



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**SUBAKUT TİROİDİT TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ VE LABORATUVAR VERİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yakup ERGÜN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU

DİYARBAKIR-2015



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**SUBAKUT TİROİDİT TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ VE LABORATUVAR VERİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yakup ERGÜN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU

DİYARBAKIR-2015

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU' na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Doç. Dr. M.Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Yrd.Doç. Dr. Faruk KILINÇ, Yrd.Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Yrd.Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd.Doç. Dr. Zuhat URAKÇI, Uz. Dr. Coşkun BEYAZ, Uz. Dr. Zafer PEKKOLAY, Uz. Dr. Mazhar Müslüm TUNA, Uz. Dr. Hikmet SOYLU, Uz. Dr. Nazım EKİN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU'ya ve rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği geçen aileme ve her zaman yanımda olan eşime sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yakup ERGÜN
Diyarbakır-2015

ÖZET

Subakut Tiroiditli Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

Giriş ve amaç: Tiroid bezinin inflamatuvar bir hastalığı olan subakut tiroidit hipertiroidi/tirotoksikozların nadir bir nedenidir. Kadınlarda daha fazla görülen bu hastalıkta mevsimsel ilişki mevcuttur. Subakut tiroidit, boyun ağrısı ve/veya hassasiyet, tiroid fonksiyonlarında dönemsel değişimler ile karakterizedir. Bu çalışmamızda Dicle Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniğinde takip edilen hastaları retrospektif olarak inceleyip bu hastalarda tanı koymada yeni ipuçlarını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya 2010-2014 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı'na başvuran 50 hasta (36 kadın, 14 erkek) ile tiroid hastalığı olmayan ve kontrol amaçlı polikliniğe başvuran 51 kişilik (37 kadın, 14 erkek) kontrol grubu çalışmaya alındı. Hasta dosyalarından tanı yaşı, cinsiyet, geldiği şehir, tanı yılı ve ayı, ek hastalıkların varlığı, tanı anındaki ve kontrollerdeki serum serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3), TSH, tiroid otoantikör titreleri (anti-TPO ve anti-Tg), tiroglobulin, sedimantasyon, CRP, hemogram, ALT, AST, Ferritin, tiroid ultrasonografi ve tiroid sintigrafi bulguları açısından retrospektif olarak incelendi. Hasta ve kontrol grupları bu parametreler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Subakut tiroiditli hastaların yaş ortalaması 39,94±12,2 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 37,4±13,44 yıl, hasta grupta K/E: 2,6/1 olarak bulundu. Hastalığın mevsimsel ilişkisi açısından yapılan değerlendirmede olguların % 42'si sonbahar, % 26'sı ilkbahar, % 20'si yaz, % 12'sine kış mevsiminde tanı konduğu tespit edildi. Subakut tiroiditli hastaların laboratuvar bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sedimantasyon değeri hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (53.7±14.22, 11,02±696 sırasıyla, p<0.01). Lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulunurken lenfosit sayısı arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortalama trombosit hacmi (OTH, MPV) ve trombosit dağılım genişliği (TDG, PDW) kontrol grubuna kıyasla hasta grupta anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.01). T4/T3 oranı hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Tiroid otoantikörleri açısından yapılan değerlendirmede anti tiroglobulin (Anti Tg)

pozitifliği hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (% 46.5, % 11.8 sırasıyla). Anti tiroid peroksidaz (Anti TPO) pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Özellikle bahar aylarında boğaz ağrısı ve ESH ysekliği olan hastalarda subakut tiroiditinde ayırıcı tanıda düşünülüp tiroid fonksiyon testleri istenmelidir. Subakut tiroiditli hastalarda Anti Tg düzeylerinin ysek olabileceği gözlenmiş olup, Anti Tg pozitif hastalarda subakut tiroidit tanısı dşlanmamalıdır. Otoimmün tiroid hastalıklarının subakut tiroidit ayırıcı tanısında Anti Tg'den ziyade Anti TPO'nun daha değerli olduğu söylenebilir. Ayırıcı tanıda; T4/T3 oranı, nötrofil lenfosit oranı, MPV gibi belirteçlerin dikkate alınması için bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: subakut tiroidit, mevsimsel ilişki, sedimantasyon, Anti Tg, MPV

ABSTRACT

The evaluation of demographic and laboratory analysis of patients with subacute thyroiditis

Introduction: Subacute thyroiditis which is an inflammatory disease of thyroid, is a rare cause of hyperthyroidism or thyrotoxicosis. The disease is more prevalent among women population and shows seasonal association. Subacute thyroiditis is characterized by neck pain and/or tenderness and fluctuation in thyroid functions during disease course. In this study, the patients with subacute thyroiditis in outpatient clinic of Endocrinology department in Dicle University Faculty of Medicine were analysed retrospectively. It is aimed to reevaluate for new diagnostic clues in subacute thyroiditis.

Materials and Methods: Fifty patients (36 female, 14 male) with subacute thyroiditis and fifty one cases (37 female, 14 male) without any thyroid disease as a control group were included in this study. All patients were selected from time period of 2010-2014 in Endocrinology Clinic of Dicle University Faculty of Medicine. Demographic informations (age, gender, city of born, time of diagnosis and season), comorbidities, levels of free T4, free T3, TSH, thyroid autoantibody, thyroglobulin, sedimentation rate, CRP, CBC, ALT, AST, Ferritin and thyroid ultrasound and scintigraphy were evaluated retrospectively. The patient group and control groups were compared according to these parameters.

Results: The mean age was found $39,94 \pm 12,2$ in patients with subacute thyroiditis; $37,4 \pm 13,44$ in control group. In patient group, female to male ratio was found 2,6/1. Evaluation for seasonal distribution showed that the diagnosis was made in 42% of cases in autumn, in 26% of cases in spring, in 20% of cases in summer, in 12% of cases in winter. It was found that sedimentation rate in patient group was significantly higher than in control group (53.7 ± 14.22 , 11.02 ± 6.96 ; $p < 0.01$), In patient group, leukocyte and neutrophil counts, neutrophil to lymphocyte ratio, T4 to T3 ratio were significantly high, but no valuable difference was found in lymphocyte count in both groups. However, mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) was lower in patient group rather than in control group ($p < 0.01$). Analysis for thyroid autoantibody levels showed that anti-thyroglobulin positivity was seen more common in

patient group (46.5% , 11.8%), in contrast, no significant difference was found for anti-thyroid peroxidase positivity in both groups.

Conclusion: In a patient presented with sore throat and high sedimentation rate in spring, subacute thyroiditis should be considered in differential diagnosis and thyroid function tests should be ordered. It was found that anti-TG antibody levels can be high, but anti-TPO antibody levels are low in subacute thyroiditis. Positive anti-Tg antibody titer should not exclude the diagnosis. In differential diagnosis, anti-TPO antibody level is more valuable than anti-Tg antibody for autoimmune thyroid disorders. It was seen that T4 to T3 ratio and neutrophil to lymphocyte ratio are increased, but MPV is significantly decreased in subacute thyroiditis patients. Further studies are needed including the clinical use of these parameters.

Keywords: subacute thyroiditis, seasonal association, sedimentation, anti-Tg, MPV

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TABLO VE ŞEKİLLER	viii
SİMGE VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHÇE	2
2.2. EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİ	2
2.3. TİROİD HORMONLARININ FİZYOLOJİSİ	4
2.3.1. Tiroid Hormonu Sentezi ve Sekresyonu	4
2.3.2. Tiroid Hormonlarının Transportu	4
2.3.3. Tiroid Hormonlarının Metabolizması	5
2.3.4. Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid Aksı	6
2.3.5. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri	7
2.4. TİROİD BEZİNİN FİZİK MUYENESİ	9
2.5. TİROİD HASTALIKLARINDA TANISAL YÖNTEMLER	10
2.6. TİROİDİTLER	17
2.7. SUBAKUT TİROİDİTE AYRINTILI BAKIŞ	22
3. MATERYAL VE METOD	29
3.1. Hasta Seçimi	29
3.2. Biyokimyasal Tetkikler ve Diğer Ölçümler	29
3.3. İstatiksel Analizler	30
4. BULGULAR	32
4.1. Demografik Bulgular	32

4.2. Laboratuvar Bulguları	34
4.3. Görüntüleme Bulguları	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR	46



TABLO ve ŞEKİLLER

Sayfa No.

Tablo 1. Tiroid Hormon Bağlayıcı Proteinlerin Karşılaştırılması	5
Tablo 2. Yaşıa göre TSH üst sınırı	11
Tablo 3. Tiroglobulin düzeyini etkileyen durumlar	13
Tablo 4. Tiroiditler	21
Tablo 5. Çalışmamızda kullanılan parametreler ve normal değerleri	30
Tablo 6. Laboratuvar bulguları	35
Tablo 7. Tiroid otoantikorları karşılaştırması	36
Tablo 8. Ultrasonografi Bulguları	37
Şekil 1. Tiroid bezi anatomisi	3
Şekil 2. Hipotalamo-Hipofiz-Tiroid aksı	7
Şekil 3. TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı	11
Şekil 4. Subakut tiroiditin doğal seyri	22
Şekil 5. Çok çekirdekli dev hücreler	27
Şekil 6. Cinsiyet dağılımı	32
Şekil 7. Cinsiyete göre yaş dağılımı	33
Şekil 8. Aylara göre dağılım	33
Şekil 9. Mevsimlere göre dağılım	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

H202: Hidrojen peroksit

MİT: Monoiodotirozin

DİT: Diiodotirozin

T4: Tiroksin

T3: Triiodotironin

T2: Diiodotironin

rT3: Revers triiodotironine

sT4: Serbest tiroksin

sT3: Serbest triiodotironin

TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin

Tg: Tiroglobulin

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

Na-K ATPaz: Sodyum-potasyum adenozin trifosfataz

TSHRAb: TSH reseptör antikorları

TSAb: TSH stimülan antikor

TBAb: TSH blokan antikor

Anti Tg: Anti tiroglobulin

Anti TPO: Anti tiroidperoksidaz

RAIU: Radyoaktif iyot uptake

USG: Ultrasonografi

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

BT: Bilgisayarlı tomografi

TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

TEMD: Türkiye endokrinoloji metabolizma derneği

ATA: American Thyroid Association

ETA: European Thyroid Association

HLA: İnsan lökosit antijenleri

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

CRP: C-reaktif protein

WBC: Beyaz küre sayısı

MCV(OEH): Ortalama eritrosit hacmi

MPV(OTH): Ortalama trombosit hacmi

PDW(TDG): Trombosit dağılım genişliği

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

ECLIA: Electrochemiluminescence Immunoassay

TFT: Tiroid fonksiyon testleri

NSAİ: Non steroid anti inflamatuvar

IU/L: Uluslararası ünite/Litre

mIU/L: Milli-international units per litre

mg/L: miligram/litre

ng/ml: nanogram/mililitre

mm/saat: milimetre/saat

K/ μ L: milyon/mikrolitre

g/dl: gram/desilitre

fL: Femtolitre

pmol/L: pikomol/litre

IU/ml: uluslararası ünite/mililitre

ng/ml: nanogram/mililitre

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid bezinin inflamatuvar bir hastalığı olan subakut tiroidit için kullanılan bazı tanımlamalar; subakut nonsüpüratif tiroidit, subakut granülomatöz tiroidit, dev hücreli tiroidit, ağrılı tiroidit ve De Quervan tiroiditidir. Hipertiroidinin/tirotoksikozun nadir bir nedeni olan bu hastalıkta kadın/erkek oranı 3-5/1'dir. Subakut tiroidit, boyun ağrısı ve/veya hassasiyet, tiroid fonksiyonlarında dönemsel değişimler ile karakterizedir. Hastalığın etiyojisi kesin olarak saptanmamış olmakla birlikte, viral bir hastalık olduğu yönünde kuvvetli bulgu ve görüş vardır. Hastalığın klasik doğal seyri tirotoksikoz - ötiroidi- hipotiroidi ve ardından ötiroididir. Bu dönemler hastaların ancak % 40'ı tarafından yaşanmaktadır. % 60'ı oluşturan daha hafif olgularda, tirotoksik dönemi takiben hipotiroidi gelişmez, hastalar ötiroid kalırlar. Ancak % 5-15 vakada kalıcı hipotiroidi gelişmektedir. Aktif evrede eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein yüksekliği en önemli ipucudur. Sedimentasyon yüksekliği ile birlikte artmış serum sT4, sT3, azalmış RAIU tanı için en tipik kombinasyondur. Semptomları hafif seyreden vakalarda tedaviye ihtiyaç olmayabilir. Ağrı için nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar veya aspirin kullanılabilir. Steroid kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalı, ancak ağrı ve inflamasyonun şiddetli olduğu vakalarda kullanılmalıdır.

Çalışmamızdaki amaç 2010-2014 yıllar arasında hastanemiz Endokrinoloji polikliniğimize başvuran hastaların demografik özelliklerini ve laboratuvar verilerini inceleyip, ayırıcı tanıda kullanılabilecek parametre tespiti ve erken tanıda hangi özelliklerin dikkate alınması gerektiğini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

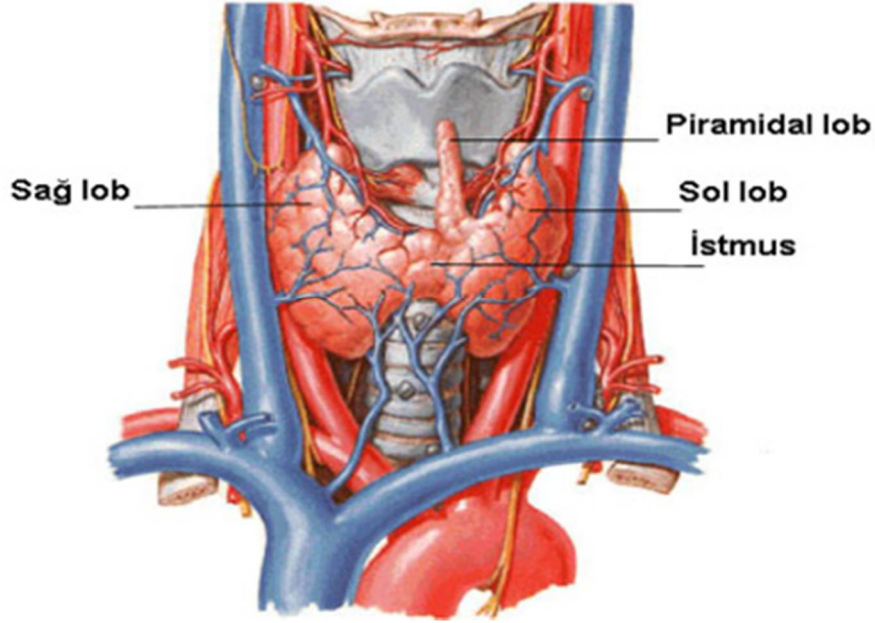
Tiroid ve hastalıkları ile ilgili ilk bilgiler asırlar öncesine dayanır. M.Ö.400- M.S.500 tarihleri arasında And dağlarında yaşayan Tumaco kültürüne ait guatrlı hipotiroid çüce heykellerinin bu konunun ilk örnekleri olduğu bildirilmiştir (1). Tiroid terimi Grekçedeki kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken alır. İlk tarif eden Galenostur (M.S.129- 198). Daha sonra Yunanlılar ve ronesans döneminde İtalyanlar, farklı şekillerde tanımlasalar da modern tiroid bezi tanımı 1656 yılında Tomas Wharton tarafından “Adenographia” isimli eserinde tanımlamıştır (2). Tiroidin iki lob ve bir istmustan oluşan şekli bir kelebeği veya “H” harfini anımsatmasına rağmen tiroid Yunanca kalkan anlamına gelen “thyreòs” kelimesinden türemiştir. Kendi şeklinden ziyade kalkana benzeyen tiroid kıkırdağına olan komşuluğundan dolayı bu ismi almıştır (3).

2.2. EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİ

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi üçüncü haftada başlar. İlk olarak farinks tabanındaki epitelde bir kalınlaşma olur ve sonrasında divertikül oluşur. Bu divertikül, aşağıya trakeanın önüne doğru uzanır, bir süre sonra sonra bifurkasyon yaparak hücre kümelerini oluşturur. Bu kümeler sonuçta birbirine ince bir istmusla bağlı olan iki tiroid lobuna dönüşürler. Aşağıya göç sırasında tiroid bezini farinks tabanına bağlayan dal uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur. Normal gelişim sırasında, yaklaşık olarak ikinci ayda tiroglossal duktus kaybolmaya başlar. Bazen tiroglossal duktus kalıntıları erişkin yaşamda da varlıklarını sürdürürler (4, 5). Yetişkinde tiroid bezi, tiroid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında, trakeanın sağ ve sol anterolateral bölümleri boyunca uzanan iki lob içerir. Sağ ve sol loblar krikoid kıkırdağın hemen altında, trakeanın önünde bulunan bir istmus ile birbirine bağlıdır (Şekil 1) (6).

Normal bireylerde tiroidin ağırlığı yaklaşık olarak 18-20 gram kadardır. Lobların boyutları uzunluk x genişlik x derinlik olarak sırasıyla 43x13x11 mm kadardır, her bir değer için kabaca ± 4 mm bir farklılık düşünülebilir. İstmus 20x5x5 mm'dir. Piramidal lob ise insanların yarısında görülür. 10-30 mm veya nadiren daha uzun olabilir. (7). Paratiroid bezler ise genellikle tiroid bezinin arka yüzündedir. Tiroid glandı ağırlığı ile

oranlandığında vücudun en fazla kanlanan organlarından, 5-6 ml/gr/dk ile beyinden sonra ikinci sıradadır (4, 7). Arteria thyroidea superior ve inferior ana arterleridir. Venöz drenajı ise superior, lateral ve inferior tiroid venlere olur. Lenfatik dolaşım bağlamında da tiroid zengin bir organdır. Zengin anastomozlar bulunur. Tiroidin innervasyonu ise servikal gangliondan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur (4, 5).



Şekil 1. Tiroid bezi anatomisi

(<http://savaskocak.org/tiroid.php?content=1>)

Işık mikroskobu ile tiroid bezinin foliküllerden oluştuğu görülür. Foliküller 100-300 m.mic. çapındadır (7). Foliküllerin içinde hematoksilen-eozin ile boyamada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında bir madde vardır. Folikül duvarı tek sıra tiroid folikül epitel hücresinden oluşur. Folikül hücreleri tiroglobulin sentezlerler. Tiroglobulin, hücre yüzeyindeki mikrovilluslar aracılığıyla folikül boşluğuna verilir. Tiroid bezinde folikül hücrelerinden başka bir hücre grubu daha vardır; bunlara parafoliküler hücreler ya da C hücreleri denilir, kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinin korunmasına yardımcı olurlar.

2.3. TİROİD HORMONLARININ FİZYOLOJİSİ

2.3.1. Tiroid Hormonu Sentezi ve Sekresyonu

Tiroid hormonlarının sentezi vücuda giren iyot miktarının yeterli olması, tiroid bezi içindeki iyot metabolizmasının normal olması, iyot için reseptör bir protein olan tiroglobulinin yeterli sentezi gibi faktörlere bağlıdır.

İyot, gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde emilir ve ekstrasellüler sıvıya dağılır. İyodun ekstrasellüler sıvıdan uzaklaştırılması esas olarak tiroid bezi ve böbrekler ile olur (4). Yeterli iyot alan bir populasyondaki ortalama idrar iyot seviyesi 10 µg/dL'dir (6).

Tiroid sentezinin ilk aşamasında, tiroid hücreleri iyodu plazmadan aktif transport yoluyla alırlar. Bu olayda tiroid hücre membranında bulunan Na⁺/I symporter denilen bir protein görev yapar. Tiroid hücresi içine giren iyot, tiroid peroksidaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonla hızla H₂O₂ ile oksidasyona uğrar. Oluşan reaktif ara ürün organifikasyon olarak bilinen bir proses aracılığı ile moniodotirozin (MİT) ve diiodotirozin (DİT) rezidüleri oluşturmak üzere, tiroglobulin içinde bulunan tirozil rezidüleri ile kovalan bağla bağlanır. MİT ve DİT hormonal yönden aktif değildir. Daha sonra, iyodotirozin molekülleri, oksidatif olarak coupling'e uğrarlar ve hormonal yönden aktif olan tiroksin (T₄) ve triiodotironin (T₃) oluşur. Bundan sonraki aşamalarda aktif hormonların kana salınımı gerçekleşir. Bunun için tiroglobulin proteazlar vasıtasıyla hidrolize uğrar ve açığa çıkan T₄ ve T₃ kana verilir (4, 6, 8).

2.3.2. Tiroid Hormonlarının Transportu

İyodotiroinler, suda çözünürlükleri iyi olmadığı için plazma proteinlerine geri dönüşümlü bağlanarak taşınırlar. Dolaşımdaki tiroid hormonları üç tane plazma proteinine bağlanarak taşınırlar; tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (tiroksin bağlayıcı prealbumin) ve albumin. Taşıyıcı proteinlerin tablo 1'de verilen farklı özellikleri fonksiyonel açıdan önemlidir. Biyolojik aktiviteyi sağlayan serbest hormon fraksiyonudur. Normal koşullarda T₄'ün % 0,03'ü ve T₃'ün % 0,5'i serbesttir, tiroid hormon transport proteinlerinin yapı ve üretimindeki kalıtsal ya da edinsel nedenlere bağlı değişiklikler sonucu total T₄ ve T₃ miktarları değişebilse de genellikle serbest hormon düzeyleri değişmeden kalır ve metabolik durum korunur. Gebelik, östrojen kullanımı, infeksiyöz ya da kronik aktif hepatitler TBG düzeyinde artışa yol açarlar,

androjen ve yüksek dozda glukokortikoid kullanımı, nefrotik sendrom, ağır karaciğer hastalıkları ve ağır sistemik hastalıklarda TBG düzeyinde azalma olabilir. Bunların sonucunda serum total hormon düzeylerinde artma ya da azalma olabilir, ancak serbest hormon düzeyleri genellikle normaldir (4, 6).

Tablo 1. Tiroid Hormon Bağlayıcı Proteinlerin Karşılaştırılması

	TBG	Transtiretin	Albümin
Mol kütlesi (kd)	54.000	54.000 (4 alttip)	66.000
Konsantrasyonu (mmol/L)	0.27	4.6	640
T4 µg /dL için T4 bağlama kapasitesi	21	350	50.000
Plazmada doluluk oranı	0.31	0.02	<0.001
Dağılım hacmi	7	5.7	7.8
Günlük % de değişim hızı	13	59	5
Bağlanma oranları (%)			
T4 için	68	11	21
T3 için	80	9	11
Hormonun ayrılma süresi (sn)			
T4 için	20-40	8	<2
T3 için	5-10	<2	<1

2.3.3. Tiroid Hormonlarının Metabolizması

Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3'ün %20'si tiroid bezinde üretilir. Normal durumlarda her gün 100 µg T4 ve 5 µg T3 doğrudan dolaşıma salınır. T3'ün büyük bir kısmı karaciğer, böbrek gibi dokularda 5'-deiodinaz enzimi aracılığıyla T4'ün deiodinasyonu sonucu oluşur. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan affinitesi T4'ten 4-10 kat daha fazladır ve tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3'ün hücrel etkileri sonucu oluşur (4, 6).

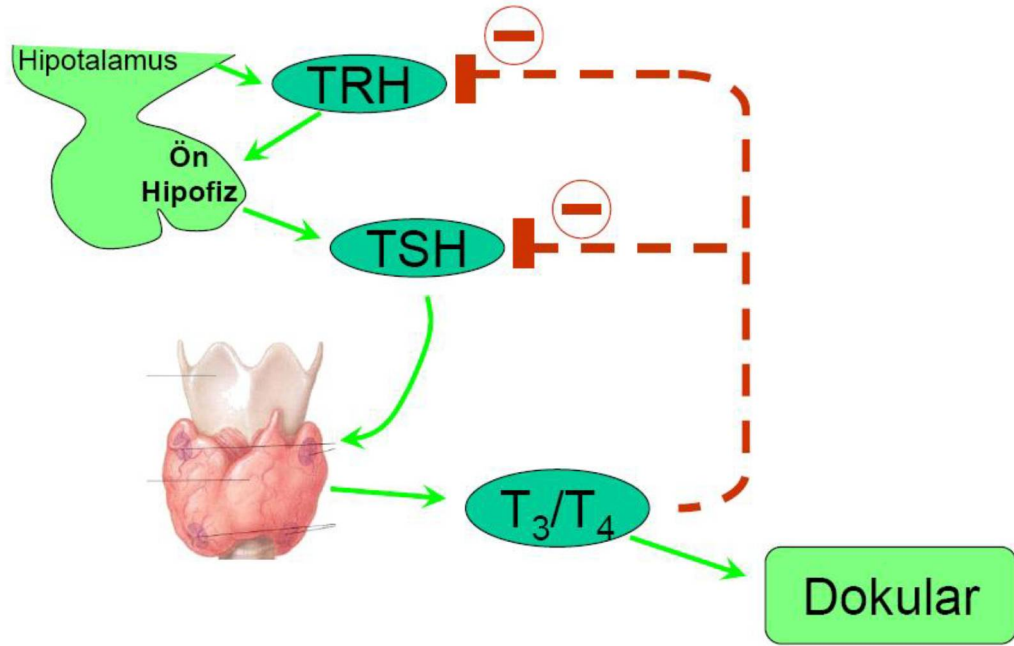
Deiodinaz reaksiyonlarında rol alan enzimler en az üç tanedir. Tip 1 deiodinaz en yaygın olandır ve büyük ölçüde böbrek ve karaciğerde bulunur. Plazmadaki T4'ten T3 oluşumunu katalizler. Propiltiourasil tarafından inhibe edilir, ancak metimazolden etkilenmez. Tip 1 deiodinazın aktivitesi, sistemik hastalıklarda, amiodaron ve radyokontrast ajanlar dahil olmak üzere iyot içeren bileşiklerin kullanımında,

glukokortikoid kullanımında, selenyum eksikliğinde inhibe olabilmektedir. Tip 2 deiodinaz, beyin/hipofiz bezinde bulunur. En önemli fonksiyonu santral sinir sisteminde T3 düzeyini sabit tutmaktır. Tip 3 deiodinaz, plasenta ve santral sinir sistemindeki glial hücrelerde bulunur. T4'ü inaktif revers triiodotironine (rT3) ve T3'ü de inaktif diiodotironine (T2) çevirir. Fetüsü ve beyin dokusunu tiroid hormon fazlalığından korur (4, 6).

2.3.4. Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid Aksı

Tiroid dokusunun büyümesi ve tiroid hormonlarının sentez ve sekresyonu hipotalamus ve hipofiz (pitüiter) bezi tarafından kontrol edilir. Hipotalamusta, supraoptik ve paraventricüler nukleuslarda sentezlenen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipofizer portal sistem aracılığıyla anterior pitüiter beze taşınır. TRH anterior pitüiterde tirotropik hücrelerdeki reseptörlere bağlanır ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) sentez ve sekresyonunu uyarır. TSH, folikül stimüle edici hormon, lüteinize edici hormon ve insan korionik gonadotropinde ortak bulunan bir α alt ünitesi ve benzeri olmayan bir β alt ünitesinden oluşan heterodimerik bir glikoproteindir (6). TSH dolaşımına tiroid bezine ulaşır ve tiroisitlerin üzerindeki TSH reseptörlerinin ekstrasellüler domainine bağlanır. TSH'nın TSH reseptörüne bağlanması tiroisitlerin büyümesini, iyodid transportu ve organifikasyonu, tiroglobulin hidrolizi ve tiroid hormonlarının sekresyonunu uyarır. TSH sentez ve sekresyonunu kontrol eden esas faktörler tiroid hormonları ve TRH olmakla birlikte, diğer bazı hormon ve ilaçlarında TSH üzerine etkileri vardır. Somatostatin, dopamin ve bromokriptin gibi dopamin agonistleri ve glukokortikoidler inhibitör, metoklopramid stimülatör etki gösterir (4).

Dolaşımdaki T4 ve T3 hipotalamus ve pitüiter bez seviyelerinde negatif feedback yaparak, TRH ve TSH sentez ve sekresyonunu inhibe eder (Şekil 2).



Şekil 2. Hipotalamo-Hipofiz-Tiroid aksı

2.3.5. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Kalorijenik etkiler: Tiroid hormonları, oksijen tüketimi ve ısı üretimini arttırmaları. Bu etkinin Na-K ATPaz enziminin stimülasyonu ile bağlantılı olduğu sanılmaktadır. Beyin, dalak ve testis dışındaki tüm dokularda kalorijenik etki görülür. Tiroid hormonları superoksit dismutaz enzim düzeyini düşürerek serbest radikal üretiminde artışa neden olurlar (4).

Sempatik sinir sistemi üzerine olan etkiler: Tiroid hormonları, beta adrenerjik reseptör sayısını arttırmaları ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirirler. Hipertiroidide katekolaminlere duyarlılık belirgin şekilde artar (4).

Kardiyovasküler etkiler: Tiroid hormonları, kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterirler. Hipertiroidide kardiyak debi ve kalp hızı artar, hipotiroidide ise azalır (4).

Pulmoner etkiler: Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar. Ağır hipotiroidilerde mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşur (4).

Hematopoetik etkiler: Hipertiroidide artmış olan oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır. Ancak hemodilüsyon ve eritrosit turnover'ında hızlanma nedeniyle kan volümünde artış olmaz. Tiroid hormonları, eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarını artırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır (4).

Gastrointestinal etkiler: Tiroid hormonları, gastrointestinal sistem motilitesini etkilerler. Hipertiroidide motilite artar ve ishal ortaya çıkar. Hipotiroidide ise motilite azalır ve konstipasyon oluşur (4).

Kemik metabolizmasına etkileri: Tiroid hormonları, kemik rezorpsiyonunu ve az miktarda da formasyonunu arttırarak kemik turnover'ını arttırırlar. Bu etkilerle uzun süreli hipertiroidilerde osteopeni, hafif hiperkalsemi ve hiperkalsüri olur. İdrarda hidroksiprolin ve piridinolin artar (4).

Nöromüsküler etkileri: Tiroid hormonları, yapısal proteinlerin sentezini arttırırsa da, hipertiroidide protein turnover'ı artar ve kas dokusunda kayıp olur. Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide ise yavaşlar. Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliği mental retardasyona yol açar. Erişkinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi ise hareketlerde yavaşlamaya yol açar (4).

Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkileri: Tiroid hormonları, hepatik glukoneogenez, glikojenolizis, intestinal glukoz emilimini ve beraberinde lipolizi arttırırlar (4).

2.4. TİROİD BEZİNİN FİZİK MUYENESİ

İyi bir fizik muayene gün ışığında, oturarak ve boyun rahat bir pozisyondayken yapılır. Yutmayı kolaylaştırmak için hastaya bir kap su verilebilir. Eski cerrahi skar, kızarıklık, şişmiş ven, üstteki dokulara yapışıklık ve trakeanın durumu kaydedilmelidir. Eğer kitle varsa yutma ile hareket edip etmediği değerlendirilmelidir. Üst taraftaki orta hatta boyun kitlesi varsa dil hareketleri ile yükselir. Bu tiroglossal kist veya kalıntı doku için tipiktir. Yutkunma ile hareket eden kitle tiroid bezi için karakteristiktir. Nedeni pretrakeal fasiyanın çekilmesidir. Bu manevra diğer boyun kitlelerinin ayırıcı tanısı için önemlidir. Eğer tiroid bezi çok büyükse boyundaki bütün boşluğu kapatacağı için yutma ile hareketi kaybolacaktır. Hekim, nazik bir şekilde her iki başparmağını istmusun oturduğu krikoid kartilajının yan tarafına koyarak muayeneye başlar. Sağ tiroid lobunu sağ başparmakla hafice kontrol ederken sol başparmak sabit tutulur. Muayene edilen lob trakea ve başparmak arasında sıkıştırılarak, sertlik, kitle vb saptanır. Diğer bir muayene şekli, oturan hastanın arkasına geçerek tüm el parmak uçlarıyla yapılır. Muayeneyi yapan kişi, tiroid bezinin şeklini, normale göre büyüklüğünü, kıvamını (yağ dokudan daha kıvamlı ancak kas dokusundan daha yumuşaktır) kaydetmelidir. Normal tiroid boyutu yaklaşık olarak başparmağın son falanksı büyüklüğündedir. Graves hastalığında hiperplastik tiroid bezi, büyük ve normalden yumuşaktır. Hashimoto da ise; sert ve irregülerdir. Eğer nodül tespit edilirse şekli, boyu, pozisyonu, çevrelediği doku not edilmelidir. Aynı zamanda tiroid kartilajı iki yanında, piramidal lob aranmalıdır. Hipertrofik piramidal lob paratrakeal lenf nodları, karsinom veya tiroiditlerle karıştırılabilir. Bunların birbirlerine eşlik edebileceği gözden kaçmamalıdır. Palpasyon sırasında trill alınması hipertiroidizmde görülebilir. Son palpasyon bölgesel lenf nodlarına, jugüler vene, posterior sternokleidomastoid kas ve supraklavikuler bölgeye yapılmalıdır. Oskültasyon, hiperaktif gland olan graves hastalığında vasküler büyümeyi gösterir. El kaldırma testi retrosternal guatr düşünülen hastalarda yapılmalıdır (pemperton belirtisi). Ek olarak ses kısıklığı, malign tiroidal kitleye bağlı rekürren sinir yaralanmasına bağlı olabilir. Laringoskopi ile doğrulanmalıdır. Trakeanın kaymış olması büyük bir nodüle veya stridor varsa kompresif bir nodüle delalettir. Tüm bunlara rağmen her türlü durumda tiroid ultrasonografisi yapılmalıdır (9).

2.5. TİROİD HASTALIKLARINDA TANISAL YÖNTEMLER

Tiroid hastalıklarının tanısında kullanılan testler oldukça çok sayıdadır. Uygun şekilde kullanıldığı zaman hemen hemen her hastada doğru tanı konulabilir. Ancak klinik pratikte tiroide yönelik laboratuvar testlerinin kimi zaman gereksiz olarak istendiği ve abartılı teşhisler konularak gereksiz tedaviler önerilebildiği de gözlenmektedir (4).

Tirotropin (TSH): Serum TSH düzeyi ölçümü, sensitif yöntemlerle yapıldığı zaman, tiroid fonksiyonları için en iyi biyokimyasal göstergedir. Amerikan Tiroid Cemiyeti önerilerine göre serum TSH düzeyi tiroid fonksiyon bozukluklarının pek çoğunun tanısında tek başına yeterlidir ve 35 yaşının üzerindeki erişkinlere tarama testi olarak uygulanması ve 5 yıllık aralıklarla tekrarlanması tavsiye edilmektedir. Normal koşullarda serum TSH ve sT4 konsantrasyonları arasında ters yönde log-lineer bir ilişki vardır, yani sT4 konsantrasyonundaki küçük değişiklikler TSH konsantrasyonunda ters yönde büyük değişikliklere yol açar. Bu nedenle TSH ölçümü erken dönemdeki tiroid fonksiyon bozukluğunun saptanmasında tiroid hormon düzeyi ölçümlerine göre daha hassastır. Birinci jenerasyon radyoimmün yöntem tekniklerinde ancak 1 mIU/L TSH düzeyi ölçülebilirken, günümüzde kullanılan yöntemlerde ölçülebilir TSH düzeyleri 0,01 ve 0,001 mIU/L'dir. Böylece hipertiroidi tanısı güvenilir bir şekilde konabilmektedir (4). Hipertiroidi tanısında en hassas yöntem TSH ölçümüdür. Çok nadir görülen TSH salgılayan adenomlarda yüksek tiroid hormonları ile birlikte uygunsuz normal TSH düzeyleri saptanabilir (10, 11).

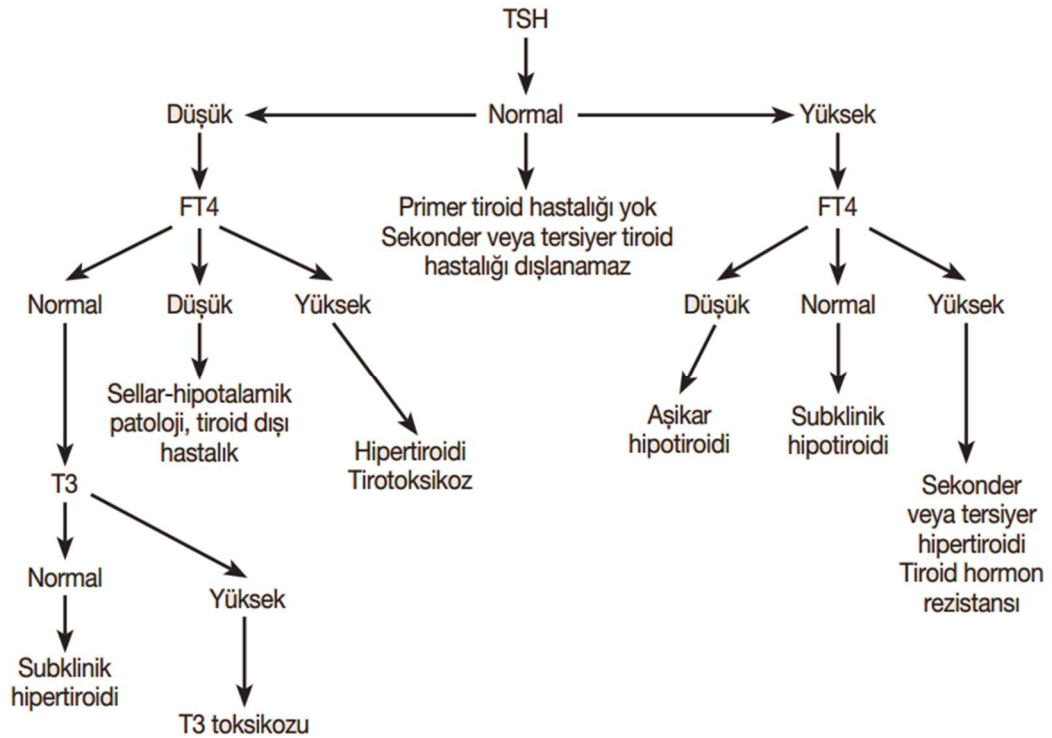
Bilinmesi gereken en önemli nokta TSH düşük olduğunda hipertiroidi dışında bazı durumların söz konusu olabilmesidir. Örneğin ötiroid hasta sendromu, akut psikiyatrik hastalıklar, açlık ve kilo kaybı, gebelik, glukokortikoidler, dopamin, hipotalamik ve hipofizer yetersizlikler, yaşlılık düşük TSH düzeylerine yol açabilir. Serum TSH konsantrasyonu 0,5 mIU/L'den daha düşük ve sT3 ve sT4 normal sınırlarda ise subklinik hipertiroidi söz konusu olabilir (12).

Sistemik ciddi bir hastalık olmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. 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 düzeylerde olmasına rağmen TSH düzeyi normal sınırların üzerindedir. Yaş ile birlikte TSH düşmektedir, çünkü TRH sekresyonu azalmaktadır (Tablo 2) (12).

Tablo 2. Yaşa göre TSH üst sınırı

TSH üst sınırı:
Sağlıklı genç pupulasyonda 4 mIU/L
Gebelik planlayanlarda; İlk trimester için 2,5 mIU/L İkinci ve üçüncü trimester için 3 mIU/L
70-79 yaş arası: 6 mIU/L
80 yaş üzeri: 7,5 mIU/L



Şekil 3. TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı

Total tiroksin (tT4) ve total triiodotironin (tT3): Radyoimmün yöntem ya da immünfloresan yöntemleriyle serumdaki total tiroid hormon düzeyleri belirlenebilir. Ancak tiroid hormon bağlayıcı proteinlerdeki değişikliklerden büyük oranda etkilenirler, bu nedenle günümüzde serbest hormon ölçümleri ön plana çıkmıştır (4). Gebelikte sT4 yöntemleri güvenilir değildir. Total T4 ölçümü tercih edilmelidir, Total T4 ve tT3'ün 1,5 kattan fazla artışı patolojik olarak kabul edilmektedir (12).

Serbest tiroksin (sT4): Bağlayıcı proteinlerdeki değişikliklerden büyük oranda etkilenmediği için tiroid hormon düzeyini total T4'e göre daha iyi gösterir. Çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Mikrodiyaliz yöntemleriyle elde edilen sonuçlar altın standart olarak kabul edilirse de ölçüm tekniğindeki güçlük ve maliyet nedeniyle çeşitli radyoimmün yöntemlerle belirlenmesi klinik pratikte daha çok uygulanmaktadır. Bu yöntemlerle elde edilen sonuçlar diyaliz yöntemiyle elde edilen direkt ölçüm sonuçlarına paraleldir, ancak bazı faktörlerden etkilenmektedir. Tek basamaklı radyoimmün yöntemde, serumda T4 antikorlarının varlığı ya da plazma proteinlerindeki değişiklikler sonucu etkileyebilmektedir. Kemiluminesan yöntemlerde plazma proteinlerindeki değişiklikler sonucu etkilemezken, endojen T4 antikorların varlığı etkileyebilmektedir. İki basamaklı radyoimmün yöntemle elde edilen sonuçların ise plazma protein değişiklikleri ya da endojen antikorlardan etkilenmediği bildirilmektedir (4, 10, 11, 13, 14).

Serbest triiodotironin (sT3): Serum sT3 düzeyi ölçümünde kullanılan yöntemler sT4'e benzeri ancak genellikle sT4 ölçümlerinin güvenilirliği daha fazladır ve sT3'ün ayrıca ölçümüne gerek olmayabilir. Hipotiroidide sT3'ün sensitivite ve spesifitesi yeterli değildir. Hipertiroidide ise sT3 ölçümü yararlıdır, çünkü selektif T3 yüksekliği ile giden T3 toksikozları ancak bu şekilde ayırt edilebilir (4, 11, 14).

Reverse triiodotironin (rT3): Kronik hastalıklar ya da ağır sistemik hastalıklarda oluşan tiroid fonksiyon değişikliklerinin ayırıcı tanısında yardımcıdır, özellikle hipotiroididen ayırım için kullanılır. Ağır sistemik hastalığı olan fakat tiroid fonksiyonu normal kişilerde sT3 düşerken rT3 artar, buna karşılık hipotiroidide ikisi de düşüktür.

Ayırıcı tanı genellikle TSH ile yapıldığından rT3 ölçümüne nadiren gerek duyulur (4, 11).

Tiroglobulin (Tg): Radyoimmün yöntemiyle belirlenir. Tiroid doku kitlesini, tiroidin fiziksel ya da inflamatuvar hasarını, TSH stimülasyonunun derecesini gösterir. Günümüzde 0,1 ng/ml düzeyine kadar hassasiyetle tiroglobulin ölçülebilmektedir. Ancak diferansiye tiroid kanseri takibinde, yüksek Anti-Tg titrelerinin varlığında tiroglobuline güvenilmez. Tirotoksikozis faktisiannın diğer tirotoksikozlardan (örneğin sessiz tiroidit) ayırt edilmesinde de tiroglobulin yardımcıdır. Serumdaki normal değerleri ötiroid kişilerde <40 mg/L (ng/ml), tiroidektomize hastalarda <5 mg/L'dir. Klinikte kullanıldığı durumlar şunlardır:

- 1.Tiroid folikül hücresinden kaynaklanan karsinomların postoperatif monitörizasyonu,
2. Ekzojen (faktitisyöz) ve endojen hipertiroidilerin ayırıcı tanısı,
- 3.Hipotiroid infantlarda fonksiyonel tiroid dokusu olup olmadığının belirlenmesi.

Total tiroidektomi ve radyoaktif iyot ablasyonu yapılmış tiroid karsinomu hastalarında Tg düzeyleri <1 mg/L'den düşüktür. Bu eşik değer aşıldığı taktirde nüks ve/veya metastaz yönünden tetkik gerekebilir. Bazı durumlar Tg düzeyini etkileyebilir (Tablo 3) (4, 12).

Tablo 3. Tiroglobulin düzeyini etkileyen durumlar

Tiroglobulin artışı	Tiroglobulin azalması
Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi	Tirotoksikozis factitia
Cerrahi, radyoaktif iyot tedavisi	Atireozis
Subakut ağrılı tiroidit, sessiz tiroidit	Konjenital Tg sentez bozukluğu
Böbrek yetmezliği, akromegali	

Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG): Dolaşımdaki tiroid hormonları büyük oranda TBG'ye bağlı olduğu için TBG düzeyi değişiklikleri total hormon düzeylerini etkiler.

Total tiroid hormon düzeyleri düşük ya da yüksek iken serbest tiroid hormon düzeyleri normal ise TBG düzeyindeki değişiklikler akla gelmelidir (11).

Tirotropin reseptör antikoları: 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 antikor (TSAb) kullanılmaktadır. Bu yüzden sensitivite % 95–97, spesifite % 100'e çıkmıştır. Bazen zor vakalarda Graves hastalığı tanısının konulmasında bu antikolara 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 antikor (TBAb) inhibisyona yol açmaktadır. Tiroid stimulan antikor ölçüm endikasyonları:

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-otoimmün 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 (12).

Tiroid mikrozomal ve tiroid peroksidaz antikoru: Tiroid mikrozomal antikoru enzim immün yöntemi, radioimmün yöntemi, immünfloresans yöntemleriyle ölçülebilmektedir ve otoimmün tiroidit tanısında gereklidir. Ancak tiroid mikrozomlarındaki major otoantijen olan tiroid peroksidaza karşı oluşmuş antikoru saptanması ve bunları ölçebilecek yöntemlerin geliştirilmesiyle mikrozomal antikor ölçümleri büyük ölçüde gereksiz hale gelmiştir. Tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO) normal bireylerin % 8-9'unda, Graves hastalarının % 54-74'ünde, Hashimoto tiroiditi ya da idiyopatik miksödem hastalarının % 99-100'ünde, diferansiye tiroid kanserlerinin %19'unda, non-otoimmün tiroid hastalıklarının % 11'inde saptanabilir (11, 13, 14).

Tiroglobulin antikoru (Anti-Tg): Enzim immün yöntemi, radioimmün yöntemi ya da kemiluminesans yöntemleriyle ölçülebilir. Hashimoto tiroiditinde % 76-100, primer hipotiroidide % 72, hipertiroidide % 33, kolloid guatrda %8, tiroid kanserlerinde % 13-65 oranında saptanır. Normal bireylerde kadınlarda % 18, erkeklerde % 3-6 civarındadır. Prevalansı yaşla birlikte artar ve yaşlı kadınlarda % 30'a ulaşır. Anti-Tg kronik tiroidit tanısında Anti-TPO kadar sensitif ve spesifik değildir, bu nedenle tanıya yararı tartışmalıdır. Ancak Anti-TPO negatif olan ve otoimmün tiroidit olduğu düşünülen vakalarda tanıya yararlı olabilir (11, 13, 14).

Radyoaktif iyot uptake (RAIU): Hastaya I-131 ya da I-123 içirildikten 24 saat sonra gama sayıcısı ile ölçüm yapılarak tiroid bezinin verilen iyodu tutma oranı belirlenmiş olur. Tiroid bezinin fonksiyonuyla yaklaşık olarak orantılıdır, hipertiroidide artar, hipotiroidide azalır. Geçmişte hiper ve hipotiroidi tanılarında sık olarak kullanılan bu testin tiroid hormonlarının kanda ölçüm yöntemlerinin gelişmesi, diyetdeki iyot miktarının giderek artmasıyla radyoaktif iyot alımı normal değerlerinin değişmesi gibi nedenlere bağlı olarak günümüzde kullanım sıklığı azalmıştır. Halen en önemli kullanım endikasyonu tirotoksikozlerin ayırıcı tanısıdır (4, 11).

Tiroid sintigrafisi: Tiroid bezinin görüntülenmesi, fonksiyonel ve non-fonksiyonel alanların belirlenmesinde yararlıdır. Yarı ömrü kısa olan ve dokuların fazla miktarda radyasyona maruz kalmasına sebep olmayan izotoplar olan I-123, Tc perteknetat ile

yapılabilir. Tiroid nodüllerinin fonksiyonel durumunun belirlenmesinde, hipertiroidinin ayırıcı tanısında yararlıdır (4, 11).

Tiroid ultrasonografisi (USG): Tiroid ultrasonografisi tiroid fizik muayenesinin vazgeçilmez bir parçasıdır (7). Tiroid bezinin total büyüklüğünün ve nodüllerin boyutlarının saptanması ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yararlıdır. Kistik-solid nodul ayırımını sağlar. Ayrıca doppler etkisi yardımıyla tiroid kan akımı hakkında bilgi verir. Elle palpe edilemeyen, ancak malignite yönünden kuşku olan nodüllerin belirlenmesinde en güvenilir görüntüleme yöntemi yüksek çözünürlüklü ultrasondur. USG retrosternal guatrda yeterli bilgi vermez. Ayrıca nodül büyüklüklerinin ölçülmesinde gözlemciler arasındaki farklılıklar fazladır. Son zamanlarda USG sırasında kontrast ajanların kullanımıyla ekojenitenin ve tanı yeterliliğinin artırılmasına yönelik çalışmalar vardır (4, 13).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG): Tiroid ve çevre dokuların net olarak görüntülenmesini sağlar. Ancak USG'ye göre çok daha maliyetlidir ve küçük lezyonların görüntülenmesinde onun kadar yeterli değildir. Özellikle retrosternal guatr, büyük guatlarda trakea basısı, tiroid kanserlerinin lokal ya da mediastinal yayılımlarının belirlenmesinde kullanılır (4).

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB): Benign ve malign tiroid hastalıklarının ayırt edilmesinde kullanılan en iyi yöntemdir. İnce iğne ile nodül içinden yapılan aspirasyonun lamalar üzerine yayıldıktan sonra Wright, Giemsa ya da Papanicolaou boya ile boyanarak değerlendirilmesi ile yapılır. Sensitivite ve spesifitesi %95 civarındadır. En iyi sonucun alınabilmesi için biyopsi materyalinin yeterli ve inceleyen sitopatoloğun bu konuda deneyimli olması gereklidir. Son yıllarda TİİAB'nin USG eşliğinde yapılmasının tanısal yeterliliği arttırdığı bildirilmiştir ve artık çoğu biyopsi USG eşliğinde yapılmaktadır. USG ile yapılan değerlendirmede malignite kuşkusu olan nodüllerden, boyutuna bakılmaksızın iğne biyopsisi yapılması gerekmektedir (4). 2009 ATA (American Thyroid Association) ve ETA (European Thyroid Association) klavuzları TİİAB'ye güveni ön plana çıkarmış, nodül sebebiyle cerrahinin sınırlarını çok daha daraltmıştır (7).

2.6. TİROİDİTLER

Değişik etiyojik nedenlere bağlı olarak gelişen tiroid bezinin inflamatuvar bozuklukları tiroidit olarak adlandırılır. TEMD klinik kullanımındaki kolaylık nedeni ile tiroiditler için aşağıdaki sınıflamayı önermektedir (12).

- Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
- Ağrılı tiroidit
 - Subakut granümatöz 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 (Reidel tiroiditi)

Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi): Japon cerrah Hakaru Hashimoto 1912 yılında 4 kadın hastada "struma lenfomatoza" adını verdiği kronik bir tiroid hastalığı tarif etmiştir (15). Tiroid bezinin kronik otoimmün destrüktif inflamasyon ile seyreden hastalığıdır. En sık görülen tiroidit formudur (16). Yıllık insidansı binde 0,3-1,5 olarak bildirilmektedir (17). Özellikle 30-50 yaşları arasında siktir ancak çocukluk çağı da dahil her yaşta görülebilir (4). Tirotoksikoz bulguları olmaksızın tiroid bezinde difüz (piramidal lobu da içeren) genişleme tipik klinik bulgudur (12).

Hashimoto tiroiditi klinikte genellikle progresif olarak büyüyen tiroid bezi ve ilerleyen hipotiroidi ile kendini gösterir. Tiroid bezi genellikle diffüz büyümüştür, orta sertlikte ve lastik kıvamındadır. Sıklıkla nodularite göstermez ve piramidal lob belirgin olarak büyümüş olabilir. Ağrı ve hassasiyet genellikle yoktur. Laboratuvar hastalığın evresine göre değişiklik gösterir. Hastanın metabolik durumu normal iken, tiroid rezervinde azalma kendini TSH yükselmesi ile gösterir. Hastaların %95'inde Anti-TPO, %80'inde Anti-Tg pozitifdir. Klinikte tiroid yetmezliği ilerledikçe TSH yükselmesini

takiben önce serum T4, sonra serum T3 düzeylerinde azalma olur ve bezin RAIU azalır (18, 19).

Ötiroid vakalarda tedavi gerekli değildir. TSH'nin yüksek olduğu durumda levotiroksin replasman tedavisi gündeme gelebilir (12).

Genç ve büyük guatrlı vakalarda lokal bası semptomları mevcut ise metabolik tabloya bakılmaksızın levotiroksin verilebilir. Birkaç aylık tiroid hormon tedavisi ile tiroid volümünde küçülme olabilir (replasman dozu ve TSH hedeflenmelidir). Tiroide yönelik cerrahi tedavi ancak çok büyük ve basıya sebep olan guatrın varlığında düşünülmelidir. Cerrahiden sonra hemen tiroid replasman tedavisine başlanmalıdır (20). Hashimoto hastalığının en önemli komplikasyonlarından biri lenfomadır. Kore'de yapılan ve erişkinleri içeren bir çalışmada 44 tiroid lenfomalı olgunun % 56'sında malinite Hashimoto tiroidit zemininde gelişmiştir (21). Hashimoto tiroiditi olduğu bilinen bir hastada tiroid bezinde ani büyüme lenfoma açısından araştırmayı gerektirir.

Akut İnfeksiyöz (Süpüratif) Tiroidit: Tiroid bezinin virüsler dışındaki organizmalarla (bakteri, mikobakteri, fungus, protozoa, parazit) akut veya kronik infeksiyonlarının tümüne infeksiyöz (süpüratif) tiroidit adı verilir (4). Genelde immünsüprese kişilerde hematogen yayılım yolu ile ve çocuklarda ise persistan piriform sinüs fistülleri nedeniyle meydana gelmektedir (22). En sık sebep olan mikroorganizmalar staphylococcus ve streptococcus gibi gram pozitif bakterilerdir (22, 23).

Tiroid bezinin etkilendiği alanda (sıklıkla sol lobda) ağrı, şişlik, sıcaklık artışı, hassasiyet olur. Boyun hareketleri ağrı nedeni ile kısıtlanabilir. Boyunda lenfadenopati, tiroid bezi üzerinde fluktuasyon, ateş ve üşüme-titrete saptanabilir. Süpüratif tiroidit toraks içine ilerleyip nekrotizan mediastinit ve/veya perikardit oluşturabilir (4, 12). Boyunda ağrı yönlendirici bir semptomdur. Beraberinde tiroid fonksiyon bozukluğu izlenmez. Hasar çok fazla olursa geçici tirotoksikoz olabilir (22). 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.

Çoğu vakada hızlı tanı ve tedavi gereklidir. Geniş spektrumlu bir antibiyotik ile tedaviye başlanıp, kültür ve antibiyogram sonucuna göre değişiklik yapılabilir (4). Parantral antibiyoterapi oral tedaviye tercih edilmelidir (22). Tiroidden materyal alınımın ultrasonografi eşliğinde yapılması önerilir. Ultrason abse drenajı için de kullanılabilir. Abse drenajı ve antibiyoterapiye cevap vermeyen nadir vakalarda cerrahi tedavi uygulanabilir.

Radyasyon Tiroiditi: Baş ve boyun kanserleri, lenfoma gibi malignitelerde radyoterapi sonrası veya hipertiroidi tedavisinde kullanılan radyoaktif iyot tedavisi sonrası tiroid foliküler hücre nekrozu ile ilişkili enflamasyon gelişebilir (4). Graves hastalığı nedeniyle radyoaktif iyot tedavisi alan hastaların % 1'i etkilenmektedir (24). Genellikle işlemden 3-7 gün sonra tiroid glandının hafifçe setleştigi görülür. Palpasyonla hafif bir ağrı vardır. Ağrı genelde kişiyi rahatsız edecek düzeyde değildir. Bu evrede hücre harabiyeti nedeniyle geçici bir tirotoksikoz tablosu olabilir. Tedavi gerekmez. Ağrı ve gerginlikten hasta şikayet ederse nonsteroid antiinflatuvar bir ilaç verilebilir (7, 25-27).

Travmaya Bağlı Tiroidit: Fizik muayene sırasında sert tiroid palpasyonu, tiroid biyopsisi veya boyun cerrahisi (özellikle paratiroid cerrahisi) ya da travma sonrası tiroidit gelişebilir. Geçici boyun ağrısı hassasiyet ve tirotoksikoz olabilir (28-31).

Subakut Lenfositik Tiroidit (Sessiz Tiroidit): Tiroidin ağrısız otoimmün inflamasyonudur. Geçici hipertiroidi, düşük RAIU ve ağrısız tiroidit ile karakterizedir. Kronik otoimmün tiroiditin (hashimoto) bir varyasyonu olarak kabul edilir. Otoantikorlar pozitif saptanabilir. Klinik ve patolojik olarak postpartum tiroidite benzer. Kadınlarda ve iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülür. Hipertiroidi (1-4 ay), hipotiroidi (1-4 ay) ve ötiroidi dönemlerinden oluşur. Hastalığın total süresi 1 yıldan azdır. Hipertiroidi döneminde semptomatiktir. Beta blokörler ile tedavi gerekir. Hipotiroidi döneminde TSH >10 mIU/ml vakalarda levotiroksin tedavisine başlanmalıdır. 1 yıl sonunda levotiroksin dozu azaltılıp ötiroidi kontrol edilmelidir (12).

Ağrısız Postpartum Tiroidit: Gebelik öncesi bilinen tiroidi hastalığı olmayan kadınlarda postpartum (canlı doğum, abortus, küretaj) ilk 1 yıl içinde izlenen tiroidin inflamasyonudur. Tüm kadınların yaklaşık % 5-7'sinde gelişir (32). Tip 1 DM'si olan kadınlar da postpartum tiroidit gelişme prevalansı olmayanlara göre 3 kat artmıştır (33). Klasik klinik seyir geçici hipertiroidiiyi (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, ultrasonografide hipoekoik patern izlenmesi. Fizik muayenede tiroid bezi ağrısız sert ve küçük palpe edilir. Anti-TPO % 80 vakada pozitiftir. Sedimentasyon normaldir. Radyoaktif iyot uptake azalmıştır.

Hipertiroid dönemde semptomatik tedavi olarak propranonol kullanılabilir. Anti tiroid ilaç kullanılmamalıdır. Doz semptomlara göre titre edilmelidir. Tedavinin ortalama süresi 2 aydır. Hipotiroid dönemde tedavi kararı hipotiroidinin düzeyi ve yeni gebelik isteğine göre verilir (33). 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 ötiroidi olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ötiroid vakalar yılda bir kez TSH ile takip edilmelidir. Uzun dönemde vakaların % 20-64 ü kalıcı hipotiroidi geliştirebilir. Bu nedenle uzun dönemli takip önerilir. Yılda bir kez TSH ölçülmelidir (12).

Riedel Tiroiditi: İlk kez 1896'da Riedel'in tanımladığı, kronik sklerozan tiroidit olarak da adlandırılan riedel tiroiditi, en nadir görülen tiroidit formudur. Kadın/erkek oranı 3.1/1'dir ve genellikle orta ileri yaş kadınlarda görülür (4, 34). Tiroid glandı normal veya genellikle asimetrik büyümüş ve ileri derecede serttir. Patolojik olarak tiroid, kolloidden fakir zeminde az miktarda dağınık folikül epitel hücreleri ve yaygın fibrozis gösterir. Fibrozis sonucu tiroid, çevre dokulara, kaslara ve trakeaya yapışıklık gösterir. 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. Hastalığa nadiren psodotümör orbit, gözyaşı bezleri fibrozisi, tükürük bezleri fibrozisi, mediastinal fibrozis, safra yolları fibrozisi, retroperitoneal fibrozis te eşlik edebilmektedir (34, 35).

Tiroid fonksiyon testleri normal veya hipotiroidi olabilir. Sedimentasyon normal, lökositöz izlenmez. Antitiroid antikorlar vakaların % 67'sinde pozitifdir (12). Spesifik bir tedavi yoktur. Steroidlerin aktif inflamasyonun baskın olduğu vakalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Spontan remisyon ender olduğundan tanı konulduğunda steroid tedavisi başlanması önerilir. Steroid tedavisine cevap vermeyenlerde tamoksifen tedavisi denenebilir. Bası semptomlarının giderilmesi için cerrahi gerekebilir.

Tablo 4. Tiroiditler

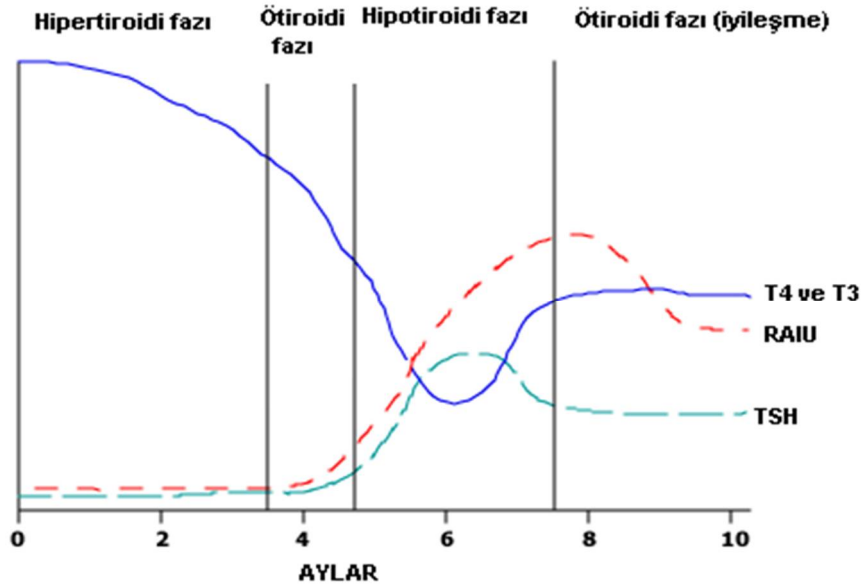
Özellikleri	Hashimoto Tiroiditi	Ağrısız Doğum sonrası Tiroidit	Ağrısız Sporadik Tiroidit	Ağrılı Subakut Tiroidit	Süpüratif Tiroidit	Riedel Tiroiditi
Cinsiyet oranı (K : E)	8-9 : 1	—	2 : 1	5 : 1	1 : 1	3-4 : 1
Nedeni	Otoimmün	Otoimmün	Otoimmün	Bilinmiyor	Enfeksiyöz	Bilinmiyor
Patolojik bulgular	Lenfositik infiltrasyon, germinal merkez, fibrozis	Lenfositik infiltrasyon	Lenfosit infiltrasyonu	Dev hücre, granülom	Abse	Yoğun fibrozis
Tiroid işlevleri	Hipotiroidizm	Tirotoksikoz, hipotiroidizm, veya her ikisi	Tirotoksikoz, hipotiroidizm, veya her ikisi	Tirotoksikoz, hipotiroidizm veya her ikisi	Genellikle ötiroidizm	Genellikle ötiroidizm
TPO antikor	Kalıcı, yüksek titre	Kalıcı, yüksek titre	Kalıcı, yüksek titre	Titre düşük veya negatif, ya da geçici	Yok	Genellikle mevcut
ESR	Normal	Normal	Normal	Yüksek	Yüksek	Normal
24-saat ¹²³I yakalama	Değişken	<%5	<%5	<%5	Normal	Düşük veya normal

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, TPO:Tiroid peroksidaz, ¹²³I: iyot 123

2.7. SUBAKUT TİROİDİTE AYRINTILI BAKIŞ

Giriş: İlk kez 1895 yılında Mygind tarafından tanımlandığı ileri sürülmektedir (36). Subakut tiroiditi kategorize etmek için kullanılan isimlendirme ile ilgili bazı tartışmalar vardır. Bu hastalık için kullanılan bazı tanımlamalar; subakut nonsüpüratif tiroidit, subakut granülomatöz tiroidit, dev hücreli tiroidit, ağrılı tiroidit ve De Quervan tiroiditidir. Hipertiroidinin nadir bir nedeni olan bu hastalıkta kadın/erkek oranı 3-5/1'dir (37).

Subakut tiroidit, boyun ağrısı ve/veya hassasiyet, tiroid fonksiyonlarında dönemsel değişimler ile karakterizedir. Hastalığın klasik doğal seyri tirotoksikoz - ötiroidi- hipotiroidi ve ardından ötiroididir. Fakat % 5-15 hastada kalıcı hipotiroidi gelişir (Şekil 4) (38).



Şekil 4. Subakut tiroiditin doğal seyri

Epidemiyoloji: Subakut tiroiditin sıklığına yönelik yapılmış en iyi çalışma Rochester Epimiyoloji Projesi çalışmasından elde edilmiştir (39). Yıllık insidans 12.1/100.000 olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir (sırasıyla; 19,1 ve 4,1/100.000/yıl). Genellikle genç yetişkin ve orta yaş grubunda izlenir (30-50 yaş).

Etiyoloji: Hastalığın etiyojisi kesin olarak saptanmamış olmakla birlikte, viral bir hastalık olduğu yönünde kuvvetli bulgu ve görüş vardır (40-44, 65). H1N1 grip enfeksiyonu sırasında subakut tiroidit oluşumu Yunanistan'dan bildirilmiştir (66). Subakut tiroiditin viral enfeksiyonlara benzeyen bazı özellikleri vardır (43-46):

- Subakut tiroidit çok defa bir Üst Solunum Yolu Enfeksiyonunu takiben gelişir.
- Kas ağrıları, iştahsızlık ve halsizlikle kendini gösteren bir prodromal dönemi olabilir.
- Bazı viral epidemiler sırasında görülebilmektedir.
- Haftalar ve aylar sonra genellikle tam iyileşme ile sonuçlanır.
- Çoğunlukla belirgin bir lökositoz olmaz.

İsrail'de bir Kabakulak epidemisi sırasında saptanan Subakut Tiroidit olgularından onbirinde Kabakulak virusuna karşı antikor saptanmış ve bunların ikisinin tiroidinden Kabakulak virüsü izole edilmiştir (40). Subakut tiroidit etiyojisinde rol oynayabileceği ileri sürülen diğer virüsler, kızamık, influenza, adenovirüs, ebstein barr virüsü, coxsackie virüs ve echo virüstür (37, 42, 43, 46). Kabakulak virüsü dışında hiçbir virüs tiroid dokusunda elde edilememiştir. Mevsimlerle yakın ilişki gösterir, yaz aylarında ve sonbahar başlarında vaka sayısı artar (47, 48, 49). Nordyke RA ve arkadaşlarının 22 yılda 269 ağırlı subakut tiroidit serisinde mevsimsel ilişki saptanmamış (50). TEMD kılavuzuna göre ilkbahar ve sonbahar aylarında sıklığı artmaktadır (12).

Subakut tiroidit etiyojisinde otoimmün faktörlerin fazla önemi olmadığı düşünülür. Yalnız, hastalığın HLA-B35 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51). Histokompatibilite çalışmalarında subakut tiroiditli olguların % 72'sinde HLA-B35 pozitifliği mevcuttur (4, 51). İmmün sistem ile ilgili olarak subakut tiroiditli hastalarda saptanan diğer değişiklikler (tiroid otoantikörleri, geçici T lenfosit sensitizasyonu) muhtemelen enflamasyona bir yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Tiroid otoantikörleri, klinik tabloyla korelasyon göstermedikleri gibi, olguların ancak küçük bir kısmında, düşük litrede saptanmakta ve kısa sürede kaybolmaktadırlar (44). Subakut tiroiditin, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarına dönüşmesi çok nadirdir (43, 52).

Fizyopatoloji: Subakut tiroiditin fizyopatolojisindeki ilk olay foliküler epitelin hasara uğramasıdır. Foliküler epitelin bu şekilde bütünlüğünün bozulması, kolloidin interstisyel dokuya sızmasına yol açar. Kolloid burada, hasara uğrayan follikül hücrelerinden çıkan lizozimlerle parçalanır. Bu şekilde ortaya çıkan, iyodoproteinler, tiroid hormonları, peptidler ve aminoasitler dolaşıma karışır ve bir tirotoksikoz tablosu gelişir. Follikül hücre fonksiyonunun bozuk olması ve TSH salgısının dolaşımda yüksek düzeyde bulunan tiroid hormonlarının etkisiyle baskılanmış durumda bulunması nedeniyle bu dönemde RAIU düşük bulunur (43, 53). Hastalarda TRH uyarısına yanıt olarak TSH artışı elde edilemez (53). Dolaşımdaki artmış tiroid hormon düzeyi, proteolize olan kolloid miktarı azalınca düşmeye başlar. Eğer parankimal iyileşme süreci bu süreyi geçerse hipotiroidi gelişir. İyileşme döneminde serum TSH düzeyi ve tiroidin radyoyod uptake'i yükselir, normal düzeylerin üstüne çıkar. Serum tiroid hormonu değerlerinin yükselerek normal düzeylere ulaşması, serum TSH düzeyi ve tiroidin radyoaktif iyod uptake'inin normale inmesiyle iyileşme tamamlanır. Bu şekilde hastalığın klasik 4 dönemi tamamlanmış olur (36, 44, 54):

1. Bir iki ay süren tirotoksik dönem
2. Bir iki hafta süren ötiroid dönem
3. İki-altı ay süren hipotiroidi dönemi
4. İyileşme dönemi

Bu dönemler hastaların ancak % 40'ı tarafından yaşanmaktadır. % 60'ı oluşturan daha hafif olgularda, tirotoksik dönemi takiben hipotiroidi gelişmez, hastalar ötiroid kalırlar (44).

Histopatoloji: Subakut tiroiditte belirgin histopatolojik değişiklikler gözlenir. Tiroidde yer yer değişik aşamalarda lezyonlar saptanır. İlk değişiklikler foliküllerin nötrofil ve lenfositlerle infiltrasyonudur. Folikül hücreleri ve folikül bazal membranı parçalanır, folikül epiteli hücrelerinin döküldüğü görülebilir. Kolloid, folikül dışına çıkar. Karakteristik foliküler lezyonlar, merkezde bulunan kolloidi çevreleyen çok nükleuslu dev hücrelerden ibarettir. Kolloid, interstisyumda ve dev hücrelerin içinde bulunabilir (kolloidofaji). Foliküler lezyonlar gelişerek granulomları oluşturur. Değişen derecelerde interstisyel fibrozis ve iltihabi reaksiyon gözlenebilir. Hastalık gerilediğinde tiroidin histolojik görünümü normale döner (36, 42, 43). Elektron mikroskobu ile yapılan

incelemelerde foliküler bazal membranda kalınlaşma izlenmiş, viral inklüzyon cisimciklerine rastlanmamıştır (43).

Klinik Özellikler: En karakteristik bulgusu tiroid bölgesindeki ağrıdır. Hastaların %90-100'ünde ağrı olduğu bildirilmektedir (36, 39). Ağrı boyun hareketleri ve yutkunmakla artar, çeneye, kulağa ve oksipital bölgeye yayılabilir. Boynun alt kısmına ve göğüse de yayılabileceği gibi, sadece kulak ağrısı ile kendini gösteren bir olguya rastlandığı da bildirilmiştir. Ağrı disfajiye neden olacak derecede şiddetli olabilir. Ses kısıklığı görülebilir (36, 42). Ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, kas ve eklem ağrıları olabilir. Bunlar, tiroidle ilgili belirtilerden daha önce başlar (36).

Tiroid; sert, hassas ve nodüllüdür. Üzerindeki deri sıcak ve kızarık olabilir. Genellikle bir lob daha fazla büyümüştür. Hastalığın seyri sırasında, birkaç hafta içinde bu loba bulgular gerilerken tiroidin diğer bir bölgesindeki bulgular şiddetlenebilir (42). Nadiren lenfadenomegali olabilir (36).

Ağrı ile birlikte yada ağrının başlamasından kısa bir süre sonra tirotoksikoz ile ilişkili semptomlar görülür. Bunlar sinirlilik, uykusuzluk, sıcağa tahammülsüzlük, terleme, taşikardi, nabız basıncında artmadır (44, 46).

Hastalık genellikle bir kaç ay içerisinde sekel bırakmadan iyileşir. Olguların % 11-47'sinde nüks görüldüğü bildirilmektedir. Bu nüksler daha çok ilk yıl içinde olmaktadır (42, 44). Hastaların %5-15'inde kalıcı hipotiroidi gelişir. (38, 39).

Subakut tiroidit bazen atipik seyrederek tanı karışıklığına sebep olabilir. Ağrısız, tirotoksikoz olmaksızın kendini ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi sistemik ya da malign bir hastalığı düşündürecek belirtilerle seyreden olgular bildirilmiştir. (41, 55). Bunları sessiz tiroiditten, diğer tirotoksikoz nedenlerinden, sistemik ve malign hastalıklardan ayırt etmek gerekir.

Laboratuvar Bulguları: Laboratuvar bulguları, hastalığın değişik dönemlerinde farklılıklar gösterir. 852 hasta ile yapılan bir Japon çalışmasında subakut tiroidit başlangıcı ile laboratuvar verilerinin doruğa ulaşması arasında bir haftalık süre mevcuttur (49). Aktif evrede eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği en önemli ipucudur (56). ESH yüksekliği ile birlikte artmış serum sT4, sT3, Tg düzeyleri, azalmış RAIU ve antitiroid antikörlerin negatif veya düşük titrede olması,

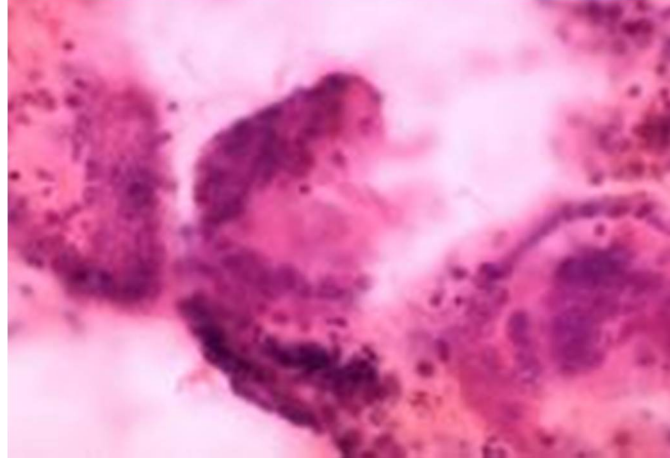
tanı için en tipik kombinasyondur (4). Hafif anemi ve lökositoz olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik izlenebilir (57). Tiroid USG'de tiroid boyutu artmış veya normal izlenebilir, diffüz veya fokal hipoekojen odaklar izlenir (58). Renkli doppler ultrasonografide, akut fazda vaskülarizasyon azalmıştır (4). İyileştikten sonra tiroid USG görüntüsü normalleşir.

RAIU, subakut tiroiditte azalmıştır. Tiroid bezinin yalnız bir kısmı hastalanmış olsa da uptake düşüktür. Tiroidin hasar görmemiş kısımlarında radyoaktif iyodun tutulduğu ve bunun sintigramlarda görüldüğü olgular da bildirilmiştir (42, 59). Fakat bunlar çok nadirdir ve eğer uptake düşük değilse subakut tiroidit tanısına şüphe ile bakmak gerekir (42). Klasik hastalıkta haftalar içinde sintigramda giderek imaj seçilmeye başlar, uptake giderek yükselir. Yeterli bir imaj ancak 3-6. Aylarda alınabilir. Sintigramın tamamen normale dönmesi ise yaklaşık bir yılı bulabilir (7).

Serum tiroglobulin düzeyinin hastalığın erken döneminde yüksek bulunduğu bildirilmektedir (60). Madeddu ve arkadaşları, nüks gösteren bir subakut tiroiditli hastalarında serum tiroglobulin düzeyinde ani bir yükseliş saptamışlardır (60). Hipotiroidi döneminde serum T3 ve T4 düzeyleri düşük, TSH yüksektir (42). İyileşme döneminde serum TSH, T3, T4 düzeyleri ve RAIU normale döner (42).

Tanı: Subakut tiroidit temelde klinik bir tanıdır. Hastaların çoğunda klinik bulgular (genellikle çeneye doğru yayılan boyun ağrısı, tiroid hassasiyeti ve guatr) tanı için yeterlidir. Hipertiroidi semptomları her zaman olmayabilir. Serum TSH genellikle baskılanmış (genellikle <0,1 mIU/L) ve serbest T4 ve T3 artmıştır. Subakut tiroidit şüphesi olan her hastaya TFT ve ESH istenmelidir. Bulgular subakut tiroiditi düşündürüyorsa RAIU yapılmalıdır (kontrendikasyon yoksa). Tiroid ultrasonografi ile artmış kan akımlı hipertiroidilerden ayırım sağlanabilir.

Tiroid ince iğne biyopsisi nadiren gereklidir. Bu teknikle elde edilen materyalin sitolojik incelemesinde lenfosit, birkaç pömorfonökleer lökosit, çok nükleuslu dev hücreler ve küçük dejeneratif epitel hücreleri görülür (Şekil 5) (61, 62). Biyopsi ile diğer bazı hastalıklar (enfeksiyon, kanama, tiroid kanseri, lenfoma vb) ile ayırıcı tanıya gidilebilir.



Şekil 5. Çok çekirdekli dev hücreler (subakut tiroidit tanımlı hastadan)
(<http://emedicine.medscape.com/article/125648-overview#a0101>)

Ayrıcı Tanı: Subakut tiroidit başlıca; tiroid nodülü içine kanama, sessiz tiroidit, akut başlangıçlı hashimoto tiroiditi, akut süperatif tiroiditten ayırt edilmelidir.

Tiroid nodülü içine kanama eğer multinodüler guatr zemininde gelişmişse, hassas olmayan nodüllerin palpasyonu ayırıcı tanıyı kolaylaştırır. Tek bir nodül varsa ayırım daha zordur. Tiroid içi kanama durumlarında tiroidin diğer bölgelerinin aktivitesi mevcuttur ve bu radyoaktif iyot uptake ile ortaya konabilir. Ayrıca sedimantasyon hızı genellikle normaldir (42).

Sessiz tiroiditte de RAIU düşüktür ve tirotoksikoz vardır. Fakat bu hastalıkta ESH subakut tiroiditteki kadar yüksek değildir. Tiroid otoantikörleri yüksek titrede pozitifdir. Tiroid bezi veya boyun hassasiyeti yoktur. Histolojik olarak dev hücre görülmez (42).

Akut başlangıçlı Hashimoto Tiroiditinde de tiroidde ağrı ve hassasiyet olabilmekle birlikte, tiroid daha genel olarak tutulmuştur. Tiroid otoantikörleri pozitifdir. Steroide cevap yoktur (42).

Akut Süperatif Tiroiditte ise inflamatuvar reaksiyon, lökositöz ve ateş daha belirgindir. Radyoaktif iyod uptake'i normaldir. Tiroid USG de abse lehine kistik oluşumlar görülebilir. Abse tespiti halinde aspirasyon gereklidir. Aspirasyon sonrası tanı kesinleşir (42).

Bazı tiroid maligniteleri (karsinom, lenfoma) subakut tiroidite benzer bir tablo gösterirler (malign psödotiroidit) (63). Tiroid lojunda ağrı mevcut ve ESH yüksektir.

Böyle durumlarda NSAİİ ve glukokortikoid tedavi ile lezyonun gerilemesi subakut tiroidit lehinedir ancak kesin tanı biyopsi ile konulur (42).

Tedavi: Subakut tiroiditin optimal tedavisini değerlendiren hiçbir çalışma yoktur. Tedavi önerileri gözlemsel veriler ve klinik deneyimlere dayanmaktadır. Subakut tiroidit hastalarının tedavisi boyun ağrısı ve hassasiyetini azaltmak, varsa hipertiroidi semptomlarını azaltmaya yönelik olmalıdır. Semptomları hafif seyreden vakalarda tedaviye ihtiyaç olmayabilir. Ağrı için nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ajanlar veya aspirin kullanılabilir (64). Steroid kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalı, ancak ağrı ve inflamasyonun şiddetli olduğu vakalarda kullanılmalıdır.

Makul olan yaklaşım bölünmüş dozlarda asetilsalisilik asit (aspirin, max. 2600 mg/gün), veya NSAİ (naproksen 1000-1500 mg/gün, ibuprofen 1200-3600 mg/gün) ile tedaviye başlamaktır (12, 64). Aspirin serbest tiroid hormon düzeyini arttırabileceğinden dikkatli olunmalıdır. NSAİ tedavisine 2-3 gün içinde yanıt alınmazsa steroid tedavisi (prednizolon 40 mg/gün) düşünülmelidir. Steroid tedavisine yanıt dramatiktir, 1-2 gün içinde steroide cevap alınmazsa tanı sorgulanmalıdır. Bu tedaviler semptomatik tedavi sağlamakla birlikte hastalığın gidişatını değiştirmez (42). Prednizolon ile ağrı azaldıktan sonra her 5-7 günde bir 5-10 mg doz azaltılıp ağrıda azalma sağlayan en düşük doza geçilmelidir. Ağrının yeniden ortaya çıkması halinde bir önceki doza geçilmeli ve 2 hafta boyunca bu dozu korumak gerekir, daha sonra yeniden doz azaltmaya gidilmelidir. Tipik olarak steroid tedavisi 2-8 hafta sürer, ancak bazen daha uzun sürebilir.

Hipertiroidi belirtileri olsa bile, hafif ve kısa süreli olduğu için tedavisi genellikle gerekli değildir. Çarpıntı, titreme veya anksiyete gibi rahatsız edici semptomları olan hastalara propranolol 40-120 mg/gün veya anetolol 25-50 mg/gün gibi beta blokör ilaçlar verilebilir. Tirotoksikozun sebebi yapım fazlalığı olmadığı için anti-tiroid ilaçlar kullanılmamalıdır (53).

Hipotiroidi fazında ise; belirtiler hafif ve kısa süreli olduğu için tedavi genellikle gerekli değildir. Hipotiroidi belirgin (TSH>10) veya semptomlar belirgin ise 6-8 haftalık tedavi (levotiroksin (T4) 50-100 mcg/gün) verilebilir (53). Daha sonra levotiroksin kesilip kalıcı hipotiroidi gelişip gelişmediğini tespit etmek için 4-6 hafta sonra yeniden değerlendirilmelidir. Subakut tiroidit vakalarının % 5-15'inde kalıcı hipotiroidi gelişebilir ve bu vakalarda yaşam boyu levotiroksin replasmanı gereklidir.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. HASTA SEÇİMİ

2010-2014 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde subakut tiroidit tanısı almış olan 50 olgunun retrospektif olarak analizi yapılmıştır. Hastalara araştırmaya niçin dahil edildikleri açıklanmış ve yazılı onay alınmıştır. Bu çalışma için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alınmıştır (Proje Numarası: 08, Onay tarihi: 26.12.2014).

3.2. BİYOKİMYASAL TETİKLER VE DİĞER ÖLÇÜMLER

Subakut tiroidit tanısı anamnez, klinik ve laboratuvar/görüntüleme bulguları ile konmuştur. Bu hastaların dosyaları; tanı yaşı, cinsiyet, geldiği şehir, tanı yılı ve ayı, şikayetleri, ek hastalıkların varlığı, tanı anındaki ve kontrollerdeki serum serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3), TSH, tiroid otoantikör titreleri (anti-TPO ve anti-Tg), tiroglobulin (Tg), sedimantasyon, CRP, hemogram, ALT, AST, Ferritin, tiroid ultrasonografi ve tiroid sintigrafi bulguları açısından retrospektif olarak incelendi.

Hastanemizde, Hemogram flowsitometri yöntemi ile, ALT ve AST spektrofotometrik yöntem ile, sedimantasyon optik yöntem ile, CRP nefelometrik yöntem ile çalışılmıştır. sT4, sT3, TSH, Anti Tg, Anti TPO, Tg ve ferritin düzeyleri Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçülmüştür.

Tiroid bezine yapılan tiroid ultrasonografileri, 'Toshiba Aplio 80 Ultrasound' aleti ile yüksek frekanslı lineer prob kullanılarak yapılmıştır

Tiroid bezine yönelik yapılan tiroid sintigrafisi 'Toshiba, GCA 601E' marka Pinhole kamera ile Tc-99m perteknetat kullanılarak yapılmıştır

Çalışmaya alınan hastaların tümünün tiroid sintigrafisi sonucunun süprese olmasına dikkat edildi. Süprese olmayan vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Endokrinoloji polikliniğine kontrol amaçlı başvuran ve tiroid bezi ile ilgili herhangi bir patolojisi olmayan 51 kişi sağlıklı kontrol grubu olarak seçildi.

Tablo 5. Çalışmamızda kullanılan parametreler ve normal değerleri

Parametreler	Normal Değerler
Sedimentasyon	8-15 mm/saat
C reaktif protein (CRP)	0-0.8 mg/dl
Beyaz küre (WBC)	4.6-10.2 K/ μ l
Nötrofil %	37-80 %
Lenfosit %	10-50 %
Hemoglobin	12.2-18.1 g/dl
Hematokrit	37.7-53.7 %
Trombosit	142-424 K/ μ l
Ortalama trombosit hacmi	0.00-99.9 fL
Trombosit dağılım genişliği	0.00-99.9
Serbest T3	3.9-6.7 pmol/L
Serbest T4	12-22 pmol/L
TSH	0.27-4.2 mIU/mL
Anti tiroglobulin	0-115 IU/mL
Anti tiroid peroksidaz	0-35 IU/mL
Tiroglobulin	1.4-78 ng/mL
ALT	10-35 U/L
AST	10-40 U/L
Ferritin	13-150 ng/mL

3.3. İSTATİKSEL ANALİZLER

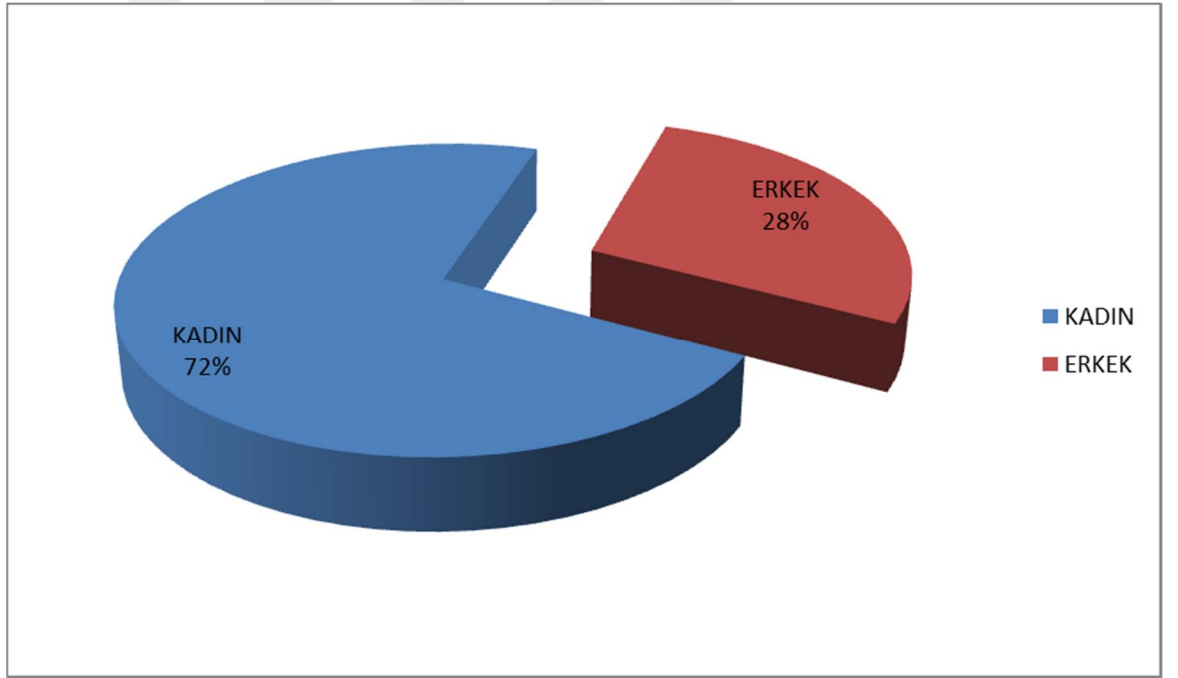
Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. İstatistiksel analizde kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki parametreleri karşılaştırmak için Independent-t testi kullanıldı. Kategorik yapıdaki veriler Ki-kare testi uygulandı. Bir değişkenin iki yada daha çok değişken ile olan ilişkisini test etmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



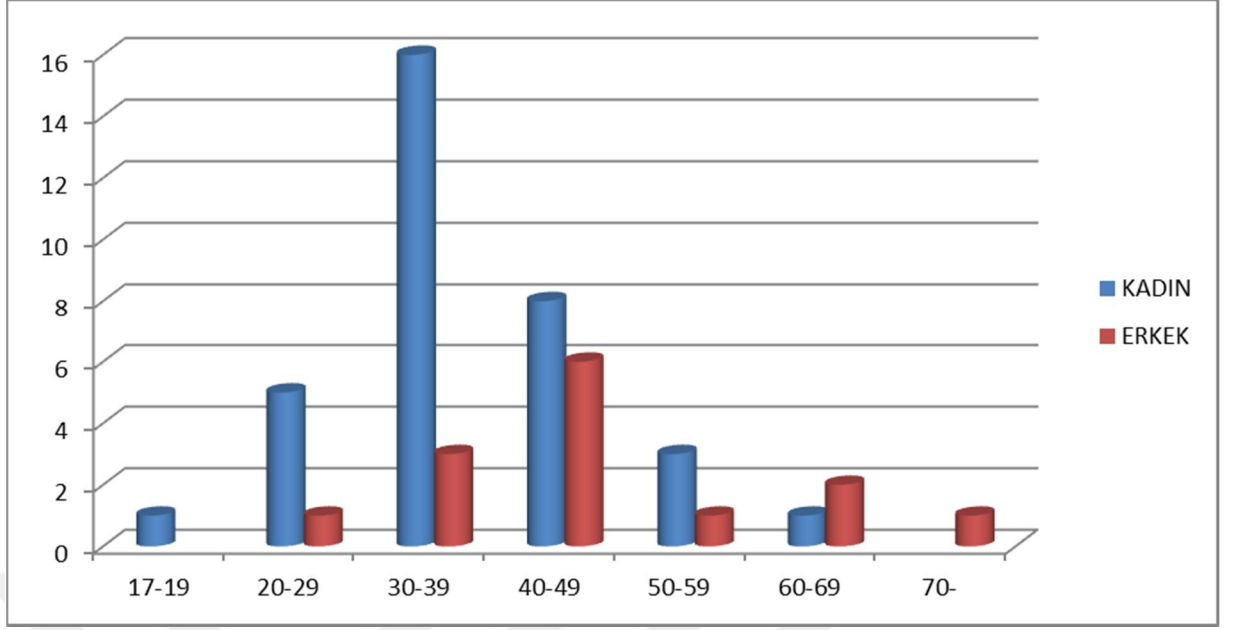
4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmaya 36'sı (% 72) kadın, 14'ü (% 28) erkek olmak üzere toplam 50 subakut tiroiditli hasta (Şekil 6) ve 37'si (% 72,5) kadın, 14'ü (% 27,5) erkek toplam 51 sağlıklı yetişkin dahil edildi. Hasta grupta K/E: 2.6/1 olarak bulundu. Subakut tiroiditli hastaların yaş ortalaması $39,94 \pm 12,2$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $37,43 \pm 13,44$ yıl olarak bulundu. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Subakut tiroiditli kadın hastalarda yaş ortalaması 37.56 ± 10.17 yıl, erkek hastalarda yaş ortalaması $46,07 \pm 15,05$ yıl idi (Şekil 7).

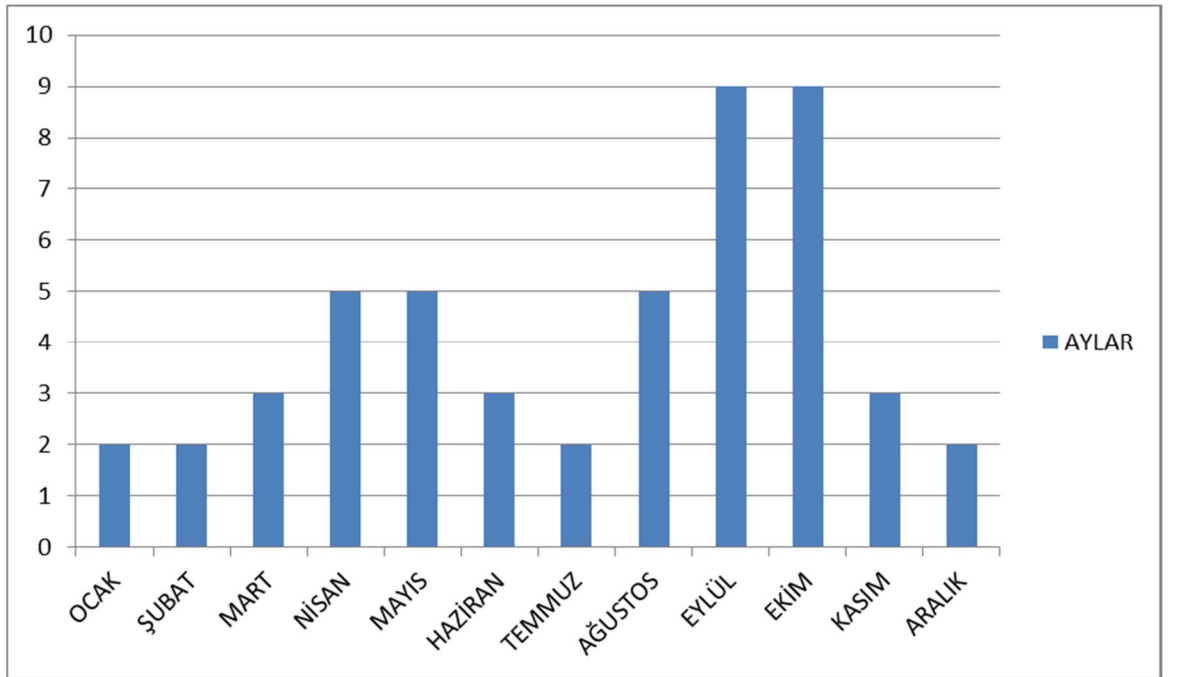


Şekil 6. Cinsiyet dağılımı

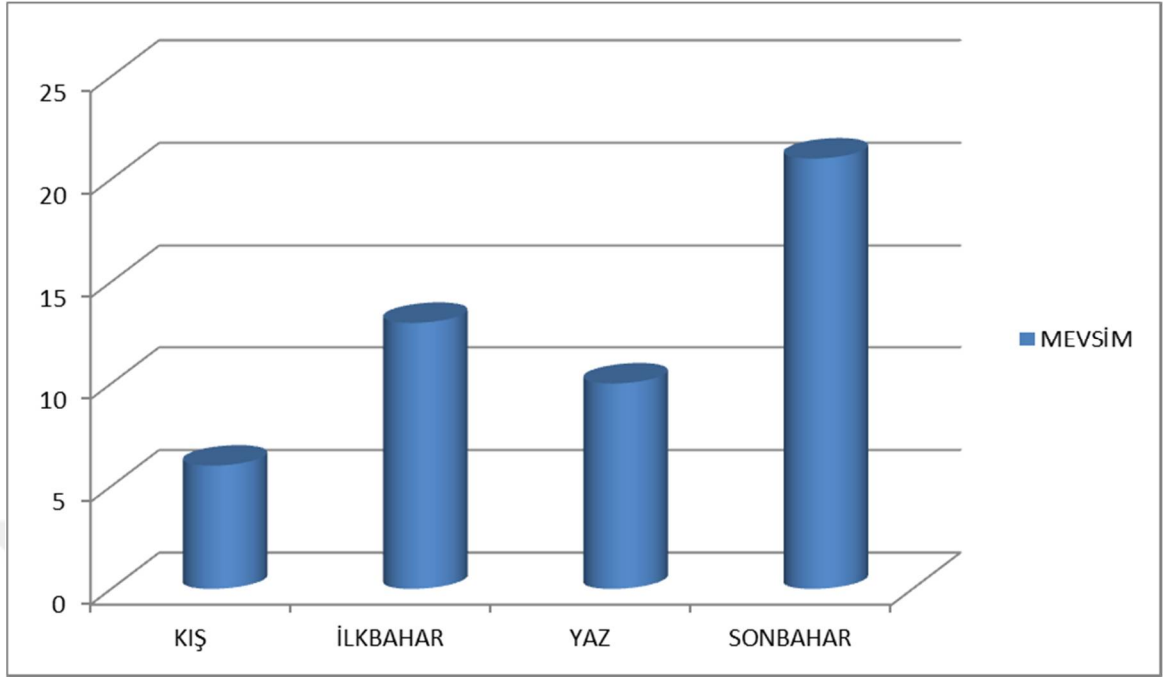


Şekil 7. Cinsiyete göre yaş dağılımı

Hastalığın mevsimsel ilişkisi açısından yapılan değerlendirmede olguların % 42'si sonbahar, % 26'sı ilkbahar, % 20'si yaz, % 12'sine kış mevsiminde tanı konduğu tespit edildi (şekil 8,9).



Şekil 8. Aylara göre dağılım



Şekil 9. Mevsimlere göre dağılım

4.2. LABORATUVAR BULGULARI

Subakut tiroiditli hastaların laboratuvar bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sedimantasyon değeri hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($53,7 \pm 14,22$ mm/saat, $11,02 \pm 6,96$ mm/saat sırasıyla, $p < 0,01$). Vakalarımızın %86'sının eritrosit sedimantasyon hızını 40 mm/saat'in üstünde, %60'nın 50 mm/saat'in üstünde, %26'sının 60 mm/saat'in üstünde bulduk. C reaktif protein değeri hastalıklı grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($7,07 \pm 5,64$ mg/dl, $0,42 \pm 0,36$ mg/dl sırasıyla, $p < 0,01$). Lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi ve trombosit sayısı hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulunurken lenfosit sayısı arasında anlamlı fark saptanmadı. Hemoglobin ve hematokrit değerleri hasta grupta anlamlı olarak düşük saptandı. Hasta grubunda ortalama eritrosit hacmi (OEH, MCV) $83,83 \pm 4,76$ olarak bulundu. Ortalama trombosit hacmi (OTH, MPV) ve trombosit dağılım genişliği (TDG, PDW) kontrol grubuna kıyasla hasta grupta anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,01$). Alanin aminotransferaz (ALT) hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken, aspartat aminotransferaz değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) ve sT4/sT3 oranı hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulunurken TSH düşük bulundu ($p < 0,01$) (Tablo 6).

Hasta gruptan 14 hastada ferritin çalışılmış olup 12'sinde(% 85,7) st sınırdan yüksek ıktı. Ortalama ferritin değeri: 389,21±312,92 ng/mL olarak bulundu.

Tablo 6. Laboratuvar bulguları

	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU	P değeri
SEDİMANTASYON	53,7±14,22 n:50	11,02±6,96 n:51	0.001
CRP	7,07±5,64 n:50	0,42±0,36 n:51	0.001
WBC	9,94±3,49 n:49	7,92±1,82 n:51	0.002
NEU %	66,9±9,59 n:49	58,8±9,16 n:51	0.001
LYM %	23,64±8,29 n:49	31,11±8,19 n:51	0.001
NEU/LYM	3,56±2,64 n:49	2,15±1,08 n:51	0.001
HEMOGLOBİN	12,12±1,46 n:49	13,81±1,58 n:51	0.001
TROMBOSİT	367,63±117,14 n:49	283,37±82,01 n:51	0.001
MPV	7,81±1,1 n:49	8,78±1,35 n:51	0.001
PDW	17,77±1,19 n:49	20,19±1,11 n:51	0.001
sT3	11,03±5,45 n:50	4,86±0,5 n:51	0.001
sT4	42,18±17,67 n:50	16,67±2,53 n:51	0.001
sT4/sT3	4,1±1,32 n:50	3,43±0,57 n:51	0.001
TSH	0,03±0,05 n:50	1,6±1,25 n:51	0.001
ANTİ Tg	216,46±264,09 n:43	60,67±115,71 n:51	0.001
ANTİ TPO	19,3±48,49 n:36	17,71±23,35 n:50	p>0.5
ALT	39,9±56,93 n:50	20,33±10,06 n:51	0.02
AST	25,89±24,55 n:50	18,89±5,02 n:51	0.06

Tiroid otoantikörleri açısından yapılan değerlendirmede anti tiroglobulin (Anti Tg) pozitifliği hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (% 46.5, % 11.8 sırasıyla). Anti tiroid peroksidaz pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmadı. Hasta grupta 11 hastadan tiroglobulin (Tg) çalışılmış olup % 72,7 sinde pozitif. 7 hastanın bakılan TSH reseptör antikoru (TSHRAb) tümünde negatif çıktı (tablo 7).

Tablo 7. Tiroid otoantikörleri karşılaştırması

	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU	P değeri
ANTI Tg	%46,5 n:43	%11,8 n:51	0.001
Anti TPO	%5,6 n:36	%10 n:50	0.46

12 aydan daha uzun süre takip edilen 18 hastanın 2'sinde(% 11.1) kalıcı hipotiroidi gelişmiş olup tiroid replasman tedavisi uygulanmıştır.

4.3. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Tüm hastalarda Tc 99m pertecnetat verilerek yapılan tiroid bezi sintigrafisinde, tiroid bezi süprese olarak izlendi.

Hastalara yapılan tiroid ultrasonografi (USG) bulguları; 31 hastanın USG sonuçlarına ulaşılmış olup 14'ünde (% 45,2) nodül saptanmıştır. Parankim incelemesinde 31 hastanın 28'inde (% 90,3) heterojenite saptanmış olup heterojenite saptanan hastaların 25'inde (% 90,3) diffüz, 6'sında (% 9,7) fokal heterojenite saptandı. Volümetrik incelemede; 31 hastanın 21'inde (% 67,7) tiroid volümü normal olup 10'unda (% 32,7) tiroid volümü artmış olarak saptandı. 17 hasta ultrasonografik olarak lenfadenomegali açısından değerlendirilmiş olup 7'sinde (% 41,2) bölgesel lenfadenomegali tespit edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Ultrasonografi Bulguları

Bulgular	n(%)
Nodul	31
Var	14(%45,1)
Yok	17(%44,9)
Parankim	31
Heterojen	28(%90,3)
Homojen	3(%9,7)
Heterojenite	28
Diffüz	22(%78,5)
Fokal	6(%21,5)
Volüm	31
Normal	21(%67,7)
Artmış	10(%32,3)
Lenfadenomegali	17
Var	7(%41,1)
Yok	10(%58,9)

5. TARTIŞMA

Tiroid bezinin inflamatuvar bir hastalığı olarak bilinen subakut tiroidit yetişkin yaş grubunda en sık 30-50 yaş aralığında görülmektedir (39). Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda Erdem N ve ark. (67) ortalama tanı yaşını $34 \pm 17,8$ yıl, Assim A. ve ark. (69) $35 \pm 11,2$ yıl, Cappelli C. ve ark. (71) $45,4 \pm 9,7$ yıl, N. Omori N. ve ark. (72) $44,2 \pm 9,4$ yıl olarak bildirilmişlerdir. Bizim çalışmamızda vakaların ortalama yaşı $39,94 \pm 12,2$ yıl olup literatür ile uyumlu bulundu. Ayrıca çalışmamızda cinsiyete göre yaş ortalaması kadınlarda $37,56 \pm 10,17$ yıl, erkeklerde $46,07 \pm 15,05$ yıl olarak bulundu. Çalışma sonucumuza göre subakut tiroidit 3. ve 4. dekadların hastalığıdır denebilir.

Subakut tiroidit, kadınlarda 3-5 kat artmış sıklıkta izlenmekte olup (37), yapılan pek çok çalışmada 1,8-14,1 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Erdem N ve ark. (67) K/E:3.8/1, Uysal A.R. ve ark. (68) K/E:8.3/1, Assim A. ve ark. (69) K/E:4/1, Qari F. A. ve ark. (75) K/E:1.8/1 olarak bildirmişlerdir. 38 yıllık bir Minnesota çalışmasında 1960-1998 yılları arasında 94 subakut tiroiditli hasta tespit edilmiş olup 1960'lar, 1970'ler, 1980'ler ve 1990'larda sırasıyla kadın erkek oranı 14.1/1, 9/1, 4.7/1, 4.6/1 olarak bildirilmiştir (39). Bizim çalışmamızda kadın/erkek oranı 2,6/1 idi ve kadın dominansı literatür ile uyumlu bulundu.

Mevsimlerle ilişkili olduğu düşünülen subakut tiroidit özellikle bahar aylarında vaka sayısında artış izlenir (12, 47-49). Mevsimsel ilişki açısından yapılan çalışmalarda, , Nordyke R.A. ve ark. (50) 22 yılda 269 ağırlı subakut tiroidit serisinde mevsimsel ilişki saptanmamış, Uysal A.R. ve ark. (68) mevsimsel ilişki saptanmamış, Fatourehci V. ve ark. (39) 38 yıllık çalışmasında da sıklık sırasına göre ilkbahar (% 28,7), sonbahar (% 28,1), yaz (% 22,5), kış (% 21,8), Martino E. ve ark. (74) yaz aylarında daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da mevsimsel ilişki saptanmış olup bahar aylarında daha sık görülmektedir. Sıklık sırasına göre, sonbahar (% 42), ilkbahar (% 26), yaz (% 20), kış (% 12) olarak bulundu. Aylara göre incelendiğinde ağustos ve eylül aylarında vaka sayılarındaki artış mevsimsel geçişlerde özellikle yazdan sonbahara geçişte hastalık sıklığının arttığını göstermektedir. Mevsimsel ilişki nedeninin üst solunum yolu enfeksiyonlarının sonbaharda artan insidansı olarak değerlendirilebilir. Ancak viral enfeksiyonlar tek başına etiyolojide rol oynamıyor olabilir. Gerçektende yapılan bazı genetik çalışmalarda subakut tiroidit olgularında HLA-B35 vakaların

%72'sinde pozitif saptanmıştır (51). Bu durum etiyojide rol oynayabilecek enfeksiyon ajanlarının yanında genetik yatkınlığında rol oynadığını düşündürmektedir.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein akut faz yanıtını değerlendirmede sık kullanılan testlerdendir (77). Bu testler pek çok durumda yükselebildiğinden, tek bir hastalığa özgül olmadığından tanı amaçlı kullanılmayıp, klinik şüpheleri destekleyici veya tanısı konulmuş çeşitli hastalıkların seyrini takip için kullanılır. Subakut tiroiditin aktif evresinde ESH ve CRP yüksekliği en önemli ipucudur (56). Subakut tiroiditle ilgili yapılan çalışmalarda, Fatourehci V. ve ark. (39) ortalama ESH'yi 51 ± 26 mm/saat, Nishihara E. ve ark. (49) ortalama CRP'yi $3,16\pm 3,34$ mg/dl, Erdem N. Ve arkadaşlarının (67) yaptığı çalışmada ortalama ESH $43,42\pm 39,68$, Uysal A.R. ve ark. (68) ortalama ESH'yi $84,7$ mm/saat, Assim A. Ve ark. (69) ortalama ESH'yi $53,1\pm 37,3$ mm/saat, Omori N. ve ark. (72) ortalama CRP'yi 4 ± 3 mg/dl, Qari F. A. ve ark. (75) $41,87\pm 9,7$ mm/saat olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda subakut tiroiditli hasta grubunda ortalama ESH $53,7\pm 14,22$ mm/saat, ortalama CRP $7,07\pm 5,64$ mg/dl, kontrol grubunda ise ortalama ESH $11,02\pm 6,96$ mm/saat, ortalama CRP $0,42\pm 0,36$ mg/dl olarak bulundu. Her iki değerinde hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Subakut tiroiditli grupta saptadığımız yüksek ESH ve CRP değerleri literatür ile uyumlu bulundu. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde enflamasyonun gerilemesine paralel olarak ESH ve CRP değerlerinde düşme olağandır (49) ancak tirotoksik faz olan aktif dönemde normal değerler tanıya şüpheli yaklaşmayı gerektirir.

İnflamatuar durumlarda salgılanan çeşitli sitokinler kan hücreleri üzerinde nicelik ve niteliksel olarak bir takım değişikliklere sebep olmaktadır. Bu değişiklikler subakut tiroiditli hastalarda da gözlenmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda Nishihara E. ve ark. (49) ortalama beyaz küre sayısını (WBC) 6598 ± 1904 K/ μ L, Qari F. A. ve ark. (75) 8300 ± 2380 K/ μ L olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise ortalama beyaz küre sayısı 9940 ± 3490 K/ μ L olarak bulduk. Hasta grupta 20 hastada (% 40,8) lökositoz mevcuttu. Hasta grupta beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.01$), lenfosit sayısı bakımından fark bulunmadı. Viral enfeksiyonların seyri sırasında ön planda lenfositoz beklenir. Subakut tiroidit etiyojisinde de viral ajanlar suçlandığından lenfositoz olması beklenebilir. Ancak çalışma sonuçlarımız

nötrofil hakimiyetinin daha ön planda olduğunu göstermektedir. Bu durum etiyojide bakteriyel ajanların veya farklı etmenlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Nötrofil/lenfosit oranı son yıllarda subklinik inflamasyonu göstermede önem kazanmış ucuz ve elde edilebilirliği kolay bir testtir. Özellikle subklinik inflamasyonun bulunduğu ailevi Akdeniz ateşi hastalığı, ankilozan spondilit, romatizmal kapak hastalığı gibi hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir (78-80). Ayrıca koroner arter hastalığında ve bazı malignitelerde de prognostik faktör olarak gösterilmiştir (81, 82). Bizim çalışmamızda da nötrofil/lenfosit oranı hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu, ancak nötrofil/lenfosit oranının tiroid hastalıkları ile ilişkisine yönelik yeterli çalışma olmadığından bu parameterenin klinik kullanıma girmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Eritroid seride ise hasta grupta hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ortalama eritrosit hacmi $83,83 \pm 4,76$ fl olarak bulundu. Bu durum subakut tiroidit seyrinde normositer anemi görülebilir, şeklinde yorumlanabilir.

Subakut tiroidit ve trombosit arasındaki ilişki çalışmamızda özellikle incelenmiştir. Otomatik kan hücre sayım cihazları ile tam kan sayımının bir parçası olarak trombosit sayısı da elde edilmektedir. Farklı teknikler kullanarak trombositler sayılmakta ve ek olarak trombositlerin boyutu ile ilgili elde edilen parametreler de sağlanmaktadır. Bu parametrelerden en yaygın kullanılanı ortalama trombosit hacmidir (MPV). Ortalama trombosit hacmi, kan örneğindeki trombositlerin yaklaşık boyut ölçüsüdür (83). Pek çok hormon ve immün sistemde rol alan mediyatör, trombopoetik hücrelerin olgunlaşması ve trombositlerin dolaşıma salınımında etkiye sahiptir. Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda, aktif trombosit ihtiyacına göre megakaryositopoez yeniden düzenlenmekte ve trombosit indekslerinde zaman bağımlı değişikliklere neden olmaktadır (84). Ancak bu değişikliklerin her zaman doğrusal bir şekilde olmaması, karmaşık immün ve inflamatuvar mekanizmalardan etkilendiğini düşündürmektedir. Trombosit sayısı ve MPV arasındaki negatif korelasyon iyi bilinmekte ve sabit bir trombosit kütlesi oluşturarak hemostazı sağlama eğilimini yansıttığı düşünülmektedir (84). Bu ilişki, inflamatuvar hastalıklarda sıklıkla gözlenmektedir. İnflamatuvar hastalıklarda artmış trombosit üretimi ile dolaşan trombosit sayısı arttırılmakta; oldukça reaktif ve iri trombositlerin hızla tüketildikleri inflamasyon bölgesine yönlendiği

düşünülmektedir (85). Makay ve arkadaşları tarafından, FMF hastalığı olan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, atak sırasında ve atak aralarında trombosit sayısı ve MPV bakılmış, çalışmanın sonucunda atak sırasında FMF'li hastaların trombosit sayısı sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek, ortalama trombosit hacmi ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (86). Kapsoritakis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, inflamatuvar barsak hastalıklarının (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) aktivasyonunun değerlendirilmesinde MPV'nin faydalı bir markır olup olmadığına bakılmıştır. Aktivasyon sırasında MPV anlamlı derecede düşük bulunmuş, aynı zamanda aktivasyon markırları ve trombosit aktivasyon ürünleri ile MPV'nin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak, MPV'nin inflamatuvar barsak hastalığında, faydalı bir aktivasyon markırı olduğu ileri sürülmüştür (87). Romatoid artrit ve ankilozan spondilitli erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, hastalığın aktivasyon dönemlerinde, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında MPV'nin düştüğü ve trombosit sayısının arttığı gösterilmiştir. Hastalıkların aktivasyonları suprese edildiğinde ise, trombosit sayısında azalma, MPV'de artış olduğu bildirilmiştir (88). Bilinen kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine sahip hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda, tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glukozu, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik sendrom ve sigara içimi öyküsüne sahip hastalarda MPV'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (89-94). MPV ile tiroid hastalıkları arasında çok az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan literatür taramalarında subakut tiroidit ile MPV arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma yapılmamış. Ford H.C. ve arkadaşlarının 1988 yılında 28 vakalık alt tipi belirlenmemiş tirotoksikoz vakasında MPV'yi artmış olarak bulmuşlardır (95). Bizim çalışmamızda hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında trombosit sayısı hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.01$), MPV ve trombosit dağılım genişliği (TDG) ise anlamlı olarak düşük çıkmıştır ($p<0.01$). Ford H.C. ve arkadaşlarının (95) alt tipi belirlenmemiş tirotoksikoz hastalarında MPV'yi yüksek bulması, bizim çalışmamızda ise tirotoksikozun bir nedeni olan subakut tiroidit hastalarında MPV'yi düşük bulmamız tirotoksikoz ayırıcı tanısında MPV'nin kullanılabileceğini düşündürmektedir. Tiroid hastalıkları (özellikle hipertiroidi alt tipleri) ve MPV arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısının artması ile MPV'nin tanıda önemli bir yer edineceği inancındayız.

İnflamatuar hastalıklar ve tiroid hastalıklarında karaciğer enzimlerinde anormallikler izlenebilmektedir. Subakut tiroidit içinde aynı durum söz konusudur (57). Nishihara E. ve arkadaşlarının (49) 852 hasta ile yaptıkları geniş serili bir çalışmada ortalama ALT 31 ± 32 IU/L, AST $23,8\pm20,9$ IU/L olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ortalama ALT $39,9\pm56,93$ IU/L, ortalama AST $25,89\pm24,55$ IU/L olarak bulundu. Hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama ALT değeri anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0.01$), ortalama AST değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Subakut tiroidit seyrinde karaciğer enzimlerinde anormallikler literatür ile uyumlu bulundu.

Subakut tiroiditin ilk aşamasında tiroid hücre harabiyeti nedeniyle tiroid hormon düzeyleri artar. Tirotoksikoza bağlı olarak negatif feed-back ile TSH baskılanır. Yapılan çalışmalarda; Uysal A.R. ve ark. (68) ortalama sT4'ü $28,4$ pmol/L, sT3'ü $7,6$ pmol/L, Assim A. Ve ark. (69) ortalama sT4'ü $37,8\pm20,5$ pmol/L, sT3'ü $17,1\pm7,9$ pmol/L, TSH'ı $0,3\pm0,4$ mIU/mL olarak bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda ortalama sT4'ü $42,18\pm17,67$ pmol/L, ortalama sT3'ü $11,03\pm5,45$ pmol/L, ortalama TSH'ı $0,03\pm0,05$ mIU/mL olarak bulduk. Verilerimiz kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$) ve literatür ile uyumlu bulundu. Bir diğer hormonal parametre sT4/sT3'tür. Mortoglou A. ve ark. (96) 236 hipertiroidi (Graves, toksik multinodüler guatr) hastası ile 69 subakut tiroiditli hasta içeren çalışmalarında sT3, sT4 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulmazken, subakut tiroiditli hastalarda sT4/sT3 oranını anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hasta grupta sT4/sT3 oranını $4,1\pm1,32$ kontrol grubunda ise $3,43\pm0,57$ olarak bulduk ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$). Subakut tiroiditte sT4'ün daha fazla artması tiroid hormon sentezinden ziyade tiroid folikül harabiyetinden dolayı kana salınan hormonlardan kaynaklandığı muhtemeldir. sT4/sT3 oranının tiroid hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tiroid otoantikoları subakut tiroiditte genellikle negatif veya düşük titrede pozitif beklenir (4). Ancak yapılan çalışmalarda çokta düşük oranda olmadığı görülmektedir. Erdem N. ve arkadaşlarının (67) yaptıkları çalışmada anti tiroglobulini (Anti Tg) % 20 pozitif, anti tiroid peroksidazı (Anti TPO) % 5 pozitif, Omori N. ve ark. (72) Anti Tg'yi % 67 pozitif, Qari F. A. ve ark. (75) Anti Tg'yi % 80 pozitif, Benbassat C. A. ve ark. (76) Anti Tg'yi % 25 pozitif olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, subakut

tiroiditli hasta grupta Anti Tg 43 hastanın 20'sinde (% 46,5) pozitif, Anti TPO'ı 36 hastanın 2'sinde (% 5,6) pozitif. Kontrol grubumuzda Anti Tg % 11,8, Anti TPO % 10 pozitif. Hasta grup ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda Anti Tg anlamlı olarak yüksek iken ($p<0.01$), Anti TPO arasında anlamlı fark bulunmadı. Tiroglobulin normal koşullarda folikül içinde bulunur ve Subakut tiroiditin akut fazında folikül hasarı sonucu kana aşırı miktarda tiroglobulin salınmaktadır. Tiroglobulin, tiroid hormonlarının sentezinde, depolanmasında ve salgılanmasında rol oynayan tiroide spesifik bir proteindir. Normal şartlarda kan düzeyi düşük seviyededir. Ancak inflamasyon, travma, tümör vb. durumlarda kan seviyesi artar. Kana karışan tiroglobuline karşı anti tiroglobulin oluşması beklenen bir durum olarak değerlendirilebilir. Nitekim bizim çalışmamızda da vakaların % 72,7 sinde tiroglobulin üst sınırdan fazlaydı. Bu veriler doğrultusunda, tiroid antikoru pozitif olan tirotoksik hastalarda otoimmün tiroid hastalığı düşünülüp subakut tirodit ekarte edilmemelidir. Görüldüğü gibi vakalarımızın neredeyse yarısında otoantikör pozitif subakut tiroidit mevcut.

Subakut tiroidit tanısında tiroid ultrasonografisi (USG) gerekmemekle birlikte yapıldığında ise tiroid boyutu artmış veya normal izlenebilir, diffüz veya fokal hipoekojen odaklar izlenir (58). Mary C. Frates ve arkadaşlarının (70) yaptıkları çalışmada vakaların % 77,8'nin tiroid volümleri artmış, % 77,8'inde fokal heterojenite, % 29,6'sında nodül, % 66,7 sinde lokal lenf nodu (>7 mm) tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda subakut tiroiditli 31 hastaya USG yapılmış olup vakaların 21'inde (% 67,7) tiroid volümleri artmış, 28 (% 90,3) hastanın parankimi heterojen olup heterojen gruptaki hastaların % 78,5'inde diffüz heterojenite mevcuttu. 14 (% 44,5) hastada nodül saptarken, 17 hastanın 7'sinde (% 41,1) lokal lenf nodu tespit ettik. Saptadığımız bulgular tüm tiroiditlerde genellikle görülen bulgular olduğundan, bu durum tiroid ultrasonografisinin subakut tiroiditin ayırıcı tanısında spesifitesinin düşük olduğunu göstermektedir.

Subakut tiroiditte genellikle tam şifa beklenmektedir, ancak hastaların % 5-15'inde kalıcı hipotiroidi gelişebilmektedir (38). Fatourehci V. ve ark. (39) 38 yıllık çalışmada 94 hastadan 14'ünde (% 15) kalıcı hipotiroidi geliştiği, Uysal A.R. ve ark. (68) yaptıkları çalışmada kalıcı hipotiroidi gelişen hasta tespit etmediklerini, Assim A. ve ark. (69) yaptıkları çalışmada 25 hastadan 5'inde (% 20) kalıcı hipotiroidi geliştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, 12 aydan daha fazla süre takibi yapılan subakut

tiroiditli 18 hastanın 2'sinde (% 11,1) kalıcı hipotiroidi gelişti. Kalıcı hipotiroidi gelişen hastaların biri kadın diğeri erkekti ve her iki vakada da Anti Tg pozitifli. Hangi vakalarda kalıcı hipotiroidinin gelişeceğini saptama açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu konu aydınlanırsa erken müdahale ile belki de ömür boyu hormon replasmanına gerek kalmayacaktır.



6. SONUÇ

1. Özellikle bahar aylarında boğaz ağrısı ve sedimentasyon yüksekliği olan hastalarda subakut tiroiditinde ayırıcı tanıda düşünülüp tiroid fonksiyon testleri istenmelidir.
2. Subakut tiroiditli hastalarda Anti Tg düzeylerinin yüksek olabileceği gözlenmiş olup, Anti Tg pozitif hastalarda subakut tiroidit tanısı dışlanmamalıdır. Otoimmün tiroid hastalıkları subakut tiroidit ayırıcı tanısında Anti Tg'den ziyade Anti TPO'nun daha değerli olduğu söylenebilir.
3. Subakut tiroiditli hastalarda T4/T3 oranı ve nötrofil/lenfosit oranının artmış olduğu ve MPV düzeyinde düşük olduğu söylenebilir. Özellikle azalmış MPV düzeyinin subakut tiroidit vakalarının diğer hipertiroidi tiplerinden ayırımında yardımcı bir parametre olarak kullanılmasına olanak sağlayabilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Foley T, Malvaux P, Blizzard R. Thyroid disease. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, (eds). Wilkins' the diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence (4th edition). Illionis : charles c thomas publisher, 1994: 457-533.
2. Thomas Wharton's Adenographia. Oxford: Clarendon Press, 1996.
3. Coindet J-F. couverte d'un nouveau remede contre le goitre. Ann Chim Phys 1820;15:49 (originally published in the Swiss Biblioteque Universelle, 1820, and reprinted in its entirety in J Pharmacie 1820; 6:485).
4. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal: İç hastalıkları 3. Baskı 2012 s. 1967-2023.
5. Dumont JE, Opitz R, Christophe D. The Phylogeny, ontogeny, anatomy, and regulation of the iodine metabolizing thyroid. www.thyroidmanager.org 2008, Chapter 1.
6. Goldman, Ausiello, Ünal. Cecil Medicine 23. Baskı (Türkçe) 2011 Cilt 2 s. 1698-713.
7. Taylan Kabalak. Tiroid El Kitabı, Güncellenmiş 2. Basım, 2012. 1. Cilt. s. 1-11, 485-97.
8. Carroscio N. Thyroid syntesis and secretion. Werner and Ingbar's Thyroid 8th edition. Braverman, Utiger. Lippicott Williams Wilkins 2000.
9. DeGowin'in Semiyoloji Kitabı. Dokuzuncu baskı. Türkçe. s. 178-302.
10. Jameson JL, Weetmöan AP. Diseases of the thyroid gland. Harrison's principal's of internal medicine, 2004. 16th edition. Part 14: 320.
11. Klee GG, Hay İD. Biochemical testing of thyroid function. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1997; 26 (4): 763-75.
12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid çalışma grubu. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2013.
13. Ladenson PW, Singer AP, Ain KB et al. American thyroid association guidelies for detection of thyroid dysfunction. Archives of Internal Medicine 2000; 160: 1573-75.

14. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Thyroid Physiology and diagnostic evaluation of patients with throid diseases. Williams Textbook of Endocrinology 2008. Kronenberg 11th edition. Section III Chapter 10.
15. Hashimoto, H. Zur Kenntniss der lymphomatosen veränderung der schilddrüse (struma lymphomatosa). Arch Klin Chir 1912; 97: 219-48.
16. Mansourian AR, The immune system which adversely alter thyroid functions: a review on the concept of autoimmunity. Pakistan journal of biological sciences: PJBS 2010; 13(16): 765-74.
17. Li Y, Nishihara E, Kakudo K, Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. Current opinion in rheumatology 2011; 23(1): 102-7.
18. Amino N, Hidaka Y. Chronic (Hashimoto's) Thyroiditis. De Groot LJ, Jameson JL (eds): Endocrinology. 5th edition Elsevier Saunders Co. Philadelphia 2006; s.2055-69.
19. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996; 335(2): 99-107.
20. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik II. Baskı 2005 Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan editörlüğünde Prof. Dr. Nilgün Başkal sayfa:271.
21. Hwang YC, Kim TY, Kim WB, et al. Clinical characteristics of primary thyroid lymphoma in Koreans. Endocr J 2009; 56: 399-405.
22. Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. Thyroid 2010; 20:247.
23. McLaughlin SA, Smith SL, Meek SE. Acute suppurative thyroiditis caused by *Pasteurella multocida* and associated with thyrotoxicosis. Thyroid 2006; 16:307.
24. Bindra A, Braunstein GD. "Thyroiditis". Am Fam Physician, 2006; 73 (10): 1769-76.
25. Volpe R. Subacute thyroiditis. Burrow, Oppenheimer, Volpe. Thyroid Function and disease, 1990; p.179.
26. Ross D.S. Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. Endocrinal and metab. Clinics of North America 1998; 27-1:169.
27. Farwel A. Subacute thyroiditis and acute infectious thyroiditis. Lewis Braverman and Robert Utiger. Wermer & Ingbar's The Thyroid 9.ed. 2005; p.536.

28. Kobayashi A, Kuma K, Matsuzuka F, et al. Thyrotoxicosis after needle aspiration of thyroid cyst. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 21.
29. Stang MT, Yim JH, Challinor SM, et al. Hyperthyroidism after parathyroid exploration. *Surgery* 2005; 138: 1058.
30. Mai VQ, Glistler BC, Clyde PW, Shakir KM. Palpation thyroiditis causing new-onset atrial fibrillation. *Thyroid* 2008; 18: 571.
31. Espiritu RP, Dean DS. Parathyroidectomy-induced thyroiditis. *Endocr Pract*, 2010; 16: 656.
32. Premawardhana, L.D.K.E., Parkes, A.B., & Lazarus, J.H. Thyroiditis, postpartum. In Editor-in-Chief: Luciano Martini (Ed.), *Encyclopedia of endocrine diseases* 2004; pp. 509-14.
33. Stagnaro-Green, A. "Postpartum thyroiditis". *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18 (2): 303–16.
34. Guimaraes VC. Subacute and Riedel's Thyroiditis. De Groot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*. 5th edition Elsevier Saunders Co. Philadelphia 2006; pp.2069-81.
35. Volpe R. Riedel's thyroiditis. Burrow, Oppenheimer, Volpe. *Thyroid Function and disease*, 1990; p.208.
36. Greene JN: Subacute thyroiditis. *American J Med* 1971; 51: 97-107.
37. Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In: *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 7th Ed, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1996; p.577.
38. Maxine A. Papadakis, Stephen J. McPhee. *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment* 2013; p.1121
39. Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*; 2003; 88: 2100-5.
40. Eylan E, Zmucky R: Mumps virus and subacute thyroiditis. Evidence of a causal association. *Lancet* 1957; 1: 1062-3.
41. Hamburger J: Subacute thyroiditis: Diagnostic difficulties and simple treatment. *J Nucl Med* 1974; 15: 81-9.

42. Ingbar SH: The thyroid gland. Wilson JD, Foster DW (eds.) Williams Textbook of Endocrinology, seventh edition, WB Saunders Comp, Philadelphia 1985; pp. 682-815.
43. Volpe R: Thyroiditis. Medical Clinics of North America 1975; 59 (5): 1163-75.
44. Woolf PD: Thyroiditis. Medical Clinics of North America 1985; 69: 1035-48.
45. Battels PC, Boer RO: Subacute thyroiditis (de Quervain) presenting as a painless nodule. J Nucl Med 1987; 28: 1488-90.
46. Volpe R ve ark.: Thyroid function in subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1958; 18: 65-78.
47. Greenspan FS Baxter JD Basic & Clinical Endocrinology Fourth Edition. 1994.
48. Wilson JD Foster DW : Williams Textbook of Endocrinology. WB Saunders Company. 8th Edition, 1992.
49. E. Nishihara, H. Ohye, N. Amino et al., Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment, Internal Medicine 2008; (47)8: 725–9.
50. Nordyke RA Gilbert FI Jr. Lew C : Painfull subacute thyroiditis in Hawaii. Western Journal of Medicine 1991; 155 (1) : 61-3.
51. Ohsako N, Tamai H, Sudo T, Mukuta T, Tanaka H, Kuma K, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. J Clin Endocrinol Metab. Dec 1995; 80 (12): 365-8.
52. Wartofsky L, Schaaf M: Graves' disease with thyrotoxicosis following subacute thyroiditis. The American J Med 1987; 83: 761-4.
53. Levine SN: Current concepts of thyroiditis. Arch Intern Med 1983; 143:1952-6.
54. Hamburger JI: The various presentations of thyroiditis. Diagnostic considerations. Ann Intern Med 1986; 104: 219-24.
55. Rotenberg Z ve ark.: Euthyroid atypical subacute thyroiditis simulating systemic or malignant disease. Arch Intern Med 1986; 146: 105-7.
56. E. N. Pearce, F. Bogazzi, E. Martino et al., The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease, Thyroid 2003; 13(7): 643–8.
57. Matsumoto Y, Amino N, Kubota S, et al. Serial changes in liver function tests in patients with subacute thyroiditis. Thyroid 2008; 18: 815.

58. Park SY, Kim EK, Kim MJ, et al. Ultrasonographic characteristics of subacute granulomatous thyroiditis. *Korean J Radiol* 2006; 7: 229.
59. Ramtoola S, Maisey MN: Subacute (De Quervain's) thyroiditis. *Br J Radiol* 1988; 61: 515-6.
60. Madeddu G ve ark.: Serum thyroglobulin levels in the diagnosis and follow-up of subacute 'painful' thyroiditis. A sequential study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 243-7.
61. Crockford PM, Bain GO: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Can Med Assoc J* 1974; 110: 1029.
62. Jayaram G et al. Cytomorphologic aspects of thyroiditis. A study of 51 cases with functional, immunologic and ultrasonographic data. *Acta Cytol* 1987; 31: 687-93.
63. Yang YS, Wu MZ, Cheng AL, Chang TC. Primary thyroid lymphoma mimicking subacute thyroiditis. *Acta Cytol* 2006; 50: 710.
64. Yamamoto M, Saito S, Sakurada T, et al. Effect of prednisolone and salicylate on serum thyroglobulin level in patients with subacute thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27: 339.
65. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009; 6: 5.
66. Dimos G, Pappas G, Akritidis N. Subacute thyroiditis in the course of novel H1N1 influenza infection. *Endocrine*. Jun 2010; 37(3): 440-1.
67. Erdem N, Erdogan M, Ozbek M, et al. Demographic and clinical features of patients with subacute thyroiditis: results of 169 patients from a single university center in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 546-50.
68. Uysal A.R. ve ark. Subakut tiroititli 28 olgunun klinik laboratuvar değerlendirmesi. *Ankara Tıp Mecmuası (The journal of the faculty of medicine)* 1995; 48: 469-74.
69. Assim A. Alfadda, Reem M. Sallam, Ghadi E. Elawad et al. Subacute Thyroiditis: Clinical Presentation and Long Term Outcome. *International Journal of Endocrinology*. Volume 2014, Article ID 794943, 7 pages.
70. Mary C. Frates, MD, Ellen Marqusee, MD, Carol B. Benson, MD, Erik K. Alexander, MD. Subacute Granulomatous (de Quervain) Thyroiditis. *Grayscale*

and Color Doppler Sonographic Characteristics. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 505–11.

71. C Cappelli, I Pirola, E Gandossi, AM Formenti, B Agosti and M Castellano. Ultrasound findings of subacute thyroiditis: a single institution retrospective review. *Acta Radiologica* 2014; 55(4): 429–33.
72. Nariko Omori, Kazue Omori and Kazue Takano. Association of the Ultrasonographic Findings of Subacute Thyroiditis with Thyroid Pain and Laboratory Findings. *Endocrine Journal* 2008; 55(3): 583-8.
73. Sun Young Park, Eun-Kyung Kim, Min Jung Kim et al. Ultrasonographic Characteristics of Subacute Granulomatous Thyroiditis. *Korean J Radiol* 2006; 7: 229-34.
74. Martino E, Buratti L et al. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season Italy. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 321.
75. F. A. Qari and A. A. Maimani, Subacute thyroiditis in Western Saudi Arabia, *Saudi Medical Journal* 2005; 26(4): 630–3.
76. C. A. Benbassat, D. Olchovsky, G. Tsvetov, and I. Shimon, Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005, *Journal of Endocrinological Investigation*, 2007; 30(8): 631–5.
77. Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *South Med J* 1998; 3: 220-5.
78. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, Acarturk G. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation* 2013; 36(6): 1357-62.
79. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *J ClinLab Anal* 2014 May 21; doi: 10. 1002/jcla.21768.
80. Oztürk D, Erturk M, Celik O, et al. The role of the neutrophil/lymphocyte ratio in patients with rheumatic mitral stenosis as an indicator of spontaneous echocardiographic contrast. *Kardiol Pol* 2014 May 20; 10.5603/KP.a2014.0093.

81. Acar G, Fidan S, Uslu ZA, et al. Relationship of neutrophil lymphocyte ratio with the presence, severity, and extent of coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography. *Angiology* 2014 Feb 19.
82. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014 May 29; 106(6): dju124.
83. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157- 61.
84. Thompson CB: From precursor to product: how do megakaryocytes produce platelets? *Prog Clin Biol Res* 1986; 215: 361- 71.
85. Thompson CB, Jakubowski JA: The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood* 1988; 72: 1-8.
86. Makay B, Türkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 975-8.
87. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3): 776-81.
88. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 291-4.
89. Inanc T, Kaya MG, Yarlioglues M et al: The mean platelet volume in patients with non-dipper hypertension compared to dippers and normotensives. *Blood Press* 2010; 19: 81-5.
90. Kaya MG, Yarlioglues M, Gunebakmaz O et al: Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension. *Atherosclerosis* 2010; 209: 278-82.
91. Boos CJ, Beevers GD, Lip GY: Assessment of platelet activation indices using the ADVIATM 120 amongst 'high-risk' patients with hypertension. *Ann Med* 2007; 39: 72-8.

92. Nadar SK, Blann AD, Kamath S et al: Platelet indexes in relation to target organ damage in high-risk hypertensive patients: a substudy of the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 415-22.
93. Yazici M, Kaya A, Kaya Y et al: Lifestyle modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients. *Platelets* 2009; 20: 58-63.
94. Schäfer A, Bauersachs J: Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6: 52-60.
95. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol.* 1988; 27(3): 190-3.
96. A. Mortoglou, H. Candiloros. The serum triiodothyronine to thyroxine (T3/T4) ratio in various thyroid disorders and after Levothyroxine replacement therapy. *Hormones* 2004; 3(2): 120-6.