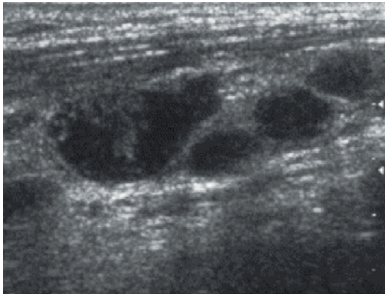
Normal lenf bezleri boyunda genellikle 7–8 mm altında, ortasında ray görünümlü hilusu olan ovoid ekopenik oluşumlardır. Korteksleri lenfoid folliküllerden oluştuğu için doppler görüntülerde, kuvvetli cihazlarda hiler kanlanma dışında kanlanma izlenmez, ancak tümöral infiltrasyonlarda lenf bezinin korteksine doğru da düzensiz kanlanma izlenebilir. Lenf bezlerini değerlendirirken boyutlar, şekil, hilus yapısı, ekojenite gibi bir çok kriter bir arada değerlendirilmelidir.

Şekil olarak ovoid olan lenf bezlerinin yuvarlaklaşması tümöral infiltrasyon lehinedir. Önarka/transvers çapın oranı $>0,5$ ise bu özellik malignite lehine düşündürücüdür. Hilus genellikle 4–5 mm üzerindeki lenf bezlerinde güçlü cihazlarla kesintisiz birbirine paralel iki ekojenik bant olarak izlenir. Ekojenik hilusun olmayışı, biçiminin bozuk olması veya basık, düzensiz olarak izlenmesi malignite lehine düşünülebilir. Ayrıca ekstrakapsüler büyüme, etraf dokuya infiltrasyon, aralarında yumuşak doku olmadan bir gurup lenf bezinin konglomerat oluşturması gibi bulgular malignite lehine ciddi bulgulardır. Normal lenf bezleri kaslara göre daha hipoekojenidir. Metastatik bezlerde hipoekojenite belirgindir, ancak papiller kanser metastazları hiperekoik de olabilir. Heterojen kistik alanlar, lenf bezi içerisinde makro veya mikrokalsifikasyonlar ciddi anlamda metastazlara delalet ederler.

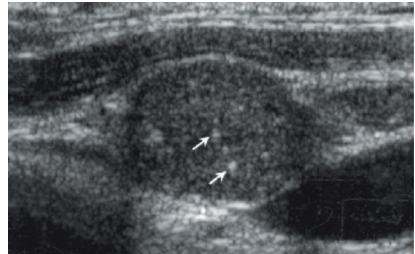
Şekil 25. Normal ve değişik metastatik özellikleri olan lenf bezlerinden örnekler. Çift ray şeklinde hilusu olan bir lenf bezi.



Ovoid şekli bozulmuş hilusu izlenemeyen ve hilusu deforme metastatik lenf bezleri.



Papiller kanser metastazları için patognomonik kistik alanlar içeren metastatik lenf bezleri.



Noktasal kalsifiye alanlar içeren lenf bezleri papiller kanser metastazı için tipik bir görünüm.

16. MİKSÖDEM KOMASI

Miksödem koması, uzun süre tedavi edilmemiş hipotiroidinin nadir görülen komplikasyonudur. Miksödem komasında, hipotiroidinin ağır klinik bulgu ve belirtilerinin yanı sıra ilerleyici mental bozukluk da vardır. Günümüzde hipotiroidi erken tanınıp tedavi edildiği için miksödem koması nadir görülmektedir. Ancak çok iyi tedavi edilse bile mortalite %20 civarındadır. Ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörler vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Miksödem komasını presipite eden nedenler

- Hastanın soğuğa maruz kalması
- Bazı ilaçlar: Fenotiazinler, narkotikler, anestetikler, diüretikler, dijital preparatları
- Myokard infarktüsü
- Enfeksiyonlar
- Kan kaybı
- Cerrahi müdahaleler

Hipotiroidizmin semptom ve bulgularına eşlik eden stupor, konfüzyon veya koma ve hipotermi varlığında miksödem koması akla gelmelidir. Fizik muayenede bradikardi, hipoventilasyon, azalmış kardiyak kontraktilite, azalmış intestinal motilite, paralitik ileus ve megakolon bulguları olabilir. Vakaların çoğunda perikardial effüzyon olabilir. Hipotermi ve bradikardi komayı presipite eden bir enfeksiyona ait klinik bulguları maskeleyebilir. Bu nedenle enfeksiyon varlığı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Miksödemde en önemli klinik bulgu vücut sıcaklığının düşük olabilmesidir. Hiponatremi hastaların yarısında olabilir ve uygunsuz ADH salgınımına bağlı serbest su atılımında bozukluk olmasından dolayı kolaylıkla gelişebilir.

Hipoventilasyon, hipoksi ve hiperkapniye cevabın azalması ile santral olarak ortaya çıkar. Kas güçsüzlüğü ve büyük dilin oluşturduğu mekanik obstrüksiyon da vardır.

Hipoglisemi yalnız hipotiroidiye veya daha sıklıkla beraberindeki adrenal yetersizliğe bağlı olarak gelişebilir.

Miksödem Koması Tedavisi

Miksödem koması yoğun bakım şartlarında izlenmelidir. Yaşlı ve kardiyak komplikasyonu olanlar büyük risk altındadır. Solunum açısından mekanik ventilasyon gerekebilir. Tedavinin esasları; tiroid hormonu verilmeli, hipotermi, hipotansiyon, hiponatremi, hipoglisemi ve hiperkalsemi gibi metabolik bozukluklar düzeltilmelidir. Presipite eden faktör varsa tedavi edilmelidir. Plazma sodyum konsantrasyonundaki daha fazla düşmeyi önlemek için hiponatremik hastalarda dilüe sıvılardan kaçınılmalıdır. Hipoterminin düzelmesi için ısıtıcı battaniyeler ile yapılan pasif ısıtma tercih edilmelidir. Aktif ısıtma vazodilatasyon ve hipotansiyonu kötüleştirme riski taşır.

Miksödem Koması Tedavisi – TEMD Önerisi

Destekleyici tedavi

- Mekanik ventilasyon
- Sıvı ve vazopressör ilaçlarla hipotansiyonun düzeltilmesi
- Pasif ısıtma
- İntravenöz dekstroz
- Stres dozunda glukokortikoid
- Ampirik antibiyotik tedavisi
- Aritmiler için monitorizasyon ve gereğinde tedavi

Spesifik tedavi

- Levotiroksin 200–300 µg (4 µg/kg) IV olarak verilir. 100–50 µg günlük dozlar ile takip edilir.
- Alternatif bir yol olarak T3, 5–20 µg IV verilir ve daha sonra 5–10 µg T3 her 8 saatte bir IV verilerek takip edilir.
- Bir başka yol T4 ve T3'ün birlikte kullanımı olabilir. Bu durumda başlangıçta Levotiroksin, 4 µg/kg IV ilk gün verilip, 50–100 µg /gün ile devam edilirken, T3 10 µg dozunda 8–12 saate bir IV eklenir. Bu uygulama hasta oral dozları alabilir hale gelene dek sürdürülür.
- Ülkemizde tiroid hormonlarının IV preparatı bulunmamaktadır. Bu nedenle IV dozun, ilaç kinetiği gözetildiğinde 1,5 katını oral yoldan vermek mantıklı görünmektedir.

Kaynaklar

1. Wiersinga WM. Hypothyroidism and myxedema coma. Endocrinology Adult and Pediatric. Ed:J. Larry Jameson, Leslie J. deGroot. 6th Edition 2010;p:1607.
2. Brent GA, Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and Myxedema Coma. Williams Textbook of Endocrinology. 11th edition 2008;p:377.
3. Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Roychowdhury P, Pandit K, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Myxedema Coma: A New Look into an Old Crisis. J Thyroid Res 2011;2011:493462.