



**T. C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GRAVES HASTALIĞI İLE DİĞER OTOİMMÜN
TİROİDİTLERİN AYIRICI TANISINDA
SERBEST T3, SERBEST T4 VE TSH HORMONLARI
DÜZEYLERİNİN YER ALDIĞI İNDEKSLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sultan Seval YILMAZ
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2023



T. C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**GRAVES HASTALIĞI İLE DİĞER OTOİMMÜN
TİROİDİTLERİN AYIRICI TANISINDA
SERBEST T3, SERBEST T4 VE TSH HORMONLARI
DÜZEYLERİNİN YER ALDIĞI İNDEKSLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sultan Seval YILMAZ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Goncagül HAKLAR

İSTANBUL 2023

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTARCT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tiroit Bezi Anatomisi	4
2.2 Tiroit Bezi Embriyolojisi.....	4
2.3.Tiroit Bezi Histolojisi.....	5
2.4. Tiroit Hormonları Biyokimyası.....	5
2.4.1 Tiroit Hormonlarının Sentezi ve Sekresyonu.....	6
2.4.2.Tiroit Hormonlarının Taşınması	7
2.4.3. Tiroit Hormonlarının Etkileri.....	7
2.4.4. Tiroit Hormonları Metabolizması	8
2.4.5. Hormonların Regülasyonu	9
2.5. Tirotoksikozlar.....	9
2.5.1.Tirotoksikoz Epidemiyolojisi	10
2.5.2. Tirotoksikozların Sınıflandırılması.....	10
2.6.1. Laboratuvar testleri	14
2.6.2. Görüntüleme yöntemleri	15
2.6.3. Biyopsi.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Etik Kurul Onayı.....	16
3.2. Çalışma Dizaynı ve Katılımcılar.....	16
3.3. Tanımlamalar.....	17
3.4. Serum Örneklerinde Yapılmış Analizler	17
3.5. Veri Analiz.....	19
4. BULGULAR	20
5.TARTIŞMA	29
6.SONUÇLAR	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti Tg : Anti tiroglobulin

Anti TPO: Anti tiroit peroksidaz

Ca²⁺: Kalsiyum

DIT: Diiyodotironin

FSH: Folikül uyarıcı hormon

GA: Güven aralığı

GH: Graves Hastalığı

hCG: Human koryonik gonodotrofin)

K⁺: Potasyum

LH: Lüteinize edici hormon

MIT: Monoiyodotronin

MNG: Multinodüler guatr

Na⁺: Sodyum

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey)

OIT: Otoimmün Tiroidit

rT3: Reverse triiyodotironin

RAI: Radyoaktif iyot

RAIU: Radyoaktif iyot uptake

SAT: Subakut titoidit

sT3: Serbest triiyodotronin

sT4: Serbest tiroksin

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TA: Toksik adenom

THRβ: Tiroit hormon reseptörü beta

TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin

Tg: Tiroglobulin

TİİAB: Tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi

TMNG: Toksik multinodüler guatr

TRAb: TSH reseptör antikoru

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSHR: Tiroit stimulan hormon reseptörü

TSH: Tiroit uyarıcı hormon (tirotropin)

TT3: Total triiyodotronin

TT4: Total tiroksin

USG: Ultrasonografi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1 Dahil olma ve dışlama kriterleri

Tablo 3.2 KOHORT1 grubunda yer alan testlerin çalışıldığı cihazlar, ölçüm aralıkları ve referans aralıkları

Tablo 3.3 KOHORT2 grubunda yer alan testlerin çalışıldığı cihazlar, ölçüm aralıkları ve referans aralıkları

Tablo 4.1 Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı, yaş ve cinsiyet dağılımları

Tablo 4.2 KOHORT1'i oluşturan GH tanılı vakaların bulunduğu GH1 ve SAT tanılı vakaların bulunduğu SAT1 alt gruplarına ait tiroit ile ilişkili testlerin ve araştırma parametrelerin karşılaştırması

Tablo 4.3 GH1 ve SAT1 gruplarının ROC analizi sonuçları

Tablo 4.4 KOHORT2'yi oluşturan GH tanılı vakaların bulunduğu GH2 ve SAT tanılı vakaların bulunduğu SAT2 alt gruplarına ait tiroit ile ilişkili testlerin ve araştırma parametrelerin karşılaştırması

Tablo 4.5 GH2 ve SAT2 gruplarının ROC analizi sonuçları

Tablo 4.6 GH1 ve SAT1 alt gruplarının kombine ROC analizi sonuçları

Tablo 4.7 GH1 ve SAT1 gruplarına göre binary lojistik regresyon analizi

Tablo 4.8 GH1 ve SAT1 gruplarına göre Logit denklemi

Tablo 6.1 Diğer çalışmalardaki GH gruplarına ait sT3, sT4, sT3/sT4 düzeyleri ve ilişkili verilerin karşılaştırması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 GH1 ve SAT 1 gruplarının tekli ROC grafiği

Şekil 2 GH2 ve SAT 2 gruplarının tekli ROC grafiği

Şekil 3 GH1 ve SAT 1 gruplarının kombine ROC grafiği

Şekil 4. KOHORT1 verilerinden elde edilen sT3/sT4 indeksinin GH1 grubundaki GH tanıli hastaları tanıma gücü

Şekil 5. KOHORT2 verilerinden elde edilen sT3/sT4 indeksinin GH2 grubundaki GH tanıli hastaları tanıma gücü

Şekil 6. KOHORT1 verilerinden elde edilen sT3/sT4 indeksinin SAT1 alt grubundaki yalancı pozitiflik oranı

Şekil 7. KOHORT2 verilerinden elde edilen sT3/sT4 indeksinin SAT2 alt grubundaki hastalarda yalancı pozitiflik oranı

ÖNSÖZ

Çalışmam boyunca her türlü yardımı ve fedakarlığı gösteren, bilgi, tecrübe ve güler yüzü ile bu süreçte bana destek olan, çalışmamın yöneticisi Prof. Dr. Goncagül HAKLAR'a

Çalışmamın bebeklik, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde akademik ve duygusal açıdan hep yanında olan, onu tanıyor olmaktan çok mutlu olduğum, sevgili Uz. Dr Tülay ÇEVLİK'e

Çalışmama katkılarından dolayı Dr.Öğr.Üyesi Meliha Melin UYGUR, Prof Dr. Hülya GÖZÜ, Uzm Dr. Kevser ÖKSÜZOĞLU ve Prof. Dr. Tunç ÖNEŞ'e

Bilgi, tecrübe, imkan ve zamanı bizimle cömertçe paylaşan, olayları daha geniş perspektifte ele alabilmeyi öğreten saygıdeğer hocalarım, Prof Dr. A. Süha YALÇIN, Prof. Dr. Nesrin KARTAL ÖZER, Prof. Dr. Önder ŞİRİKÇİ, Doç. Dr. Betül YILMAZ, Doç. Dr. Saime BATIREL'e, Uz. Dr Tülay ÇEVLİK, Uz Dr. Rana TUKAL; Uz. Dr Ali YAMAN ve Uz. Dr. İsmail HASKUL'a

Sevgili arkadaşlarım Aleyna, Tayfun, Ahmet, Esra ve Taner'e

Bir üyesi olmaktan hep mutluluk duyduğum, beni iyileştiren Marmara Biyokimya aileme

Bu süreçte beni dinlendiren Queen'e

Değerli arkadaşım Ethem'e

Desteklerini her zaman hissettiğim canım aileme çok teşekkür ederim,

Asist. Dr. Sultan Seval YILMAZ

Ocak 23'

ÖZET

Graves hastalığı (GH) ve diğer otoimmün tiroiditler (OIT) tirotoksikozun en sık nedenleridir. Sintigrafi olmaksızın bu iki hastalık grubunun ayırıcı tanısı zordur. Tedavisiz kalan ya da etkin tedavi edilemeyen tirotoksikoz vakalarında morbidite ve mortalite artar. Bu artışları önlemek için doğru tanı esastır. Ancak geniş semptom repertuarının varlığı, tipik klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması, ileri tetkiklere ulaşmanın zorluğu ya da ileri tetkikler için kontrendikasyonların varlığı ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada sT3, sT4, TSH, TRAb, anti TPO ve anti TG düzeyleri ile bu testlerin kullanıldığı oranların GH ile diğer OIT ayırımına katkısını değerlendirmeyi amaçladık. Hipertiroidi ve/veya tirotoksikoz ön tanıları ile tiroit sintigrafisine yönlendirilen, herhangi bir tedavi başlanmamış ve ilk başvuru sırasında en az "TSH, sT3 ve sT4" testleri yapılmış, hastaların tıbbi kayıtları hastane geriye dönük olarak veri tabanından derlendi. 1.Haziran.2014-31.Aralık.2020 tarihleri arasındaki 284 GH ve 73 subakut tiroidit (SAT) tanılı hasta KOHORT1 grubunu, 1.Ocak.2021-30.Haziran.2022 tarihleri arasındaki 36 GH ve 6 SAT tanılı hasta KOHORT2 grubunu oluşturdu. Kohortlar kendi içinde GH ve SAT alt gruplarına ayrıldı. sT3, sT4, TSH, TRAb, anti TPO ve anti TG düzeyleri ile ilişkili indekslerin optimal eşik değerleri ROC analizi ile saptandı. Çalışmamızda sT3, sT4, TSH düzeylerini içeren indeksler arasında GH'yi diğer OIT'lerden ayırmada sT3/sT4 oranının en etkin olduğu tespit edildi. KOHORT1'de 0.82 eşik değerinde EAA 0.789 (%95 GA: 0.730-0.848), duyarlılık %78.8, özgüllük %65.3 ve KOHORT2 grubunda sT3/sT4 için 0.32 eşik değerinde EAA 0.801 (%95 GA: 0.596-1.000), duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %83.3'idi. sT3, sT4, TSH düzeyleri haricinde en büyük EAA hesaplanan parametre TRAb'di. TRAb için KOHORT1'de 0.84 IU/L eşik değerinde EAA 0.923 (%95 GA: 0.889-0.958), duyarlılık %81.6, özgüllük %91.0 ve KOHORT2'de 0.85 IU/L eşik değerinde EAA 0.944 (%95 GA: 0.851-1.000), duyarlılık %93.8 ve özgüllük %50 olarak saptandı. TRAb+sT3/sT4 kombinasyonu ile parametrelerin birlikte kullanımı ROC analizinde özgüllüğü (%97.1) daha da arttırdı. Sonuç olarak sT3/sT4 oranı, TRAb düzeyi ve TRAb + sT3/sT4 kombinasyonu GH'nin SAT'den ayırımında yararlı indekslerdir. Bu indekslerin kullanımının sintigrafiye gidiş

oranlarını azaltacağı, sintigrafinin kontrendike olduğu ya da ulaşlamadığı durumlarda da klinisyenin elini güçlendireceğı ön görüldü.



ABSTRACT

Graves' disease (GD) and other autoimmune thyroiditis (AIT) are the most common causes of thyrotoxicosis. The differential diagnosis of these groups is difficult without scintigraphy. Morbidity and mortality increase in untreated or ineffectively treated thyrotoxicosis cases. Accurate diagnosis is essential to prevent these increases. However, the presence of a broad range of symptoms, the absence of typical clinical and laboratory findings, the difficulty in reaching further testing, or the presence of contraindications for further testing make differential diagnosis difficult. In this study, we aimed to evaluate the fT3, fT4, TSH, TRAb, anti-TPO, and anti-TG levels and ratios of these tests in the differential diagnosis of GD and AIT. The data of patients who were referred to thyroid scintigraphy with the preliminary diagnosis of hyperthyroidism and/or thyrotoxicosis and who did not receive any treatment with at least "TSH, fT3 and fT4" tests at the time of their first admission were extracted from the hospital information system. KOHORT1 group comprised patients diagnosed with GD (n=284) and subacute thyroiditis (SAT) (n=73) between June 2014-December 2020, while KOHORT2 group consisted of patients diagnosed with GD (n=36) and SAT (n=6) between January 2021-June 2022. The cohorts were divided into GD and SAT subgroups. Optimal cut-off values of fT3, fT4, TSH, TRAb, anti-TPO, and anti-TG parameters and their ratios were determined by ROC analysis. In our study, fT3/fT4 ratio was found to be the most effective one in differentiating GD from AIT among ratios including fT3, fT4, and TSH levels. A cut-off value of 0.82 in the KOHORT1 with AUC of 0.789 (95% CI: 0.730-0.848) has attained 78.8% sensitivity and 65.3% specificity, while in the KOHORT2 group a cut-off of 0.32 AUC was 0.801 (95% CI: 0.596-1.000) with a specificity of 83.3%. For the other parameters the largest AUC was calculated for TRAb. At 0.84 IU/L cut-off in KOHORT1 the AUC was 0.923 (95% CI: 0.889-0.958) with 81.6% sensitivity and 91.0% specificity, while the AUC at 0.85 IU/L cut-off in KOHORT2 was 0.944 (95% CI: 0.851-1,000) with 93.8% sensitivity and 50% specificity. The combination of TRAb+fT3/fT4 further increased the specificity (97.1%). In conclusion, the fT3/fT4 ratio, TRAb level, and TRAb+fT3/fT4 combination are useful indices in differentiating GD from SAT. It was predicted that the use of these indices would reduce the use of scintigraphy and

strengthen the clinician's hand in cases where scintigraphy is contraindicated or unavailable.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

"Tirotoksikoz" ve "hipertiroidizm" terimleri sistemik dolaşımda ve dokularda tiroit hormon düzeyleri yüksekliği ile ilişkili hipermetabolik bir durumu ifade eder (1). Nedeninin ne olduğuna bakılmaksızın tiroit hormon yüksekliğine "tirotoksikoz" denir (2), ancak tiroit hormon düzeyindeki artışın kaynağı tiroit foliküllerinde yeni hormon sentezi ve sekresyonu ise tiroit bezi hiperfonksiyonuna vurgu yapan, "hipertiroidizm" terimi kullanılır (3).

İyot eksikliği olan bölgeler hariç tutulduğunda, Dünya aşikâr hipertiroidizm prevalansı %0,2-1,3 arasındadır (4, 5). Avrupa tiroit prevalans çalışmalarının meta-analizinde, hipertiroidizm prevalansı %0,75 olarak açıklanmıştır (5). Whickham (6) araştırması Birleşik Krallık'ta hipertiroidizm prevalansının kadınlarda %2,7 ve erkeklerde %0,23 olduğunu bildirmiş, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'nda (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES-III) ise genel popülasyonun %0,5'inde aşikâr hipertiroidizm, %0,7'sinde subklinik hipertiroidizm saptanmıştır (7). Ülkemizde Batı Karadeniz verilerinin analiz edildiği çalışmada hipertiroidi prevalansı %12 olarak hesaplanmıştır (8). Genel anlamda hipertiroidizm, kadınlarda %1-2, erkeklerde ise %0.1-0.2 prevalansa sahiptir (9). Hipertiroidizm insidansı; yaşla artar, beyaz ırkta ve iyot eksikliği olan bölgelerde de daha fazladır (10). Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri, sofraya tuzunun gönüllü ve/veya zorunlu iyotlanmasına rağmen, iyot eksikliği olan bölgelerde yaşamaktadır (11). Son epidemiyolojik veriler, iyot eksikliğinin, daha önce iyot açısından yeterli olduğu düşünülen sanayileşmiş ülkelerde de sorun olduğunu göstermektedir (12).

Tirotoksikozun, en yaygın nedeni Graves hastalığı (GH)'dır ve vakaların yaklaşık %80'ini oluşturur (13). Diğer yaygın etiyolojiler multinodüler guatr (MNG), toksik adenom (TA) ve otoimmün tiroiditler (OIT)'dir (14).

Tiroit hormonları sistemik etkiye sahip oldukları için çok sayıda genin transkripsiyonunu artırarak organ sistemlerini etkilerler. Bu nedenle tirotoksikoz belirti ve bulguları çoğu hastalıkla ortaktır. Geniş bulgu repertuarı ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. Tirotoksikoz etiyolojisi belirlenemediğinde ya da geciktiğinde; deliryum, uykusuzluk, anoreksi, osteoporoz, kas zayıflığı, atriyal fibrilasyon, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, tromboembolizm, mental durum değişikliği, kardiyovasküler kollaps ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (1, 15). Sekel riski yüksek olan popülasyonlar arasında hamile kadınlar, çocuklar ve yaşlılar bulunur (16). Yapılan çalışmalar tirotoksikoz ile artan morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiye dair kanıtlar sunmaktadır (17-19).

Tirotoksikoz etiyolojisi belirlenirken ayrıntılı öykü, fizik muayene, biyokimyasal testler ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Tirotoksikoz etiyolojisinin tespiti, uygun terapötik müdahaleyi belirlemek için esastır (20); ancak bu süreçte bazı zorluklar yaşanmaktadır. Bu zorluklar:

- **Tipik klinik bulguların olmaması:** Bazı GH'li hastalarda guatr, oftalmopati gibi tipik klinik bulgular yoktur (21, 22). Bu durum GH'nin diğer OIT'lerden ayrımını zorlaştırır.
- **Tiroid sintigrafisine ulaşılamaması ve/veya tiroid sintigrafisinin kontrendike olduğu durumların varlığı:** Subakut tiroidit tanısı nispeten kolaydır; ancak GH'de tiroit sintigrafisi sonucunu görmeden tanı koymak zordur (9). Bu iki patolojiyi ayırt etmek için standart yöntem tiroit sintigrafisidir, ancak sintigrafi maliyetinin yüksek olması nedeniyle çoğu merkezde ulaşılabılır değildir (23). Postpartum tirotoksikoz genellikle destrüktiftir, fakat bu dönemde GH de görülebilir. Tiroit sintigrafisinin gebelik ve emzirme döneminde kontrendike olması da tanı koymayı zorlaştıran diğer etkenlerdir.
- **Tanı ile uyumsuz tiroit reseptör antikoru (TRAb) düzeyi:** Tiroit sintigrafisinin bulunmadığı ya da gebelik, emzirme, ekzojen iyot maruziyeti gibi sintigrafinin kontrendike olduğu durumlarda, TRAb tirotoksikoz etiyolojisini belirlemek için yaygın olarak kullanılır (3). TRAb düzeyi, GH olgularının %10-30'unda negatif ve 'sessiz tiroidit' hastalarının %15'inde pozitif olabilir (24, 25). Tanı ile uyumsuz TRAb düzeyi tanı koymayı zorlaştırır.

Tirotoksikoz olgularında hem klinisyenin tanı koyma gücünü artırmak hem de ileri tetkiklere ihtiyacını azaltmak ve maliyeti düşürmek için ulaşılabilir, ucuz göstergelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenlerle tanıda kullanılan biyokimyasal belirteçlerin birbiri ile ilişkileri araştırılmıştır. Total T3/total T4 (TT3/TT4) oranının 20 ng/μg'nin üzerinde olması GH'yi destrüktif tiroidit (DT)'lerden ayıran ve GH tanısını destekleyen bir oran olarak bildirilmiştir (23, 26). SerbestT3/serbestT4 (sT3/sT4) oranının ayırıcı tanıya katkısını araştıran çalışmalar, subakut tiroiditi GH'den ayırt etmede yararlı bir gösterge olduğunu bildirmiştir (27, 28). Bir başka çalışma sT3/TSH oranının GH'nin diğer OIT'lerden ayırımında kullanışlı bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur (28). Klinik uygulamada tirotoksikoz etiyolojilerini ayırt etmek için ulaşılabilir, geniş popülasyona uygulanabilir, gebelik, emzirme...gibi durumlarda da kullanılabilecek, maliyeti düşük yöntemlere ihtiyaç vardır.

Bu kesitsel retrospektif çalışmada amacımız GH'nin OIT'lerden ayırımı için sT3, sT4, tiroit uyarıcı hormon (thyroid stimulating hormone, TSH), TRAb, anti tiroid peroksidaz (anti TPO) ve anti tiroglobulin (anti TG) düzeylerinin birbirleri ile olan ilişkilerini incelemek, ayırıcı tanıya katkı sağlayacak yeni bir indeks aramak ve tespit edilen tanı değeri en yüksek olan indeksin ayırıcı tanıya etkisini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

Tiroit bezi, boynun ön-alt kısmında, larinksin hemen altında, ikinci ve üçüncü trakeal halkalar seviyesinde lokalizedir, Yunanca "kalkan" anlamına gelen "thyreos" ve "şekil" anlamına gelen "eidos" kelimelerinin birleşiminden oluşur. Adını kalkan şeklindeki tiroit kıkırdağından alır (29).

2.1. Tiroit Bezi Anatomisi

Tiroit bezi damardan zengin ve yumuşak kıvamda, yaklaşık 12-20 gram ağırlığında, en büyük endokrin organlardan biridir. Tiroit bezi muazzam bir büyüme potansiyeline sahiptir, "guatr" olarak adlandırılan büyümüş formu yüzlerce gram ağırlığına ulaşabilir. Sağ ve sol olmak üzere iki loptan oluşur. Loblar; 3-4 cm uzunluğunda ve 2 cm genişliğindedir ve birbirlerine "isthmus" adı verilen yapı ile bağlıdır (1). Tiroglossal ductus kalıntısı "piramidal lob" da bazen eşlik edebilir. Kanlanması arteria thyroidea superior ve arteria thyroidea inferior; inervasyonundan nervus laryngeus superior ve nervus laryngeus inferior recurrens sorumludur.

2.2 Tiroit Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi, gebeliğin dördüncü haftasında primitif farinks tabanında, dil kökü seviyesinde gelişir (30). Gelişimi sırasında tiroglossal kanal boyunca göç ederek nihai yerine ulaşır. Klinik uygulamada göç hattı boyunca ektopik tiroit dokusuna rastlanabilir.

Tiroit folikülleri gebeliğin 29. gününde tiroglobulin (Tg) oluşturma kapasitesini kazanırken, iyodür konsantre etme ve tiroksin (T4) sentezleme kapasiteleri yaklaşık 11. haftaya kadar ertelenir. Hipofizin TSH sentezleme ve salgılama kapasitesi 14. haftaya kadar belirgin olmadığı için tiroidin erken büyümesi ve gelişmesi TSH'ye bağlı görünmemektedir. Fetal hipotalamik olgunlaşma ile tirotropin salgılatıcı hormon (thyrotropin releasing hormone, TRH) salgısının artması sonucu maternal serum TSH konsantrasyonu gebeliğin 18 ve 26. haftaları arasında yükselmeye başlar. Gebeliğin 10. haftasında tiroksin bağlayıcı globülin

(TBG), serumda saptanabilir ve konsantrasyonu terme kadar kademeli olarak artar. TBG konsantrasyonundaki bu artış, ikinci ve üçüncü trimesterde serum T4 konsantrasyonundaki ilerleyici artıştan da kısmen sorumludur (15).

2.3.Tiroit Bezi Histolojisi

Tiroit bezi karakteristik histolojik yapısı "folikül" dür. Folikül, bazal membranla çevrili tek sıra tirosit (tiroit hücre) tabakasından oluşur. Foliküllerin boyutu yaklaşık 200 µm'dir. 20-40 folikül bir araya gelerek gruplar oluşturur, bu gruplar fibröz septalarla birbirlerinden ayrılırlar. Folikül hücreleri polarizedir; bazolateral yüzeyleri dolaşıma (kılcal damarlara) yakinken, apikal yüzeyleri foliküler lümene bakar. Foliküllerin içi "kolloit" adı verilen visköz sıvı ile doludur. Kolloit, tiroit hormon öncüsü ve depo formu, çok büyük bir glikoprotein (660 KDa) olan "tiroglobulin" bulundurur (1, 15, 20).

Ayrıca, tiroit bezinde sıklıkla üst-orta üçte birinde foliküllerin arasında/etrafında "C hücreleri" adı verilen nöral krestten köken alan küçük hücre grupları da yer alır (15).

2.4. Tiroit Hormonları Fizyolojisi

Tiroit bezi, ön hipofiz bezinden salgılanan TSH kontrolünde, T4 ve T3 hormonlarını salgılar (31). Foliküler hücrelerin bazolateral yüzeyindeki reseptörüne bağlanan TSH, tiroid hormon salınımını ve sekresyonunu düzenler. TSH, reseptörüne bağlandığında tiroglobulin folikül lümeninden hücre sitoplazmasına reabsorbe edilir, proteolize uğrar ve açığa çıkan tiroid hormonları dolaşıma salgılanır (15). Tiroit bezinden salgılanan hormonların %93'ü T4 ve %7 si T3'tür. Salgılanan T4'ün tamamı dokularda T3'e dönüştürülür. Tiroit hormonlarının metabolizmaya etkilerine bakıldığında T3, T4'den dört kat daha güçlüdür, ancak dolaşımdaki T3 miktarı T4'e göre daha azdır ve T3'ün yarı ömrü T4'den çok daha kısadır (31).

Foliküllerin etrafında yer alan "C hücreleri" kalsiyum homeostazında rol alan "kalsitonin" hormonunun sentezinden ve salınımından sorumludur (32).

2.4.1 Tiroit Hormonlarının Sentezi ve Sekresyonu

Tiroit hormon sentezi için iki substrat gerekir; tiroglobulin ve iyot. Sentez sırasıyla dört basamakta gerçekleşir:

- a. **İyodürün Dolaşımdan Tirositlere Taşınması:** Tiroit hormonlarının sentezi için iyoda ihtiyaç vardır. İyot eser elementtir, iyodür formunda besinlerle vücuda alınır. Sentezin ilk ve hız kısıtlayıcı basamağı iyodürün dolaşımdan folikül hücrelerine taşınmasıdır. Tirositlerin bazolateral yüzeyinde *sodyum-iyodür birlikte taşıyıcı proteini* (Na^+/I^- symporter, NIS) yer alır. Bu protein TSH'n reseptörüne bağlanması ile bir iyodür iyonunu ve iki sodyum iyonunu, aktif transportla, iyodür konsantrasyonuna zıt yönde hücre içine taşır. Aktif transport için gereken enerji, hücre içi ve hücre dışı sodyum konsantrasyon farkını sürdürmek amacıyla çalışan, *sodyum-potasyum ATPaz pompasından* (Na^+/K^+ ATPaz) sağlanır. Hücre içine alınan iyodür tirosit apikal yüzeyinde yer alan *pendrin* adı verilen *klorür-iyodür zıt taşıyıcı proteini* ile folikül lümenine taşınır (1, 31)
- b. **İyodürlerin Oksidasyonu:** İyodürün iyoda dönüşümüdür. Tirositlerin apikal yüzeyinde yer alan tiroit peroksidaz enziminin H_2O_2 varlığında iyodürü oksitlenerek iyoda dönüştürmesidir (31).
- c. **Tirozinin İyodinasyonu (Organifikasyon):** Tiroglobulin, tirosit golgi cisimciğinde ve endoplazmik retikulumunda sentezlenip folikül lümenine salınır; 335.000 molekül ağırlığında, glikoprotein yapıda, tirozin aminoasidinden zengindir. İyotun tiroglobulin molekülündeki tirozin kalıntılarına bağlanmasına "organifikasyon" denir. Aktiflenen iyot, tirozin kalıntılarındaki aromatik çekirdeğinin 3. karbon atomuna bağlanırsa monoiyodo tirozin (MİT), 3'üncü ve 5'inci karbon atomlarına bağlanırsa diiyodotirozin (DİT) oluşur. Organifikasyon ile önce monoiyodotirozin (MİT) daha sonra diiyodotirozin (DİT) oluşur (31).
- d. **İyodotirozinlerin Birleşmesi:** Oluşan MİT'ler ve DİT'ler birbirleriyle eşleşerek triiyodotironin, T3 ve tetraiyotironin (tiroksin) T4'ü oluştururlar (31).

Tiroit hormonları tiroit foliküllerinde tiroglobuline bağlı şekilde depolanır. Tiroit hormon ihtiyacı olduğunda tiroisit apikal yüzeyinden *pseudopodositler* uzanarak folikül lümeninden küçük bir parça kolloidi içine alarak *pinositik veziküller* oluşturur, hücre sitoplazmasında lizozomlar proteazlar, kolloidi parçalayarak T3 ve T4'ün serbestleşmesini sağlarlar, serbestleşen tiroit hormonları difüzyon ile tiroisit bazalindeki kapillerlere geçerek dolaşıma karışırlar. Tiroit bezinden salgılanan hormonları %93'ü T4 ve %7'si T3 olmasına rağmen dokulara geçerken T4'ün yarısı deiyodine olup T3'e dönüşür (9).

2.4.2.Tiroit Hormonlarının Taşınması

Tiroit hormonları dokulara plazma proteinleri aracılığı ile taşınır. Taşınmada rol alan plazma proteinleri; plazma TBG, prealbümin ve albümindir. Dolaşımdaki tiroit hormonlarının %70-75'i TBG'ye bağlanarak taşınır (29).

2.4.3. Tiroit Hormonlarının Etkileri

Tiroit hormonları hücresel etkilerini "genomik" ve "non-genomik" mekanizmalarla gerçekleştirirler. Hücresel genomik etki ile nukleusta gen transkripsiyonu aktive ederek proteinlerin sentezini (protein yapıdaki enzimler, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler...gibi) artırır. Protein sentezindeki artış, vücutta yaygın işlevsel artışa neden olur (31). Gen transkripsiyonuna bağlı ortaya çıkan etkiler (büyüme, gelişme gibi) yavaş başlangıçlıdır.

Tiroit hormonlarının non-genomik etkileri kalp, karaciğer ve yağ dokuda gözlemlenir, bu etkileri hızlı başlangıçlıdır, iyon kanalları, oksidatif fosforilasyonun düzenlenmesi ya da ikincil habercilerin aktivasyonu ile meydana gelir (31).

Tiroit hormonları, metabolizmayı hızlandırır, büyük miktarlarda salındığında bazal metabolizma hızını yaklaşık iki kat arttırabilir. Metabolizma hızındaki artışı mitokondri sayısı ve hacmini artırarak sağlar, bu sayede artmış ATP ihtiyacı da karşılanmış olur (9, 31).

Tiroit hormonları, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz enzimi aktivitesini arttırarak daha fazla ATP tüketimine neden olur, ATP tüketimi sırasında açığa çıkan ısı vücut ısısını artırır, bu durum kalorijenik etki olarak adlandırılır (31).

Tiroit hormonları, intrauterin ve extrauterin erken dönem zihinsel ve fiziksel gelişim için önemlidir (9, 31).

Hücre içine glikoz alımını artırır, glikoliz ve glikoneogenezi uyarır. Lipitlerin yağ dokusundan mobilizasyonunu sağlayarak plazma serbest yağ asidi düzeylerini arttırır, yağ oksidasyonunu hızlandırır. Karaciğerde yağ depolanmasını artırarak plazma kolesterol ve trigliserit miktarlarını azaltır. Bir çok enzimin sentezini ve aktivasyonunu artırdığı için vücudun koenzim olarak görev yapan vitaminlere ihtiyacını da artırır (31, 33).

Kalbin atım sayısını, debisini ve arteryal kan basıncını arttırır. Solunum sayısını artırır. Barsak salgılarını artırır ve peristaltizmi hızlandırır. Santral sinir sisteminde uyarıcı role sahiptir (31).

2.4.4. Tiroit Hormonları Metabolizması

Tiroit hormonları çeşitli yollarla metabolize edilir: Glukuronidasyon, sülfasyon ve deiyodinasyon. En önemli metabolizma yolu deiyodinasyondur ve inaktivasyonun %80'i deiyodinasyon yolu ile gerçekleşir. Deiyodinasyonu katalize eden üç enzim tanımlanmıştır: Tip 1 (D1), tip 2 (D2) ve tip 3 (D3) iyodotironin deiyodinazlar. D1 ve D2, prohormon T4'ü biyoaktif formu T3'e dönüştüren ve rT3'ü 3,3'-T2'ye indirgeyen dış halka deiyodinaz aktivitesine sahiptir. D3, iç halka deiodinaz aktivitesine sahiptir ve T4'ü rT3'e ve T3'ü 3,3'-T2'ye indirger (34).

D1 büyük ölçüde karaciğer ve böbrekte bulunur, asıl görevi dolaşımdan rT3'ün (revers triiodotironin) temizlenmesidir, aynı zamanda plazma T3 üretimine de katkı sağlar. D2, merkezi sinir sistemi, hipofiz, kahverengi yağ dokusu ve kasta bulunur ve D2, değişen fizyolojik ihtiyaçlara uygun tiroid düzeyini ayarlar. D3, fetal dokularda ve yetişkin beyin dokusunda bulunur. D3 düzeyi, ciddi hastalıklar, kanserler gibi patolojik durumlarda artış gösterir.(34)

Deiyodinasyon ile tiroit hormon yapısından ayrılan iyodürün bir kısmı idrar ve dışkı ile vücuttan atılırken bir kısmı da tekrar tiroit hormon sentezinde kullanılmak üzere tiroisitlerce geri alınır (33).

2.4.5. Hormonların Regülasyonu

Tiroit hormonlarının salınımı hipotalamo-hipofizer aksın kontrolündedir. Ön hipofizden salınan glikoprotein yapıdaki TSH, tiroit bazolateral membranında yer alan reseptörüne bağlandığında ikincil haberci sistemi cAMP aktivasyonu gerçekleşir ve tiroit hormonlarının salınımı ile ilgili basamaklar uyarılır. Dolaşımda artan tiroit hormonları, ön hipofizden TSH salınımı yapan hücreleri direkt uyararak TSH salınımını baskılar, bu negatif feedback mekanizması vücutta tiroit hormon düzeyinin belli bir seviyede tutulmasını sağlar (1, 31)

TSH ise hipotalamustan salgılanan TRH kontrolündedir. TRH, ön hipofiz hücrelerinden TSH üretimini ve salınımını artırır (1, 31).

2.5. Tirotoksikozlar

Tirotoksikoz; dolaşımda endojen ya da ekzojen kaynaklı tiroit hormonlarının yüksek olduğu hipermetabolik bir durumdur (21).

Tirotoksikoz kliniği, asemptomatikten subkliniğe veya hayati riski yüksek tiroit fırtınasına kadar farklı şiddetlerde olabilir. Tipik semptomlar, tiroit hormonları yüksekliğinin neden olduğu hipermetabolik duruma bağlı olup kilo kaybı, sıcağa tahammülsüzlük ve çarpıntıyı içerir. Tirotoksikoz ayırıcı tanısı geniştir. Uygun tedavi düzenleyebilmek için öncelikle etiyoloji belirlenmelidir. Etiyolojiyi belirlemek için de kapsamlı fizik muayene, laboratuvar çalışmaları ve görüntülemenin bir kombinasyonunu gerekir. Tirotoksikoz yeterince tedavi edilmezse, deliryum, osteoporoz, kas güçsüzlüğü, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, tromboembolik hastalık, kardiyovasküler kollaps ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (35).

2.5.1.Tirotoksikoz Epidemiyolojisi

İyot eksikliği olan bölgeler hariç tutulduğunda, Dünya aşikâr hipertiroidizm prevalansı %0,2-1,3 arasındadır (4, 5). Whickham (6) araştırması Birleşik Krallık'ta hipertiroidizm prevalansının kadınlarda %2,7 ve erkeklerde %0,23 olduğunu bildirmiş, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'nda (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES-III) ise genel popülasyonun %0,5'inde aşikâr hipertiroidizm, %0,7'sinde subklinik hipertiroidizm saptanmıştır (7). Avrupa'da yapılan tiroit prevalans çalışmalarını değerlendiren meta-analizde, hipertiroidizm prevalansı %0,75 ve insidansı 100.000'de 51 olgu olarak açıklanmıştır (5). Ülkemizde Batı Karadeniz verilerinin analiz edildiği çalışmada hipertiroidi prevalansı %12 olarak hesaplanmıştır (8).

Genel anlamda hipertiroidizm, kadınlarda %1-2, erkeklerde ise %0.1-0.2 prevalansa sahiptir (9). Kadınlarda 10 kat daha fazla görülür (14). Hipertiroidizm insidansı; yaşla artar, 20-50 yaşları arasında pik yapar (36), beyaz ırkta ve iyot eksikliği olan bölgelerde de daha fazladır (10). GH tirotoksikoz'un en yaygın nedendir, insidansı 100.000 kişide 20-50'dir. Tirotoksikozlu hastaların %1-2'sinde ciddi tiroid fırtınası komplikasyonu gelişir (35).

2.5.2. Tirotoksikozların Sınıflandırılması

2.5.2.1. Hipertroidizm ile birlikte olan tirotoksikozlar

Kandaki tiroid hormon yüksekliğinin endojen tiroid hormon sentezinden kaynaklandığı, radyoaktif iyot uptake'inin yüksek olduğu tirotoksikozlardır.

Graves hastalığı: TSH reseptörüne karşı antikor (TRAb) gelişimi ile karakterize, multisistemik otoimmün bir bozukluktur (37). GH'nın 1950'lere kadar otoimmün bir hastalık olduğu bilinmiyordu. Graves hastalarından alınan serumların yine aynı hastalara enjeksiyonu (self enjeksiyon) sonrası tiroid hormonlarının yükseldiği tespit

edildi ve bunun üzerine dolaşımında TSH uyarısını yapan başka bir molekülün daha varlığından şüphe edildi (38, 39).

Tirotoksikozun, en yaygın nedeni GH olup vakalarının yaklaşık %80'ini oluşturur (26). GH, kadınlarda erkeklerden en az 7-10 kat daha fazla görülür. On üç yaşında görülme sıklığı artmaya başlar ve 30 yaşından sonra sabit kalır. Ortalama görülme yaşı 47'dir. Tipik bir GH hastası, iştah artışına rağmen kilo kaybından, terlemeden, sıcağa tahammülsüzlükten, çarpıntıdan, parmaklarındaki ince tremordan, sinirlilikten ve ishalden şikâyet eder. Hastaların yarısında diffüz guatr mevcuttur. Hastaların %61'inde ilk belirtiden tanıya kadar geçen süre 6 aydan azdır. GH tanısı alanların %50'sinde ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü mevcuttur (40, 41).

TSH reseptörlerinin tiroit bezinin dışında fibroblastlar, fibrositler, adipositler, osteoblastlar, osteoklastlar ve hipofiz folikülostellat hücrelerinde de eksprese edilmektedir. Artan TSH reseptör antikorları (TRAb) periferik dokulardaki TSH reseptörlerine bağlanarak orbitopatiye ve oftalmopatiye neden olur (42).

Multinodüler guatr (MNG): MNG tiroit bezi hastalıkları arasında en sık görülenidir. Normal tiroit bezi oldukça homojen bir yapıdadır, ancak bazen tiroit folikülleri içerisinde kolloid birikip, folikülerin büyümesine neden olarak nodüller bir yapı oluşturabilir. 1 cm'den büyük nodüller klinik olarak palpasyonla saptanabilir. Genel popülasyonun en az %4'ünde tiroit nodülü bulunmaktadır (43). Tirotoksikozların ikinci en sık nedeni olan toksik multinodüler guatr (TMNG) multinodüler tiroid bezi zemininde gelişen fonksiyonel nodüllerin otonomi kazanmasıdır (1, 43). MNG iyot eksikliği olan yerlerde daha sık görülür. Tiroid stimulan hormon reseptörü gen mutasyonun patolojiden sorumlu olabileceği belirtilmektedir (44).

Toksik adenom: Tiroit bezinin iyi huylu lezyonlarıdır. Tiroit adenomlarının çoğu sporadiktir. Bu lezyonlar tiroit hormonu üretimi (fonksiyonel) açısından aktif ya da inaktif olabilir. Fonksiyonel olarak aktif tiroit adenomu "toksik adenom" olarak adlandırılır (45). Toksik adenomda tirotoksikoz kliniği gözlemlenir. Tiroit adenomu gelişimden çevresel ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Tüm dünyada,

özellikle az gelişmiş ülkelerde tiroit adenomlarının gelişmesinin en yaygın çevresel neden iyot eksikliğidir. PAX8, foliküler hücre farklılaşmasında yer alan bir genidir. PAX8-PPAR gen yeniden düzenlemesi, vakaların %4-13'ünde tespit edilmiş olup tiroit adenomu gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (46).

Tiroit hormon direnci (thyroid hormone resistance, THR): Tiroit hormonlarına karşı bozulmuş duyarlılık ile tanımlanan klinik bir sendromdur. Yaygın şekli, tiroit hormon reseptör beta (THR β) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (47). Yenidoğan tarama programlarının çoğunda TSH seviyeleri ölçüldüğü için THR β gen mutasyonunun kesin insidansı bilinmemektedir. Cinsiyetler arasındaki sıklık eşittir, THR β 'nin kalıtımı tipik olarak otozomal dominanttır (48, 49). THR'de TSH düzeyi normal veya yüksek, sT4 ve sT3 düzeyleri ise yüksektir. Serum TSH düzeyi ölçümü tiroit hormonlarına azalmış duyarlılığı belirlemek için en duyarlı test olmaya devam etmektedir (50).

İyoda bağlı tirotoksikoz: Endemik iyot eksikliği görülen bölgelerde, verilen iyot takviyesi bazı bireylerde iyodun tetiklediği tirotoksikoz tablosuna yol açar, bu durum "Jod Basedow etkisi" olarak adlandırılır (1).

2.5.2.2. Hipertiroidizm ile birlikte olmayan tirotoksikozlar

Kandaki tiroit hormon yüksekliğinin tiroit bezi destrüksiyonundan ya da ekzojen tiroit hormon alımından kaynaklandığı, radyoaktif iyot uptake'inin düşük olduğu tirotoksikozlardır.

Akut süpüratif tiroidit: Tiroit bezi enfeksiyona karşı oldukça dirençlidir. Tiroit bezi vaskülaritesi, lenfatik drenaji, dokuda büyük miktarlarda iyot bulunması, hidrojen peroksidin tiroid hormonunun sentezi için bir gereklilik olarak bez içinde üretilmesi ve bezi koruyan kapsüllü yapısı sayesinde enfeksiyonlara karşı korunur (51). Akut süpüratif tiroidit sıklıkla immünsupresif hastalarda görülür. Etkenler; *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* ve *Haemophilus influenza* gibi organizmalardır. Akut süpüratif tiroidit, tiroit hastalığının %0,1-0,7'sinden sorumlu olduğu bildirilen

(52, 53) ve tedavi edilmediği takdirde %12'ye varan veya daha yüksek mortaliteye neden olabilen nadir görülen bir durumdur (54).

Subakut granüloamatöz tiroidit (non-süpüratif, dev hücreli veya de Quervain tiroiditi): Doğrudan veya dolaylı olarak tiroit bezinin viral bir enfeksiyonundan kaynaklandığı ve sıklıkla bir üst solunum yolu hastalığını takip ettiği düşünülmektedir. Kabakulak virüsü, koksakivirüs, influenza virüsü, ekovirüs ve adenovirüs etiyolojik ajanlar olabilir (1). Nadir görülmektedir. Genellikle üreme çağıdaki kadınlarda viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben görülür (55). Semptomları farenjite benzediği için gözden kaçabilmektedir. Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla görülür, 20-50 yaşları arasında pik yapar.

Sessiz (ağrısız) tiroidit: Tiroit bezinde lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir. Tirotoksikoza ve hipotiroidizme yol açabilir (56). Postpartum tiroidit, sessiz (ağrısız) tiroiditin bir alt formu olarak kabul edilir (57). Etkilenen hastalar çoğunlukla 30 ila 60 yaş arasındadır ve kadınlarda daha fazla görülür (58). Histolojik incelemede destrüksiyona uğrayan foliküller ve lenfositler ve plazma hücreleri tarafından infiltre edilmiştir (58, 59).

İlaç ilişkili tiroiditler: Bu tiroiditler farmakoterapilerin bir komplikasyonu olarak da karşımıza çıkabilir. Klinik pratikte karşılaşılan ilaç ilişkili tiroidit en sık amiodaron ile olur. Ayrıca interferon, lityum ve sitokin kullanımı sırasında da görülebilir. (60, 61).

Tirotoksikozis factitia: Eksojen tiroit hormonunun fizyolojik düzeyin üstünde istemli ya da istemsiz alımından kaynaklanır (62). Sıklıkla, tiroit kanseri, primer hipotiroidizm hastalarında iyatrojenik olarak görülür. İyatrojenik olmayan tirotoksikoz factitia, psikiyatrik hastalığı olan hastalarda görülebilmektedir (61, 62). Sığır tiroit dokusu içeren etlerin tüketimi nedeniyle aşırı tiroit hormonu alımı da tirotoksikoza neden olur. Bu durum "hamburger tirotoksikozu" olarak adlandırılmaktadır (63, 64).

Struma ovarii: Tiroit dokusunun baskın veya tek bileşen olduğu bir teratom olan Struma ovarii, tüm yumurtalık tümörlerinin %2.7'sini oluşturur. Patogenezi belirsizdir. Struma vakaların sadece yaklaşık %5'inde hipertiroidizm görülür (65).

Metastatik tiroit karsinomları: Tiroit bezinde görülen tümörler primer ya da metastatik (lenfoma, pankreas tümörü, akciğer tümörü, timoma gibi) olabilirler. Primer tiroit tümörlerinden en sık foliküler karsinom görülebilir. Diferansiye tümör dokusundan salınan hormon tirotoksikoz tablosundan sorumludur (66).

İnsan koryonik gonadotropini ile ilişkili tirotoksikoz: İnsan koryonik gonadotropini (human chorionic gonadotropin, hCG), 145 amino asitlik bir beta alt biriminden ve 92 amino asitlik bir alfa alt biriminden oluşan heterodimer yapıda bir hormondur. Alfa alt birimi, luteinize edici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve TSH ile aynıdır. Yüksek dozlarda hCG, TSH reseptörü ile çapraz reaksiyona girerek T4 ve T3 salgılanmasında artışa ve ardından TSH salgılanmasının baskılanmasına yol açabilir (67, 68). Otoimmün kökenli olmayan gestasyonel geçici tirotoksikoz, hCG yoluyla TSH reseptörünün uyarılmasından kaynaklanır (69, 70). hCG'nin neden olduğu hipertiroidizm, hamile kadınların yaklaşık %1.4'ünde, çoğunlukla hCG seviyeleri 70-80.000 IU/L'nin üzerinde olduğunda ortaya çıkar (71). Trofoblastik tümörlerde (koriokarsinom, mol hidatiform...gibi) de hCG artışına sekonder tirotoksikoz görülür (72).

2.6. Tirotoksikozlarda Tanı Yöntemleri

Tirotoksikoz etiyolojisini belirlerken ayrıntılı öykü, fizik muayene bulguları, biyokimyasal testler ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Tirotoksikoz etiyolojisinin tespiti, uygun terapötik müdahaleyi belirlemek için esastır (20).

2.6.1. Laboratuvar testleri

Tirotoksikoz belirtileri ile başvuran kişide ilk istenecek laboratuvar testleri TSH ve sT4 olmalıdır (2). TSH ölçümü tiroit hastalıkları tanısında en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip testtir, duyarlılığı %98 ve özgüllüğü %92'dir (73). TT3 ve TT4 düzeyleri TBG değişikliklerden büyük oranda etkilendikleri için, sT4 ve sT3 düzeyleri ölçümü klinik uygulamada daha çok tercih edilir.

Tiroglobulin (Tg), follikülerde sentezlenen bir glikoproteindir. Tg konsantrasyonu; tiroit agenezi, total veya subtotal tiroidektomi, radyoaktif iyotla ablasyon, TSH supresyonu gibi durumlarda düşüktür, toksik adenom, tiroit destrüksiyonu, tiroit reseptörlerinin aktivasyonu ya da diferansiye tiroit kanseri gibi durumlarda yüksektir (74).

TRAb, TSH reseptörüne karşı antikorı gelişen otoantikordur, Graves hastalığının tanısında kullanılır. 1,5 IU/L den yüksek değerleri pozitif olarak değerlendirilir.

Anti-TPO tiroit hormon sentezinde rol alan tiroit peroksidaz enzimine karşı gelişen otoantikordur, sağlıklı bireylerin %8-9'unda da pozitifdir. Graves vakalarının %54-74'ünde saptanabilir (1).

2.6.2. Görüntüleme yöntemleri

- Ultrasonografi (USG) tiroit parankim ve nodüllerin değerlendirilmesinde sıklıkla tercih edilen non-invaziv bir yöntemdir.
- Radyoaktif iyot uptake (RAIU) testi TSH düzeyi düşük ya da normal olan vakaların ayırıcı tanısında kullanılır, rutin değerlendirmede yeri yoktur (75).
- Tiroit sintigrafisi, tiroit bezinin anatomik yapısı, fonksiyonelliği ve ayrıca ektopik yerleşimli tiroit dokularının tespiti açısından bilgi sağlar (76)

2.6.3. Biyopsi

Tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) hızlı sonuç veren, ucuz, tiroit nodüllerinin malignite açısından ayırımında sıklıkla kullanılan invaziv bir yöntemdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna ve hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlanmış olup, Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 09.2022.1039 protokol numarası ile 23/07/2022 tarihinde onaylanmıştır (Ek-1).

3.2. Çalışma Dizaynı ve Katılımcılar

1.Haziran.2014-31.Aralık.2020 ve 1.Ocak.2021-30.Haziran.2022 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi endokrinoloji veya dahiliye polikliniklerine başvuran "hipertiroidi ve/veya tirotoksikoz" ön tanıları ile tiroit sintigrafisine yönlendirilen, herhangi bir tedavi başlanmamış ve ilk başvuru sırasında en az "TSH, sT3 ve sT4 " testleri yapılmış hastaların tıbbi kayıtları hastane veri tabanından geriye dönük olarak incelendi. Demografik verileri, TSH, sT3, sT4, TRAb, anti TPO, anti TG biyokimyasal testlerinin sonuçları ve sintigrafi raporları derlenen hastalardan, dahil edilme kriterlerini karşılayanlar çalışmaya alındı (Tablo3.1).

Tablo 3.1 Dahil olma ve dışlama kriterleri	
Dahil edilme kriterleri:	Dışlama kriterleri:
• On sekiz yaş ve üzeri olmak • Tirotoksikoz veya hipertiroidi ön tanısı ile sintigrafisi çekilmiş olmak • İlk başvuru sırasında, henüz tedavi başlanmamışken, en az TSH, sT3 ve sT4 testleri yapılmış olmak • Düşük serum TSH seviyelerinin ve yüksek serum sT3 ve/veya sT4 seviyelerinin varlığı • GH ya da SAT tanısı almış olmak.	• On sekiz yaşından küçük olmak • TSH, sT3 ve sT4 test sonuçlarından herhangi birinin olmaması • Tirotoksikoz ile ilişkili herhangi bir tedavi almış ya da alıyor olmak (antitiroit ilaç kullanımı, RAI, tiroidektomi operasyonu vb.) • Gebelik • Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, malignite, aktif enfeksiyon varlığı • Amiodaron, lityum tedavisi alıyor olmak

Tirotoksikozis ile ilişkili herhangi bir tedavi almamış olmak (antitiroit ilaç, RAI, tiroidektomi operasyonu vb.)	Ekzojen iyot maruziyet
---	--

3.3. Tanımlamalar

Dahil olma kriterlerini karşılayanlardan, 1.Haziran.2014-31.Aralık.2020 tarihleri arasında başvurular "KOHORT1", 1.Ocak.2021-30.Haziran.2022 tarihleri arasında başvurular "KOHORT2" grubu olarak adlandırıldı. Her iki kohort arasında ölçüm yöntemlerinde farklılıklar vardı. Grupların tirotoksikoz etiyolojisi uzman bir endokrinolog tarafından gözden geçirildi ve doğrulandı. Tiroit sintigrafisi GH tanısı için altın standart test olarak kullanıldı.

GH tanısı klinik bulguların varlığı ve/veya tiroit otoantikor pozitifliği ve tiroit sintigrafisinde yüksek RAI veya teknesyum-99m (Tc-99m) tutulumu ile, SAT tanısı klinik bulguların varlığı ve tiroit sintigrafisinde düşük RAI veya Tc-99m tutulumu ile konuldu.

KOHORT1 grubu GH1 ve SAT1, KOHORT2 grubu GH2 ve SAT2 olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. KOHORT1 ve KOHORT2'de veriler ayrı ayrı değerlendirildi.

3.4. Serum Örneklerinde Yapılmış Analizler

1.Haziran.2014-31.Aralık.2020 tarihleri arasında sT3, sT4, TSH, anti TG testlerinin ölçümü UniCel DxI 800 Immunassay System (Beckman Coulter, ABD) cihazında kemilüminesans immünolojik analiz yöntemi ile, TRAb ve anti TPO testleri Roche Cobas E601 immünolojik test analizöründe (Roche Diagnostics, İsviçre) elektrokemilüminesans immünolojik analiz yöntemi (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) ile gerçekleştirilmişti. TSH, sT3, sT4, TRAb, anti TPO, anti TG testlerinin çalışıldığı cihazlar, ölçüm aralıkları ve referans aralıkları Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2 KOHORT1 grubunda yer alan testlerin çalışıldığı cihazlar, ölçüm aralıkları ve referans aralıkları			
TEST ADI	CİHAZ	ÖLÇÜM ARALIĞI	REFERANS ARALIĞI
TSH	Beckman Coulter	0.005-50.0 mIU/L	0.34-5.6 mIU/L
sT3	Beckman Coulter	0.88-30 pg/mL	2.5-3.9 pg/mL
sT4	Beckman Coulter	3.2-77.2 pmol/L	7,86-14,41 pmol/L
TRAb	Roche	0.8-40 IU/L	0.00-1.75 IU/L
Anti TPO	Roche	9-600 IU/mL	0-34 IU/mL
Anti TG	Beckman Coulter	0.9-2500 IU/mL	0-115 IU/mL

1.Ocak.2021-30.Haziran.2022 tarihleri arasında sonuçları derlenen hastaların TSH, sT3, sT4, TRAb, anti TPO, anti TG testleri ölçümü ise Cobas E801 immünolojik test analizöründe (Roche Diagnostics, İsviçre) elektrokemilüminesans immünolojik analiz yöntemi (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) ile yapıldı. TSH, sT3, sT4, TRAb, anti TPO, anti TG testlerinin çalışıldığı cihazlar, ölçüm aralıkları ve referans aralıkları Tablo 3.3'te yer almaktadır.

Tablo 3.3 KOHORT2 grubunda yer alan testlerin çalışıldığı cihazlar, ölçüm aralıkları ve referans aralıkları			
TEST ADI	CİHAZ	ÖLÇÜM ARALIĞI	REFERANS ARALIĞI
TSH	Roche	0.005-100 mIU/L	0.48-4.81 mIU/L
sT3	Roche	0.195-6.51 ng/mL	3.1-6.8 pmol/L
sT4	Roche	5.40-320 nmol/L	10.2-19.6 pmol/L
TRAb	Roche	0.8-40 IU/L	0.00-1.75 IU/L
Anti TPO	Roche	9-600 IU/mL	0-34 IU/mL
Anti TG	Roche	10-4000 IU/mL	0-115 IU/mL

Her iki kohortta da ölçüm birimleri ortak ölçüm birimlerine çevrildi. sT3, sT4 değerleri için "pmol/L", TSH için "mIU/L" ve TRAb, anti TPO, anti TG için "mIU/L" ölçüm birimleri kullanıldı.

3.5. Veri Analiz

Analizler ‘Statistical Package for the Social Sciences’ (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) 21, ‘MedCalc’ (DeLong) ve ‘Analyse-it Software’ (United Kingdom) istatistik programları ile, verilerin normallik denetimi Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Verilerin dağılımı normal ise, ortalama ve standart sapma (ortalama; $\pm$ standart sapma), eğer dağılım normal değilse ortanca ve %25-%75 diliminde (ortanca; %25-%75 persantil) olarak ifade edildi. Normal dağılan ölçümsel veriler bağımsız gruplarda t testi ile, diğerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Testlerin tanısal gücünün değerlendirilmesi için ROC grafikleri çizildi ve eğri altında kalan alan (EAA) değerleri en yüksek olan parametreleri kullanarak tirotoksikozis tanısını en isabetli şekilde tahmin edebilecek parametre kombinasyon modelleri oluşturabilmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Daha sonra bu lojistik regresyon analizinden elde edilen öngörülen olasılık (predicted probability) değerlerini kullanarak bu kombinasyonların ROC eğrileri de çizildi. Eğri altında kalan alan ve belirlenen eşik değere göre duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı (77, 78).

4. BULGULAR

1.Haziran.2014-30.Haziran.2022 tarihleri arasında incelenen 2540 hastanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 399 tanesi çalışmaya alındı. 1.Haziran.2014-31.Aralık.2020 tarihleri arasındaki hastalar KOHORT1 (n=357, GH1=284 ve SAT1=73) grubunu, 1.Ocak.2021-30.Haziran.2022 tarihleri arasındaki hastalar KOHORT2 (n=42, GH2=36, SAT2=6) grubunu oluşturdu. Her iki kohort kendi içinde GH ve SAT alt gruplarına ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen 399 hastanın yaş, cinsiyet ve tanı dağılımı Tablo 4.1’de yer almaktadır. GH1 alt grubundaki 284 hastanın ortalama yaşı 37.1, yaş aralığı 23.2-51 yıl, cinsiyetleri %40.9 erkek ve %59.1 kadındı. SAT1 alt grubunda ise 73 hastanın ortalama yaşı 42.7, yaş aralığı 29.5-55.9 yıl, cinsiyetleri %35.6 erkek ve %64.4 kadındı. GH2 alt grubundaki 36 hastanın ortalama yaşı 38.1, yaş aralığı 23.5-52.7 yıl, cinsiyetleri %36.1 erkek ve %63.9 kadındı. SAT2 alt grubunda ise 6 hastanın ortalama yaşı 29.8, yaş aralığı 20.4-39.2 yıl, cinsiyetleri % 50 erkek ve %50 kadındı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı, yaş ve cinsiyet dağılımları					
		Kadın	Erkek	Yaş	
KOHORT1 (n=357)	GH 1 (n=284)	168 (%59.1)	116 (%40.9)	37.1±13.9	(p=0.003)
	SAT 1 (n=73)	47 (%64.4)	26 (%35.6)	42.7±13.2	
KOHORT2 (n=42)	GH 2 (n=36)	23 (63.9)	13 (%36.1)	38.1±14.6	(p=0.758)
	SAT 2 (n=6)	3 (%50)	3 (%50)	29.8±9.4	

KOHORT1 grubunu oluşturan GH1 ve SAT1 alt grupları arasında yaş, TSH, sT3, TRAb, anti TPO, anti TG, tiroglobulin düzeyleri ile sT3/sT4, sT3/TSH, sT4/TSH oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.sT3 ortanca değeri GH1 alt grubunda SAT1 alt grubuna göre yüksekti, GH1 ve SAT1 alt grupları ortanca değerleri sırasıyla 24.5 (16.8-42.3) pmol/L, 18.3 (16.2-22.2) pmol/L ve p değeri 0.020 olarak bulundu. sT3/sT4 oranı; GH1 alt grubunda, SAT1 alt grubuna göre yüksek olup GH1 ve SAT1 alt gruplarında ortalama ve SD değerleri sırasıyla 1.06±0.33 ve 0.77±0.27 idi

($p<0.001$). TRAb düzeyi GH1 alt grubunda SAT1 alt grubuna göre yüksekti ve GH1, SAT1 alt grupları ortanca değerleri sırasıyla 3.5 (1.3-9.0) IU/L ve 0.32 (0.30-0.51) IU/L olarak ölçüldü ($p<0.001$). Tablo 4.2.'de gösterildiği gibi KOHORT1'i oluşturan her iki alt grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulunan TSH, sT3, sT3/sT4, sT3/TSH, sT4/TSH, TRAb, anti TPO, anti TG değerleri GH1 alt grubunda yüksek; yaş ve tiroglobulin değerleri ise SAT1 alt grubunda daha yüksek tespit edildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. KOHORT1'i oluşturan GH tanılı vakaların bulunduğu GH1 ve SAT tanılı vakaların bulunduğu SAT1 alt gruplarına ait tiroit ile ilişkili testlerin ve oranların karşılaştırması

	GH 1 (n=284)	SAT 1 (n=73)	*p değeri
Yaş	37.1±13.9	42.7±13.2	0.003
Cinsiyet E/K	% 40.9/59.1	% 35.6/64.4	0.463
Süre (gün)	19.0 (3.0-34.0)	12.0 (2.0-20.0)	0.003
TSH (mIU/mL)	0.15 (0.15-0.20)	0.15 (0.15-0.40)	0.020
sT3 (pmol/L)	24.5 (16.8-42.3)	18.3 (16.2-22.2)	<0.001
sT4 (pmol/L)	26.6 (17.2-43.7)	23.2 (17.1-37.1)	0.422
sT3/sT4	1.06±0.33	0.77±0.27	<0.001
sT3/TSH	1.4 (0.9-2.6)	0.99 (0.4-1.4)	<0.001
sT4/TSH	1.5 (0.9-2.4)	1.14 (0.67-1.82)	0.019
TRAb (IU/L)	3.5 (1.3-9.0) (n=109)	0.32 (0.30-0.51) (n=61)	<0.001
Anti TPO (IU/L)	40.6 (2.1-437.0) (n=156)	0.75 (0.4-1.9) (n=24)	<0.001
Anti TG (IU/L)	108.5 (1.5-494.5) (n=114)	0.9 (0.9-1.07) (n=18)	<0.001
Tiroglobulin (µg/L)	23.5 (8.4-91.5) (n=28)	108.4(14.5-1202.7) (n=7)	0.035

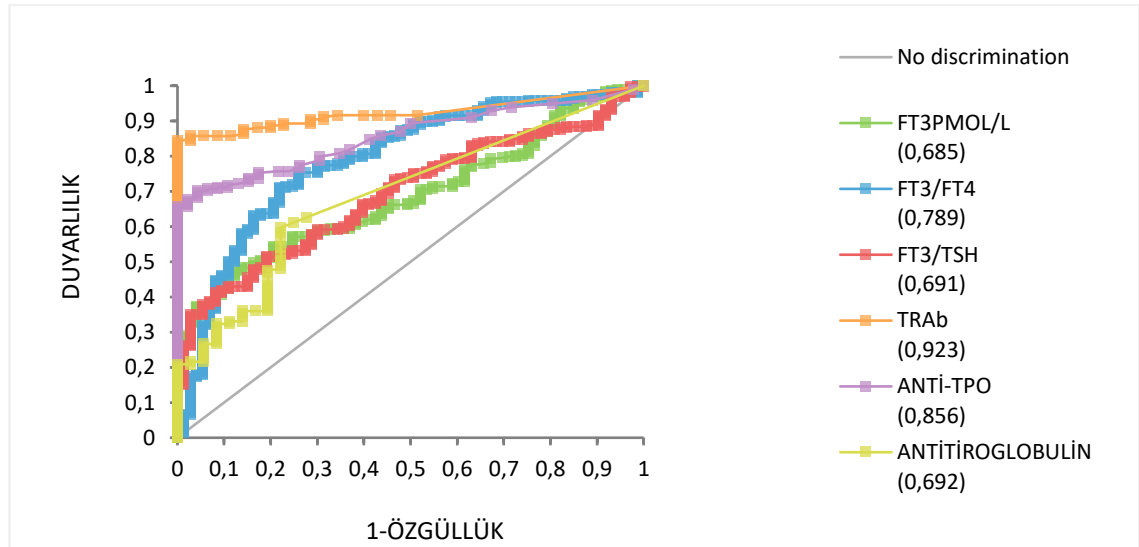
*Veriler ortalama ± SD ve ortanca (25-75) yüzdelik diliminde verilmiştir. *p değeri <0.05 (Mann-Whitney U analizi ve eşleşmemiş t testi analizi) anlamlı olarak kabul edilmiştir.*

Gruplar arasında farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunan ($p<0,05$) parametreler için, GH1 ve SAT1 gruplarında, “Receiver Operating Characteristic” (ROC) analizi yapıldı (Şekil 1). Tablo 4.3' de görüldüğü gibi tüm parametrelerde eğri altında kalan alan (EAA)>0.68'den büyük saptandı. Tekli ROC analizinde sT3 için

18.5 pmol/L eşik değerinde EAA 0.685, duyarlılığı %65.7, özgüllüğü %50 ve sT3/sT4 için 0.82 eşik değerinde EAA 0.789, duyarlılığı %78.8, özgüllüğü %65.3 ve sT3/TSH için 1.05 pmol/mlU eşik değerinde EAA 0.691, duyarlılığı %70.1, özgüllüğü %54.2 olarak saptandı. Anti TPO için 2.1 IU/L eşik değerinde EAA 0.856, duyarlılığı %74.8, özgüllüğü %75.6 ve anti TG için 0.95 IU/L eşik değerinde EAA 0.692, duyarlılığı %84.3, özgüllüğü %71.4, bulundu. Tiroid parametrelerinden en yüksek EAA TRAB parametresinde olup 0.84 IU/L eşik değerinde, EAA 0.923, duyarlılık %81.6 ve özgüllük %91.0'di.

Tablo 4.3. GH1 ve SAT1 gruplarının ROC analizi sonuçları

	EAA %95 GA	Eşik değeri	Duyarlılık	Özgüllük	p
sT3 (pmol/L)	0.685 (0.626-0.744)	18.50	65.7	50	<0.001
sT3/sT4	0.789 (0.730-0.848)	0.82	78.8	65.3	<0.001
sT3/TSH (pmol/ml)	0.691 (0.633-0.750)	1.05	70.1	54.2	<0.001
TRAb (IU/L)	0.923 (0.889-0.958)	0.84	81.6	91.0	<0.001
Anti TPO (IU/L)	0.856 (0.810-0.902)	2.10	74.8	75.6	<0.001
Anti TG (IU/L)	0.692 (0.610-0.774)	0.95	84.3	71.4	<0.001



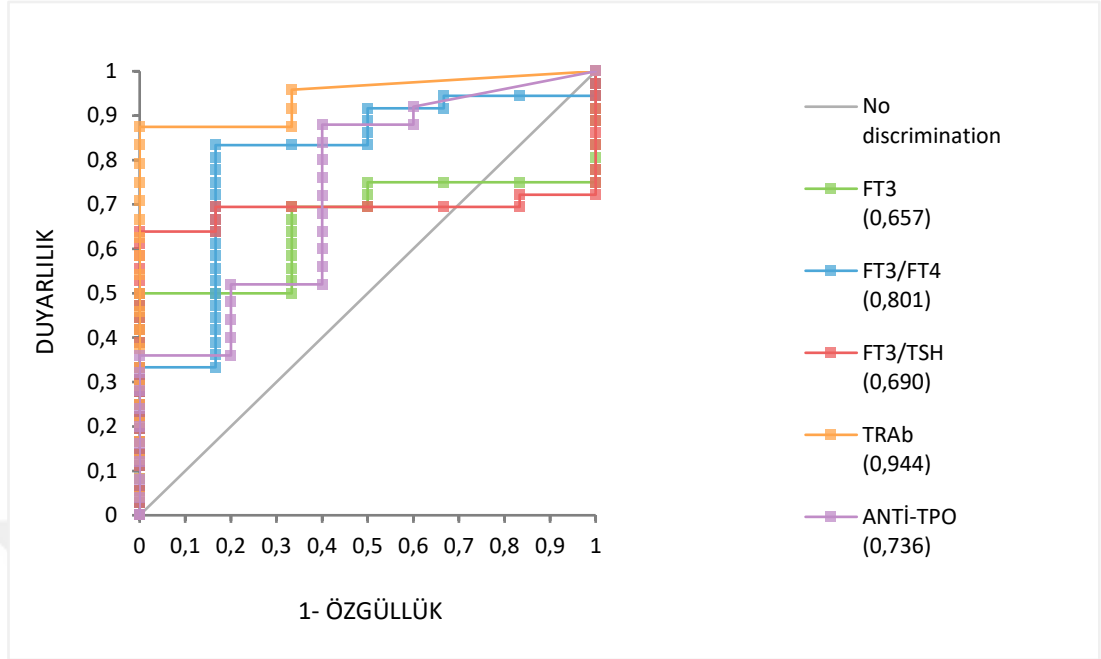
Şekil 1 = GH 1 ve SAT 1 gruplarının tekli ROC grafiği

KOHORT2 grubunu oluşturan GH2 ve SAT2 alt gruplarında sT3/sT4 oranı ve TRAB düzeyi arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. sT3/sT4 oranı

GH2 ve SAT2 alt grupları ortanca değerleri sırasıyla 1.49 (0.36-3.15) ve 0.29 (0.25-0.83) idi ($p=0,016$). TRAb değeri GH2 ve SAT2 alt grupları ortanca değerleri sırasıyla 4.8 (2.3-15.4) IU/L ve 0.80 (0.80-1.24) IU/L olarak ölçüldü ($p=0,008$). Bu iki parametre GH2 alt grubunda daha yüksekti (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 KOHORT2'yi oluşturan GH tanılı vakaların bulunduğu GH2 ve SAT tanılı vakaların bulunduğu SAT2 alt gruplarına ait tiroit ile ilişkili testlerin ve oranların karşılaştırması			
	GH2 (n=36)	SAT2 (n=6)	*p değeri
Yaş	38.1±14.6	41.5±16.2	0.758
Cinsiyet E/K	% 36.1/63.9	% 50/50	0.611
Süre (gün)	2.0 (0-8.7)	4.0 (0.0-8.0)	0.902
TSH (mIU/mL)	0.005 (0.005-0.005)	0.005 (0.005-0.0070)	0.068
sT3 (pmol/L)	13.6 (9.0-26.7)	11.1 (8.9-13.4)	0.235
sT4 (pmol/L)	30.6 (3.5-50.7)	38.8 (22.7-56.1)	0.562
sT3/sT4	1.49 (0.36-3.15)	0.29 (0.25-0.83)	0.016
sT3/TSH (pmol/ml)	2.5 (1.5-5.3)	1.95 (1.79-2.13)	0.149
sT4/TSH (pmol/ml)	5.4 (0.6-10.1)	7.19 (4.54-8.67)	0.793
TRAb (IU/L)	4.8 (2.3-15.4) (n=24)	0.80 (0.80-1.24) (n=3)	0.008
Anti TPO (IU/L)	92.1 (17.1-231.0) (n=25)	11.6 (9.0-107.8) (n=5)	0.108
Anti TG (IU/L)	40.1 (13.6-237.7) (n=22)	32 (15.6-281.1) (n=5)	0.694
<i>Veriler ortalama± SD ve ortanca (25-75) yüzdelik diliminde verilmiştir. *p değeri<0.05 (Mann Whitney U analizi ve eşleşmemiş t testi analizi) anlamlı olarak kabul edilmiştir. *n GH2 sayısı, **n= SAT2 sayısı</i>			

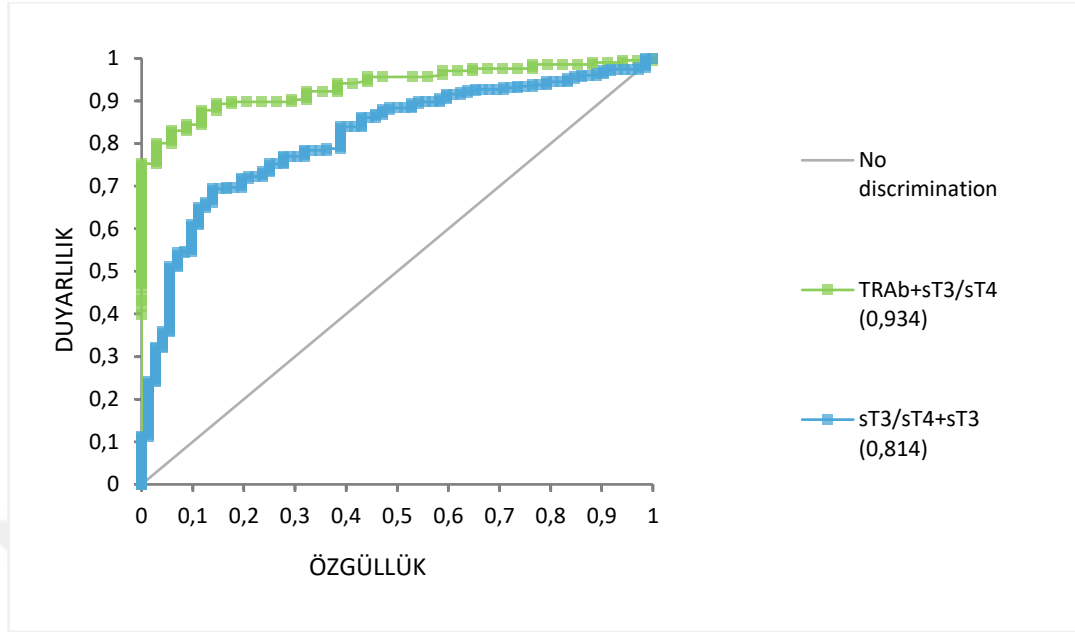
GH2 ve SAT2 alt gruplarında, sT3, sT3/sT4, sT3/TSH, TRAb, anti TPO parametreleri için ROC analizi yapıldı (Şekil 2). Tablo 4.5'te görüldüğü gibi tüm parametrelerde EAA>0.65'ten büyük olarak hesaplandı. Tekli ROC analizinde sT3/sT4 için 0.32 eşik değerinde EAA 0.801, duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %83.3, Anti TPO için 14.1 IU/L eşik değerinde EAA 0.856, duyarlılığı %93.8, özgüllüğü %50 saptandı. En yüksek EAA TRAb parametresinde tespit edilmiş olup 0.85 IU/L eşik değerinde EAA 0.944, duyarlılık %93.8 ve özgüllük %50 idi (Tablo 4.5).



Şekil 2 = GH2 ve SAT 2 gruplarının tekli ROC grafiği

Tablo 4.5 GH2 ve SAT2 gruplarının ROC analizi sonuçları					
	EAA %95 GA	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük	p
sT3 (pmol/L)	0.657 (0.489-0.826)	12.1	69.4	66.6	0.222
sT3/sT4	0.801 (0.596-1.000)	0.32	83.3	83.3	0.019
sT3/TSH (pmol/ml)	0.690 (0.539-0.840)	2.3	63.9	83.3	0.141
TRAb (IU/L)	0.944 (0.851-1.000)	0.85	93.8	50.0	0.058
Anti TPO (IU/L)	0.736 (0.473-0.999)	14.1	93.8	50.0	0.325

ROC analizi sonucu EAA değeri en yüksek olan parametreleri kullanarak GH tanısını en yüksek olasılıkla tahmin edebilecek parametre kombinasyon modelleri oluşturabilmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Daha sonra bu lojistik regresyon analizinden elde edilen tahmini olasılık (predicted probability) değerlerini kullanarak bu kombinasyonların ROC eğrileri çizildi (Şekil 3). Kombinasyonlardan en yüksek EAA TRAb + sT3/sT4 'de saptanmış olup; EAA 0.934, duyarlılık %80.1, özgüllük %97.1 bulundu. (Tablo 4.6).



Şekil 3 = GH1 ve SAT 1 gruplarının kombine ROC grafiği

Tablo 4.6 GH1 ve SAT1 alt gruplarının kombine ROC analizi sonuçları					
	EAA % 95 GA	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük	p
TRAb + sT3/sT4	0.934 (0.903-0.966)	0.11	80.1	97.1	<0.001
sT3/sT4 + sT3	0.812 (0.761-0.863)	0.21	69.3	86.1	<0.001

ROC analizi sonucu EAA değeri en yüksek olan sT3/sT4 ve TRAb parametrelerinin binary lojistik regresyon analizi Tablo 4.7’de yer almaktadır. Analiz sonucunda bu parametrelerin eşik değerini hesaplamak için Logit denklemi oluşturuldu (Tablo 4.8).

Tablo 4.7 GH1 ve SAT1 gruplarına göre binary lojistik regresyon analizi				
	B	P	OR	%95 (OR)
sT3/sT4	-2.911	0.002	0.054	0.009-0.335
TRAb	-2.524	<0.001	0.023	0.023-0.280
Constant	3.253			

Tablo 4.8 GH1 ve SAT1 gruplarına göre Logit denklemi

$$3.143 > [(sT3/sT4 \times 2.911) + (TRAb \times 2.524)]$$

Belirlenen indekslerin tanı koyma gücünün bu kohortlarda retrospektif olarak değerlendirilmesi:

- KOHORT1 ve KOHORT2 gruplarında GH tanısını için TRAb eşik değeri sırasıyla 0.84 IU/L ve 0.85 IU/L olarak saptanmıştır. Sintigrafik olarak GH tanısı alan 284 hastadan TRAb değeri olan ve GH1 alt grubunda yer alan 109 hastanın 84'ünün, GH2 alt grubunda ise 24 hastadan 22'sinin TRAb düzeyi bu eşik değerlerinin üstündedir.
- KOHORT1 verilerinden elde edilen sT3/sT4 indeksinin >0,82 olması ile GH1 alt grubundaki 284 hastanın 227 'sine GH tanısı konulabilmektedir. Tanısı kaçırılan hastalardan 25'inin TRAb düzeyi eşik değerin altındadır; bu 25 hastaya binary lojistik regresyon analizi ile elde edilen denklem uygulandığında 5'i daha GH tanısı almaktadır (Şekil 4).



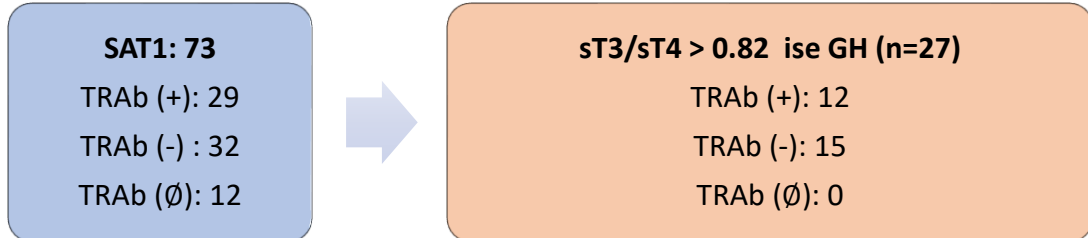
Şekil 4. KOHORT1 verilerinden elde edilen sT3/sT4 indeksinin GH1 grubundaki GH tanılı hastaları tanıma gücü

- KOHORT2 verilerinden elde edilen sT3/sT4 indeksinin $>0,32$ olması ile GH2 alt grubundaki 36 hastanın 30'una GH tanısı konulabilmektedir (Şekil 5). GH2 alt grubundaki TRAb düzeyi eşik değerin altında kalan 2 hastadan 1'ine sT3/sT4 indeks ile GH tanısı konulabilmektedir (Şekil 5).



Şekil 5. KOHORT2 verilerinden elde edilen sT3/sT4 indeksinin GH2 grubundaki GH tanılı hastaları tanıma gücü

- KOHORT1 verilerinden elde edilen sT3/sT4 indeksi ile SAT1 alt grubundaki 73 hastanın 27'si yalancı pozitif GH tanısı almaktadır. Bu 27 hastanın 12'sinde TRAb düzeyi eşik değerin üzerindedir (Şekil 6).



Şekil 6. KOHORT1 verilerinden elde edilen sT3/sT4 indeksinin SAT1 alt grubundaki yalancı pozitiflik oranı

- KOHORT2 verilerinden elde edilen sT3/sT4 indeksi ile SAT2 alt grubundaki 6 hastadan, 1'i yalancı pozitif GH'dir. Yalancı pozitif GH tanısı alan hastanın TRAb düzeyi eşik değerin üzerindedir (Şekil 7).



Şekil 7. KOHORT2 verilerinden elde edilen sT3/sT4 indeksinin SAT2 alt grubundaki hastalarda yalancı pozitiflik oranı

5.TARTIŞMA

Dünya tirotoksikozis prevalansı %0.2-1.3'tür (4, 5). Graves hastalığı 100.000 kişide 20-50 vaka insidansı ile tirotoksikozun en yaygın nedenidir ve vakalarının % 80'inini oluşturur (35). Literatürde, tedavisiz ya da etkin tedavi edilmeyen tirotoksikozun morbiditeyi ve mortaliteyi artırdığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur (17-19). Tirotoksikozun ideal tedavisi tanıya yönelik olmalıdır, ancak geniş semptom repertuarının varlığı, tipik klinik ve laboratuvar bulguların olmaması, ileri tetkiklere ulaşmanın zorluğu ya da ileri tetkikler için kontrendikasyonların varlığı ayırıcı tanı yapmayı zorlaştırmaktadır (20-23). Tirotoksikoz ayırıcı tanısı için ulaşılabilir, geniş popülasyona uygulanabilir, gebelik ve emzirme gibi durumlarda da kullanılacak, maliyeti düşük araçlara ihtiyaç vardır. Bu ihtiyaç üzerine TT3, TT4, sT3, sT4, TSH düzeylerinin aralarındaki ilişkileri araştıran çalışmalar TT3/TT4 (23, 26), sT3/sT4 (27, 28) sT3/TSH (79) oranlarının tirotoksikoz ayırıcı tanısında yardımcı indeksler olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada GH ile diğer OIT ayrımında sT3, sT4, TSH, TRAb, Anti TPO, Anti TG testlerinin aralarındaki ilişki incelendi, saptanan indekslerden ayırıcı tanıya en fazla yardımcı olacağı düşünülenlerin ayırma gücü değerlendirildi. Çalışmadaki diğer OIT grubu SAT tanılı hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 399 hastanın 320 tanesi GH, 79 tanesi SAT tanısı almıştı, tüm gruplarda kadın cinsiyet oranı erkeklerden daha fazlaydı ve literatür ile uyumluydu (1, 14, 35).

KOHORT2 grubu KOHORT1 grubundan daha az sayıda hasta içeriyordu. Bu durumun KOHORT2 verilerinin toplandığı tarih aralığının (1.Ocak.2021-30.Haziran.2022) daha kısa olması ve COVID-19 pandemi dönemine denk gelmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

GH1 ve SAT1 alt gruplarının ortalama yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$), ancak GH2 ve SAT2 alt grupları ortalama yaşları

arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi, bu durum SAT2 alt grubundaki katılımcı sayısının (n=6) azlığı ile açıklanabilir.

sT3/sT4, sT3/TSH oranları ve sT3, TRAb, anti TPO, anti TG düzeylerinin ortalama değerleri; SAT alt gruplarına kıyasla GH alt gruplarında daha yüksek saptandı, bu parametrelerdeki yükseklik GH'de tirotoksikozun SAT'ye göre daha şiddetli olduğunu göstermektedir ve diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar tespit edilmiştir (79-82).

Çalışmamızda sT3, sT4, TSH düzeylerini içeren indeksler arasında GH'yi diğer OIT'lerden ayırmada sT3/sT4 oranının en etkin olduğu tespit edildi. Bu oran için 0.82 eşik değerinde EAA 0.789, duyarlılık %78.8, özgüllük %65.3 idi. Literatür incelendiğinde, sT3/sT4 oranının (70, 80-82) GH'nin OIT'lerden ayırımında yardımcı indeks olduğu sonuca varan çalışmalar olmakla birlikte (Tablo 6.1), bu ayırımada TT3/TT4 oranı (26, 83), sT3/TSH oranı (79) gibi farklı indekslerin daha yardımcı olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Amino ve arkadaşlarının (26) destrüktif tiroiditlerin GH'dan ayırımını sağlayacak bir indeks araştırdığı çalışmada TT3/TT4 oranının >20ng/mg değerlerinde GH tanısı koyabileceğini belirtmişlerdir. Ancak, örneklemelerinin küçüklüğü (n=18) ve tiroid hormonlarının total formlarının TBG düzeyinden etkilenmesinin bu çalışmanın kısıtlılıkları olduğu akılda tutulmalıdır. Bu kısıtlılıklarına rağmen ayırıcı tanıda tiroid hormonlarına ait oranların kullanılabileceği fikrini ortaya atan ilk çalışma olduğu için önemlidir. Daha sonra Shigemasa ve arkadaşlarının (83) yaptığı ve sT3/sT4 oranının GH ayırıcı tanısında işe yarayıp yaramadığını değerlendirdikleri çalışmada sT3/sT4 oranının kullanışlı olmadığı sonucuna varılmıştır, ancak bu çalışmanın da örnekleme oldukça küçüktür (n=17).

sT3/sT4 oranının GH ve OIT ayırıcı tanısında yararlı olduğunu tespit eden çalışmalarda önerilen eşik değerlerin, özgüllüğün ve duyarlılığın birbirinden farklı olduğu görülmektedir. Bu durumun parametrelerdeki birim farklılıkları, farklı analizörlerin kullanılması, OIT gruplarının homojenlik derecesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Tablo 6.1)

Tablo 6.1. Diğer çalışmalardaki GH gruplarına ait sT3, sT4, sT3/sT4 düzeyleri ve ilişkili verilerin karşılaştırması

	Narkar⁽⁸⁴⁾ Hindistan 2021	Tura⁽⁸¹⁾ Türkiye 2021	Wu⁽⁷⁹⁾ Çin 2020	Chen⁽⁸²⁾ Çin 2018	Sriphrapradang⁽⁸⁰⁾ Tayland 2016	Yoshimuro⁽²⁸⁾ Japonya 2005		Bizim çalışmamız	
sT3	28.48±13.95 pmol/L	9.26 (1-33) pg/ml	18.5(12.31-29.34) pmol/L	24.85±14.02 pmol/L	15.72±0.1 pg/mL	KUMA HASTANESİ 11.5 (3.2-28.0)	İTO HASTANESİ 13.3 (3.6-29.5)	KOHORT1 24.5 (16.8-42.3) pmol/L	KOHORT2 13.6 (9.0-26.7) pmol/L
sT4	75.04±27.92 pmol/L	2.67(0.90-11.6) ng/dl	47.91(33.85-60.08) pmol/L	36.26±14.09 pmol/L	3.22±1.31 ng/dL	3.4(1.4-5.7) pg/mL	4.4 (1.4-9.6) pg/mL	26.6 (17.2-43.7) pmol/L	30.6 (3.5-50.7) pmol/L
sT3/sT4	0.41±0.34	3.37 (0.28-15.71)	0.37 ± 0.11	0.66 ± 0.26	4.62±2 (10 ⁻² pg/ng)	3.4(2.3-5.8) ng/dL	3.1 (2.2-4.3) ng/dL	1.06±0.33	1.49 (0.36-3.15)
Eşik değeri	0.3	2.96	0.39	0.40	4.4	2.8	3.0	0.82	0.32
EAA	-	0.86 (0.83-0.89)	0.71 (0.67-0.74)	0.940 (0.91-0.97)	0.83 (0.76-0.91)	0.710	0.753	0.789 (0.730-0.848)	0.801 (0.596-1.000)
Özgüllük (%)	59.09	71.7	74	91.40	92.8	58.8	80.4	65.3	83.3
Duyarlılık (%)	77.04	88,6	65	87.30	47.2	77.1	61.9	78.8	83.3
Analizör	Roche	Belirtilmemiş	ADVIA XP Siemens	Architect i2000SR; Abbott	ARCHITECT i2000 Abbott	ARCHITET Abbott	Fujirebio	Beckman Coulter DXI800	Roche Cobas E601
Gruplar	GH/DT (n=61/22)	GH/DT (n=318/140)	GH/DT (n=650/155)	GH/DT (n=126/54)	GH/SAT (n=468/40)	GH/AĞRISIZ TİROİDİT (n=48/34)	GH/AĞRISIZ TİROİDİT (n=126/92)	GH/SAT (n=284/73)	GH/SAT (n=36/6)

sT3/sT4 optimal eşik değerlerinin KOHORT1 (>0.82) ve KOHORT2 (>0.32) grupları arasında farklı saptanmış olup durum örneklem büyüklüklerinin ve analizörlerin farklı olması ile ilişkilendirilmiştir. Farklı analizörler için farklı eşik değerleri olabileceği göz önünde bulundurularak, her laboratuvarın kendi eşik değerlerini oluşturmasını önermekteyiz.

Çalışmamızda anti TPO düzeylerine ait EAA'lar, sT3/sT4 oranına ait EAA'lardan daha büyük saptanmasına (Şekil 1 ve 2) rağmen, anti TPO düzeylerinin GH ayırıcı tanısı için kullanılması tercih edilmedi. Anti TPO düzeyleri normal popülasyonun %8-27'sinde, tip 1 diyabet hastalarının %40'ında, gebelerin % 14'ünde, GH'lerin %50-90'ında, OIT'lerin ise %90-100'ünde eşik değerin üzerinde saptanmaktadır (1, 85). Yaygın olarak eşik değerin üzerinde saptanan anti TPO düzeylerinin, ayırıcı tanıda yalancı pozitifliğe sebep olabileceği, özgüllüğü düşürebileceği düşünüldü.

TRAb, TSH'yi taklit ederek, GH'nin başlamasından ve sürmesinden sorumludur. Noh JY ve arkadaşlarının (86) GH ve DT ayırımında optimal TRAb eşik değerini araştırdıkları çalışmada 1.24 IU/L TRAb optimal eşik değerinde, %99 duyarlılık, %99.7 özgüllük saptamışlardır (86). Çalışmamızda KOHORT1'de TRAb için optimal eşik değeri 0.84 IU/L (duyarlılık %81.6, özgüllük %91.0) ve KOHORT2'de 0.85 IU/L (duyarlılık %93.8 ve özgüllük %50) olarak saptandı. 0.84 IU/L ve 0.85 IU/L eşik değerleri sadece GH ve SAT vakalarını içeren oldukça homojen bir gruptan elde edildi. Eğer TRAb eşik değeri olarak 1.24 IU/L eşik değerini kullanılmış olsaydı GH1 grubundaki 7 hastanın tanısı kaçırılacaktı.

TRAb düzeyi GH'lerin %10-30'unda eşik değerin altında (24, 87, 88), diğer OIT'lerin %10-20'sinde eşik değerin üstünde olduğunu tespit eden çalışmalar mevcuttur (1, 85). Tanı ile uyumsuz TRAb düzeyi varlığı GH ve diğer OIT'lerin ayırımında dikkate alınması gereken bir noktadır. Oranlar incelendiğinde çalışmamızda GH'nin SAT'den ayırımında en yararlı indeks olarak sT3/sT4 oranı saptanmış olmakla birlikte GH tanısını en yüksek olasılıkla öngörebilecek kombinasyonun TRAb + sT3/sT4 olduğunu düşünerek yapılan kombine ROC analizinde; parametrelerin birlikte

kullanımının özgüllüğü (%97.1) daha da arttığı saptandı. Bu iki parametrenin birlikte kullanımı ile tek başına TRAb ya da tek başına sT3/sT4 oranı kullanılarak tanı konulamayan 25 GH hastasından 5'ine daha GH tanısı konulabilmektedir.

Çalışmamız, Türkiye popülasyonunda GH'nin OIT 'lerden ayırımında sT3/sT4 indeksini homojen iki grupta inceleyen ilk çalışmadır. Grupların homojen ve KOHORT1 grubunun büyük olması çalışmamızın güçlü yönleridir, kısıtlılıkları ise KOHORT2 grubu katılımcı sayısının az olması ve gruplar arası analizörlerin farklı olmasıdır.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda; tirotoksikozun GH'de SAT'ye göre daha şiddetli olduğu, GH'yi diğer OIT'lerden ayırımında sT3/sT4 oranının en etkin oran olduğu tespit edildi. sT3/sT4 oranı, TRAb düzeyi ve TRAb + sT3/sT4 kombinasyonu GH'nin SAT'den ayırımında yararlı indekslerdir. Bu indekslerin kullanımının sintigrafiye gidiş oranlarını azaltacağı, sintigrafinin kontrendike olduğu ya da ulaşamadığı durumlarda da klinisyenin elini güçlendireceğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg H. Williams textbook of endocrinology. Thirteenth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği T. TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU. 2016.
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
4. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol*. 2000;143(5):639-47.
5. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923-31.
6. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(6):481-93.
7. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-16.
8. Aydin Y, Besir FH, Erkan ME, Yazgan O, Gungor A, Onder E, et al. Spectrum and prevalence of nodular thyroid diseases detected by ultrasonography in the Western Black Sea region of Turkey. *Med Ultrason*. 2014;16(2):100-6.
9. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. Williams textbook of endocrinology. 14. ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2019. pages cm p.
10. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):1853-78.
11. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):286-95.
12. Vanderpump M. Thyroid and iodine nutritional status: a UK perspective. *Clin Med (Lond)*. 2014;14 Suppl 6:s7-11.
13. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*. 2012;379(9821):1155-66.
14. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51.
15. Fauci AS, Hauser SL, Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York, N.Y: McGraw-Hill Education LLC; 2018.
16. Rehman SU, Cope DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. *South Med J*. 2005;98(5):543-9.
17. Brandt F, Thvilum M, Almind D, Christensen K, Green A, Hegedus L, et al. Graves' disease and toxic nodular goiter are both associated with increased mortality

but differ with respect to the cause of death: a Danish population-based register study. *Thyroid*. 2013;23(4):408-13.

18. Brandt F, Green A, Hegedus L, Brix TH. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(4):491-7.

19. Brandt F, Almind D, Christensen K, Green A, Brix TH, Hegedus L. Excess mortality in hyperthyroidism: the influence of preexisting comorbidity and genetic confounding: a danish nationwide register-based cohort study of twins and singletons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4123-9.

20. Luster M, Duntas LH, Wartofsky L. *The Thyroid and Its Diseases A Comprehensive Guide for the Clinician*. 1st 2019. ed. Cham: Springer International Publishing; 2019.

21. Bartalena L, Fatourech V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(8):691-700.

22. McKee A, Peyerl F. TSI assay utilization: impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. *Am J Manag Care*. 2012;18(1):e1-14.

23. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646.

24. Schott M, Feldkamp J, Bathan C, Fritzen R, Scherbaum WA, Seissler J. Detecting TSH-receptor antibodies with the recombinant TBII assay: technical and clinical evaluation. *Horm Metab Res*. 2000;32(10):429-35.

25. Morita T, Tamai H, Oshima A, Mukuta T, Fukata S, Kuma K, et al. The occurrence of thyrotropin binding-inhibiting immunoglobulins and thyroid-stimulating antibodies in patients with silent thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(4):1051-5.

26. Amino N, Yabu Y, Miki T, Morimoto S, Kumahara Y, Mori H, et al. Serum ratio of triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentrations in Graves' disease and destruction-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53(1):113-6.

27. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, Takano T, Kashiwai T, Tatsumi KI, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(1):51-8.

28. Yoshimura Noh J, Momotani N, Fukada S, Ito K, Miyauchi A, Amino N. Ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine in Graves' hyperthyroidism and thyrotoxicosis caused by painless thyroiditis. *Endocr J*. 2005;52(5):537-42.

29. Werner SC, Braverman LE, Utiger RD, Ingbar SH. *Werner & Ingbar's the thyroid. : a fundamental and clinical text*. 9th editors, Lewis E. Braverman, Robert D. Utiger. ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.

30. De Felice M, Di Lauro R. Minireview: Intrinsic and extrinsic factors in thyroid gland development: an update. *Endocrinology*. 2011;152(8):2948-56.

31. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Thirteenth edition. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2016.

32. Stewart WB, Rizzolo LJ. Embryology and Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 15-23.
33. Grdl F, Ademođlu E. Biyokimya. İkinci baskı Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti. 2010.
34. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
35. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. Emerg Med Clin North Am. 2014;32(2):277-92.
36. Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(8):3879-84.
37. Lindholm J, Laurberg P. Hyperthyroidism, exophthalmos, and goiter: historical notes on the orbitopathy. Thyroid. 2010;20(3):291-300.
38. Adams DD. The presence of an abnormal thyroid-stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients. J Clin Endocrinol Metab. 1958;18(7):699-712.
39. Adams DD, Fastier FN, Howie JB, Kennedy TH, Kilpatrick JA, Stewart RD. Stimulation of the human thyroid by infusions of plasma containing LATS protector. J Clin Endocrinol Metab. 1974;39(5):826-32.
40. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4873-80.
41. Vos XG, Smit N, Endert E, Tijssen JG, Wiersinga WM. Variation in phenotypic appearance of Graves' disease: effect of genetic anticipation and duration of complaints. Eur J Endocrinol. 2009;161(1):113-8.
42. Kraiem Z, Lahat N, Glaser B, Baron E, Sadeh O, Sheinfeld M. Thyrotrophin receptor blocking antibodies: incidence, characterization and in-vitro synthesis. Clin Endocrinol (Oxf). 1987;27(4):409-21.
43. Medeiros-Neto G. Multinodular goiter. Endotext [Internet]. 2016.
44. Tonacchera M, Van Sande J, Cetani F, Swillens S, Schvartz C, Winiszewski P, et al. Functional characteristics of three new germline mutations of the thyrotropin receptor gene causing autosomal dominant toxic thyroid hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996;81(2):547-54.
45. Xie C, Cox P, Taylor N, LaPorte S. Ultrasonography of thyroid nodules: a pictorial review. Insights Imaging. 2016;7(1):77-86.
46. Martelli ML, Iuliano R, Le Pera I, Sama I, Monaco C, Cammarota S, et al. Inhibitory effects of peroxisome poliferator-activated receptor gamma on thyroid carcinoma cell growth. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(10):4728-35.
47. Pappa T, Refetoff S. Resistance to Thyroid Hormone Beta: A Focused Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:656551.
48. Vela A, Pérez-Nanclares G, Ríos I, Rica I, Portillo N, Castaño L. Thyroid hormone resistance from newborns to adults: a Spanish experience. Journal of Endocrinological Investigation. 2019;42(8):941-9.

49. LaFranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, Skeels MR, Singh N, Brent GA, et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(3):296-301.
50. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocrine reviews*. 1993;14(3):348-99.
51. Lazarus J, Hennessey J. *Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis*. Published by Endocrine Education Inc, South Dartmouth, MA. 2013;2748.
52. Al-Dajani N, Wootton SH. Cervical lymphadenitis, suppurative parotitis, thyroiditis, and infected cysts. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21(2):523-41.
53. Paes JE, Burman KD, Cohen J, Franklyn J, McHenry CR, Shoham S, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid*. 2010;20(3):247-55.
54. Yu EH, Ko W-C, Chuang Y-C, Wu T-J. Suppurative *Acinetobacter baumannii* thyroiditis with bacteremic pneumonia: case report and review. *Clinical infectious diseases*. 1998;27(5):1286-90.
55. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney J, Myers JL. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
56. Lazarus J. *Sporadic and postpartum thyroiditis*. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
57. Woolf PD. Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: a variant of lymphocytic thyroiditis? *Endocr Rev*. 1980;1(4):411-20.
58. Nikolai TF, Brosseau J, Kettrick MA, Roberts R, Beltaos E. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Arch Intern Med*. 1980;140(4):478-82.
59. Mizukami Y, Michigishi T, Hashimoto T, Tonami N, Hisada K, Matsubara F, et al. Silent thyroiditis: a histologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 1988;19(4):423-31.
60. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25(7):421-4.
61. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(6):2529-35.
62. Cohen JH, 3rd, Ingbar SH, Braverman LE. Thyrotoxicosis due to ingestion of excess thyroid hormone. *Endocr Rev*. 1989;10(2):113-24.
63. Hedberg CW, Fishbein DB, Janssen RS, Meyers B, McMillen JM, MacDonald KL, et al. An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. *N Engl J Med*. 1987;316(16):993-8.
64. Kinney JS, Hurwitz ES, Fishbein DB, Woolf PD, Pinsky PF, Lawrence DN, et al. Community outbreak of thyrotoxicosis: epidemiology, immunogenetic characteristics, and long-term outcome. *Am J Med*. 1988;84(1):10-8.
65. Bonadio AG. [Hashimoto's thyroiditis in "struma ovarii". Case report and review of the literature]. *Minerva Endocrinol*. 2002;27(1):49-52.

66. Muro-Cacho CA, Ku NNK. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features-part 1. *Cancer Control*. 2000;7(3):276-87.
67. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocrine Reviews*. 1993;14(2):194-202.
68. Glinioer D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid*. 1998;8(9):859-64
69. Glinioer D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S. Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 1993;16(11):881-8.
70. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid*. 1995;5(5):425-34.
72. Meister LH, Hauck PR, Graf H, Carvalho GA. Hyperthyroidism due to secretion of human chorionic gonadotropin in a patient with metastatic choriocarcinoma. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2005;49:319-22.
73. Edith T, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. *Archives of internal medicine*. 1989;149(3):526-32.
74. Spencer C, Bergoglio L, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti J. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(10):5566-75.
75. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(11):3767-76.
76. Alimanović-Alagić R, Brković A, Kucukalić-Selimović E, Skopljak-Beganović A. [Thyroid scintigraphy as diagnostic method evaluation of thyroid diseases]. *Med Arh*. 2008;62(2):114-6.
77. Yang Q, Zhang P, Wu R, Lu K, Zhou H. Identifying the best marker combination in CEA, CA125, CY211, NSE, and SCC for lung cancer screening by combining ROC curve and logistic regression analyses: is it feasible? *Disease markers*. 2018;2018.
78. Çevlik T, Kaya Ö, Gül F, Turkal R, İnanc N, Direskeneli H, et al. Evaluation of the Diagnostic Value of Cell Population Data in Sepsis in Comparison to Localized Infection, Chronic Inflammation, and Noninfectious Inflammation Cases. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2022:08850666221127185.
79. Wu Z, Zhu Y, Zhang M, Wang C, Zhou L, Liu W, et al. Serum Ratio of Free Triiodothyronine to Thyroid-Stimulating Hormone: A Novel Index for Distinguishing Graves' Disease From Autoimmune Thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:620407.
80. Sriphrapradang C, Bhasipol A. Differentiating Graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016;10:69-72.
81. Tura Bahadır C, Yilmaz M, Kilickan E. Free triiodothyronine to free thyroxine ratio in the differential diagnosis of thyrotoxicosis and hyperthyroidism: A retrospective study. *Int J Clin Pract*. 2021;75(5):e14003.

82. Chen X, Zhou Y, Zhou M, Yin Q, Wang S. Diagnostic values of free triiodothyronine and free thyroxine and the ratio of free triiodothyronine to free thyroxine in thyrotoxicosis. *International Journal of Endocrinology*. 2018.
83. Shigemasa C, Abe K, Taniguchi S, Mitani Y, Ueda Y, Adachi T, et al. Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(2):359-63.
84. Narkar RR, Mishra I, Baliarsinha AK, Choudhury AK. Rapid Differential Diagnosis of Thyrotoxicosis Using T3/T4 Ratio, FT3/FT4 Ratio and Color Doppler of Thyroid Gland. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021;25(3):193-7.
85. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):489-99.
86. Yoshimura Noh J, Miyazaki N, Ito K, Takeda K, Hiramatsu S, Morita S, et al. Evaluation of a new rapid and fully automated electrochemiluminescence immunoassay for thyrotropin receptor autoantibodies. *Thyroid*. 2008;18(11):1157-64.
87. Sayama N, Yoshida K, Mori K, Fukazawa H, Hori H, Nakazato N, et al. Measurement of red blood cell zinc concentration with Zn-test kit: discrimination between hyperthyroid Graves' disease and transient thyrotoxicosis. *Endocr J*. 1998;45(6):767-72.
88. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):90-7.