

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA
HASTALIKLARI BİLİM DALI

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Armağan TUĞRUL

129954

HİPERTİROİDİLİ VE HİPOTİROİDİLİ
HASTALARDA SOLUNUM FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

129954

(Uzmanlık Tezi)

Uzm. Dr. Sibel GÜLDİKEN

EDİRNE-2003

TEŞEKKÜR

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda yan dal uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Armağan Tuğrul'a ve öğretim üyelerimiz Yrd. Doç. Dr. Ender Arıkan'a ve Yrd. Doç. Dr. Betül Uğur Altun'a, çalışmalarımnda yardımcı olan Uzm. Dr. Müjdat Kara'ya teşekkür ederim.

Tezimin metodunda ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinde önemli katkıları olan Göğüs Hastalıkları ABD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Gündeniz Altıay'a, Nükleer Tıp ABD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Gülay Altun ve asistanlık eğitimini sürdüren Dr. Sevim Hacımahmutoğlu'na, solunum fonksiyon testlerinin uygulanmasında yardımcı olan teknisyen Oya Duran'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 2
GENEL BİLGİLER	
TİROİD BEZİ	3 - 4
TİROİD HORMONLARI	4 - 6
TİROİD HASTALIKLARI	6 - 11
SOLUNUM SİSTEMİ	12 - 13
SOLUNUM SİSTEMİ FONKSİYONLARI	14 - 18
SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ	18 - 20
SOLUNUM SİSTEMİNİN SİNTİGRAFİK METODLA İNCELENMESİ	21 - 22
HİPERTİROİDİ VE SOLUNUM SİSTEMİ	22 - 24
HİPOTİROİDİ VE SOLUNUM SİSTEMİ	24 - 25
GEREÇ VE YÖNTEMLER	26 - 28
BULGULAR	29 - 39
TARTIŞMA	40 - 45
SONUÇLAR	46
TÜRKÇE ÖZET	47
İNGİLİZCE ÖZET (Summary)	48
KAYNAKLAR	49 - 54
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

- AKM:** Alveolokapiller membran
ATg: Antitiroglobulin
ATP: Adenozin trifosfat
ATPO: Antitiroid peroksidaz
cAMP: Siklik adenozin trifosfat
cm: Santimetre
CO: Karbonmonoksit
CO₂: Karbondioksit
dk: Dakika
DKB: Diastolik kan basıncı
DLCO: Diffusing lung of carbon monoxide
ERV: Expiratory reserve volume
FEF: Forced midexpiratory flow rate
FEV1: Forced inspiratory volume in the first second
FIVc: Forced inspiratory vital capacity
FRC: Fonctionel residuel capacity
FVC: Forced vital capacity
H₂O: Su
IRV: Inspiratory reserve volume
keV: Kilo elektron volt
lt: Litre
mCi: Miliküri
ml: Mililitre
mmHg: Milimetre civa
MVV: Maximal voluntary ventilation
Na-K ATPaz: Sodyum potasyum adenozin trifosfataz
O₂: Oksijen
Pa_{O₂}: Alveoler oksijen basıncı
Pa_{CO}: Alveoler karbonmonoksit basıncı
Pa_{CO₂}: Alveoler karbondioksit basıncı
P_{imax}: Maximal inspiratory pressure

PE_{max}: Maximal expiratory pressure

PO₂: Oksijen basıncı

RAIU: Radyoaktif iyot uptake'i

RV: Residuel volume

SKB: Sistolik kan basıncı

T₃: 3,5,5' triiyodotironin

T₄: Tiroksin

TRAb:Tiroid hormonu salgılatan antikor

TRH:Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroidi stimüle edici hormon

Tc-DTPA: Teknesyum dietilen triamin penta asedik asid

TLC: Total lung capacity

VC: Vital capacity

VKI: Vücut kitle indeksi

VT: Tidal volume

GİRİŞ VE AMAÇ

İyot eksikliği olan bölgelerde guatr ve hipotiroidi sık görülen tiroid hastalıklarından olup, iyot replasmanı yapılan bölgelerde ise hipertiroididen hipotiroidiye kadar çeşitli klinik tablolarla karşılaşmak mümkündür. Yapılan çalışmalarda, bölgesel farklılıklardan dolayı tiroid hastalıklarının prevalans ve insidensleri değişkenlik göstermektedir. Kadınlarda daha sık olmak kaydıyla yılda %0.14 oranında yeni tirotoksikoz vakasının tespit edildiği gösterilmiştir. Kadınlarda aşikar hipotiroidi prevalansı ise %0.3 oranındadır (1).

Klinik değerlendirmede tiroid hormonlarının doku düzeyindeki etkilerine bağlı olarak tirotoksikoz vakalarında; sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı ve kilo kaybı, terleme artışı, diare, kaslarda güçsüzlük, sinirlilik, uyku bozuklukları, tremor gibi bulgular saptanırken hipotiroidide; yorgunluk, uyku hali, mental bozukluklar, soğuğa dayanıksızlık, kilo alma, kabızlık, parestezi, hareket ve konuşmada yavaşlama, cilt kuruluğu gibi belirtiler görülür (2).

Ciddi tirotoksikozda ve ağır hipotiroidi vakalarında özellikle egzersiz esnasında dispne meydana gelmektedir. Tirotoksikoz vakalarında yapılan çalışmalar sonucunda, dispneye yol açan faktörlerin kas güçsüzlüğü, vital kapasite (VC) azalması, yüksek outputlu sol kalp yetersizliği gibi nedenler olduğu ileri sürülmüştür (3, 4). Bir çalışmada ise, tiroid hormonlarının alveol duvarında hasar yaptığı gösterilmiştir (5). Hipotiroidi vakalarının solunum şikayetlerini açıklamak üzere yapılan çalışmaların sonucunda ise, karbonmonoksit (CO) difüzyon kapasitesi (DLCO) ve akciğer volumünü gösteren solunum fonksiyon parametrelerinde (vital kapasite, total akciğer kapasitesi (TLC), fonksiyonel residüel kapasite (FRC), ekspiratuvar rezerv volüm (ERV)) azalma olduğu gösterilmiştir (6).

Tiroid hastalıklarında solunum fonksiyonlarının incelenmesine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, alveolokapiller membranın geçirgenliğini inceleyen çalışmaların sayısı azdır. Günümüzde özellikle solunum membranındaki değişikliklerin saptanmasında teknesyum dietilen triamin penta asedik asid ($^{99m}\text{Tc-DTPA}$) inhalasyon sintigrafisi duyarlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir (7).

Çalışmamızda, tiroid hastalarında sık olarak karşılaşılan egzersiz kapasitesinde azalma ve dispne gibi yakınmaların solunum sistemi ile olan ilişkisini incelemeyi planladık. Bu amaçla, tirotoksik ve hipotiroidik vakalarda solunum fonksiyon testleri ile akciğer volümü ve hava yollarındaki akım hızlarını, CO difüzyon testi ve $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ inhalasyon sintigrafisi ile alveolokapiller membranın fonksiyonları incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ

Anatomi ve Histoloji

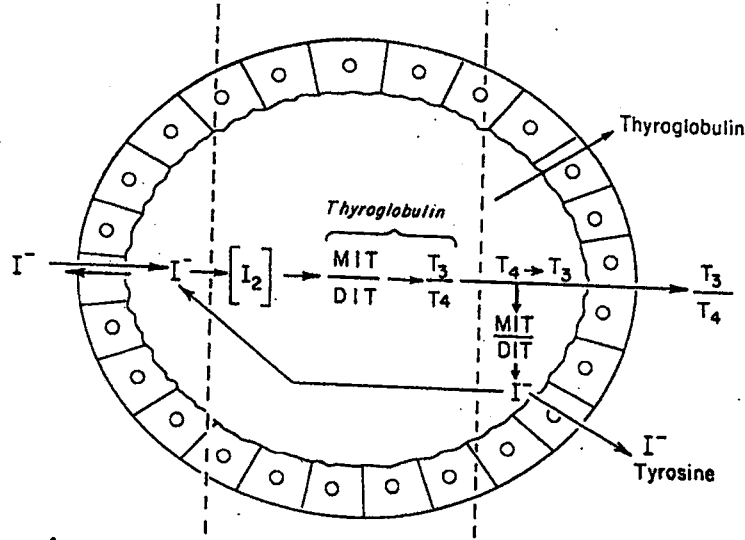
Tiroid bezi, embriyolojik olarak dördüncü faringeal keseden köken alan ve trakea önünde ince bir istmus aracılığı ile tutunan iki lobtan oluşan bir bezdir. Ortalama ağırlığı 10-20gr'dır. Dil kökünden foramen caecumdan kaynaklanır ve trakea önünde aşağıya doğru göçü sırasında tiroglosal keseyi oluşturur. Bu kese daha sonra kapanarak piramidal lobu meydana getirir (8).

Mikroskopik olarak tiroid dokusu sferik folliküllerden oluşur. Her follikülün orta kısmında kuboidal hücreler tarafından çevrelenmiş kolloid materyal bulunur. Folikül uyarıldığında hücreler kolumnar hale gelir ve kolloid miktarı azalır. Folikül baskılandığında ise hücreler düzleşir ve kolloid miktarı artar. Bu hücreler mikrozom ve golgi cisimciğinden zengin olup, yüzey kısımlarında mikrovillüsler bulunmaktadır. Folliküller arasında kalsitonin sekresyonunu sağlayan parafoliküler hücreler yer almaktadır (9).

Fizyolojisi

Tiroid hormonlarının %59-65'ini iyod oluşturur. İyodid follikül hücrelerine kimyasal ve elektriksel güce karşı enerji tüketilerek alınır ve hızla hücrenin apikal membranına ilerleyerek vezikül içinde depolanır. Bu veziküllerde iyodid tiroid peroksidaz ile oksidize olur, daha sonra kolloid içine geçerek kollaid içinde yer alan tiroglobulinin tirozin kısmı ile birleşir ve monoyodotirozin, diiyodotirozin oluşur. İki diiyodotirozinin birleşimi ile aktif tiroksin (T₄), bir monoyodotirozin ile bir diiyodotirozinin birleşmesiyle de aktif triiyodotironin (T₃)

meydana gelir (Şekil-1). Hipofiz ön lobundan salınan tirotropin (TSH), tiroid hücrelerine iyodun alınmasını artırır (10).



İyodid transportu Oksidasyon Proteoliz

Şekil-1: Tiroid hormonunun sentezi ve sekresyonu (13).

TİROİD HORMONLARI

Günlük T₄ üretimi 80-100µgr olup, yarılanma ömrü 6,7 gündür. Her gün salgılanan T₄'ün %80'i deiyodinasyon ile metabolize olur. Metabolize olan T₄'ün %40'ı periferik dokularda T₃'e, %40'ı reverse T₃ (rT₃)'e dönüşür. Geriye kalan %20'i de sulfat ve glukuronidle konjuge olarak vücuttan uzaklaştırılır. Biyolojik olarak en aktif form olan T₃'ün %80'i T₄'ün tiroid dışı dokularda deiyodinasyonu ile meydana gelirken, %20'i tiroitten kaynaklanmaktadır. T₃ günlük 30-40µgr üretilir, yarılanma ömrü T₄'e göre daha kısadır (11).

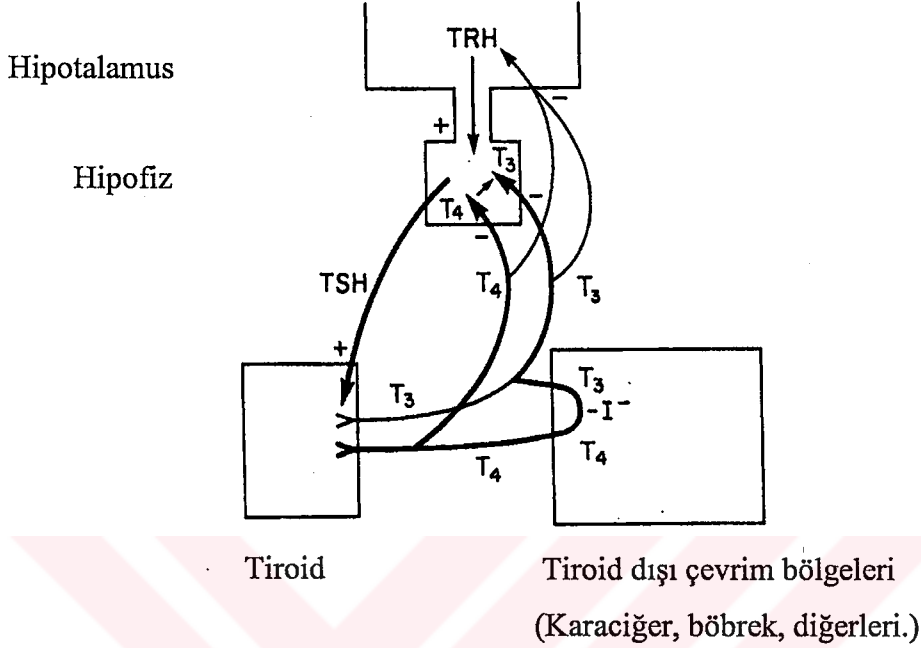
Tiroid hormonları dolaşımında serbest ve proteine bağlı olarak bulunur. Tiroid hormonlarının %70'i tiroksin bağlayıcı globuline, geri kalanı albumin ve prealbumine bağlanır. Serumda oldukça az miktarda bulunan serbest T₄ (sT₄, %0.004) ve serbest T₃ (sT₃, %0.4) kısımları fizyolojik etkilerin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (12).

Tiroid Hormonlarının Regülasyonu

Tiroid hormon üretimi iki yolla düzenlenmektedir (13) (Şekil-2).

1. Tiroid kaynaklı T₄ ve T₃'ün sentezi TSH ile uyarılmaktadır. Dolaşımdaki T₃, T₄ ise TSH'ı baskılamaktadır. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) da TSH sekresyonunu arttırıcı etkiye sahiptir.

2. Tiroid dışındaki dokularda T_4 'den deiyodinasyon yoluyla T_3 oluşumu beslenme, hormonal ve diğer sistemik hastalıklara bağlı olarak değişmektedir.



Şekil-2: Hipotalamik-hipofiz-tiroid aksı (13).

Tiroid Hormonlarının Etkileri

Özellikle doku düzeyinde daha etkin görev oynayan T_3 hücreye alındıktan sonra hızla sitoplazmadan geçerek nukleusa girer ve reseptörlere bağlanır, ve ilgili gene ait aminoasit yapımını başlatır (14).

Tiroid hormonları bir çok metabolik olayda aracı olan enzim, vitamin ve minerallerin üretiminde düzenleyici olarak rol oynamaktadır. Nukleustaki transkripsiyon üzerine olan etkileri yanında hücreye glukoz ve aminoasit transportunun, kalsiyum-adenozintrifosfataz aktivitesinin düzenlenmesinde de rol oynarlar (15).

Protein sentezi üzerine etkileri

Tiroid hormonları protein sentezi üzerine olan etkileri sayesinde nöral ve somatik büyümeyi etkilemektedirler. Tiroid hormonu tarafından regüle edilen bazı proteinler aşağıda gösterilmiştir (16).

- Pozitif regülasyonu yapılan proteinler; myelin proteini, fibronektin, glukoz taşıyıcısı, myozin ağır zincir α , malik enzim, yağ asid sentezi, glukokinaz
- Negatif regülasyonu yapılan proteinler; TSH α subuniti, TSH β subuniti, TRH, T_3 nuklear reseptör β 2, büyüme hormonu, myozin ağır zincir β

Termojenik etkileri

Tiroid hormonları dokularda mitokondriyal oksidasyonu uyararak ATP kullanımını artırır. Hücre düzeyinde sodyum–potasyum adenozin trifosfaz (Na-K ATPaz) aktivitesi artar. Dokularda ne kadar çok T₃ nüklear reseptör varsa bu etki o kadar fazladır (13).

Kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri

Tiroid hormonları myozin ağır zincir α geninin transkripsiyonunu, myozin formlarının yapımını arttırarak kalp üzerinde kronotropik ve inotropik etkilerin oluşmasına neden olur. Aynı zamanda periferik vasküler direncin azalmasına da yol açmaktadır (17).

Lipojenez ve lipoliz üzerine olan etkileri

Tiroid hormonları lipojenez ve lipolizi uyarır. Yağ asidlerinin oksidasyonunu arttırarak termojenezde kullanılan ATP üretimini sağlar. Karaciğerde malik asit, yağ asid sentaz gibi lipojenezde rol alan enzimlerin yapımını arttırır. Yağlı dokuda ve karaciğerde lipolizde yer alan lipazın katekolaminlere duyarlılığını arttırmaktadır (13).

Karbohidrat metabolizması üzerine olan etkisi

Tiroid hormonları periferde ve splanik sahada glukoz tüketimini arttırarak termojenik özelliklerine katkıda bulunur. Artmış glukoz tüketimi karaciğerde glukoneojenez ve glukojenoliz ile karşılanır (13).

TİROID HASTALIKLARI

Tirotoksikoz

Serumda T₄ ve/veya T₃ düzeylerinin artmasına bağlı olarak meydana gelen hipermetabolik klinik tabloya “tirotoksikoz” denir. Hipertiroidi, tiroid glandından tiroid hormonlarının aşırı yapılması ile meydana gelen tirotoksikoz olayıdır. Tirotoksikoz bir çok nedenle meydana gelebilir (18) (Tablo-I).

Tablo-I: Tirotoksikoz nedenleri.

SIK RASTANILAN NEDENLER	SIK OLMAYAN NEDENLER
Hipertiroidi ile ilişkili tirotoksikoz Grave's Hastalığı İntrensek tiroid otonomi Toksik adenom Toksik multinodüler guatr	Hipertiroidi ile ilişkili tirotoksikoz Tiroid uyarıcılarının üretilmesi TSH aşırı üretimi Trofoblastik kitle Hiperemezis gravidarum İntrensek tiroid otonomi Tiroid kanseri Otoimmün olmayan otozomal dominant hipertiroidi Struma ovarii İlaça bağlı hipertiroidizm İyod ve iyot içeren ilaçlar, radyografik kontrast maddeler
Hipertiroidi ile ilişkili olmayan tirotoksikoz İnflamatuar hastalıklar Sessiz tiroidit Subakut tiroidit Tiroid dışı hormon kaynağı Ekzojen hormon alımı	Hipertiroidi ile ilişkili olmayan tirotoksikoz İnflamatuar hastalıklar İlaça bağlı tiroidit (amiodaron, interferon α) Tiroid adenomunun infarktı Radyasyon tiroiditi

Klinik Tanı

Tiroid hormonlarının doku düzeyindeki etkilerine bağlı olarak klinik bulgular açığa çıkar. Ör; sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı ve kilo kaybı, terlemede artış, diare, kaslarda güçsüzlük, sinirlilik, uyku bozuklukları, tremor gibi. Grave's hipertiroidisinde %30 vakada göz küresi arkasında infiltrasyon nedeniyle ekzoftalmi olabilir. Muayenede nodüler veya diffüz guatr saptanabilir (2).

Laboratuvar testleri

Hipertiroidide serbest T_3 ve T_4 serum düzeyleri yükselirken, TSH düzeyi baskılanır. Klinik bulgularının ciddiyeti ile laboratuvar sonuçları arasında tam bir ilişki yoktur. Ayırıcı tanıda serum TSH düzeyinin tiroid dışı hastalıklarda ve santral hipotiroidide de düşük olduğu, serum sT_4 düzeyinin ailesel disalbüminemik hipertiroidide de yüksek olduğu göz önüne alınmalıdır (13).

Tiroid dokusuna karşı gelişen antikorların (antitiroidperoksidaz (ATPO), antitiroglobulin (ATg)) ve TSH reseptörüne karşı oluşan antikor (TRAb) ortaya konmasıyla tirotoksikoza neden olan hastalığın etyolojisinin aydınlatılması sağlanır (13).

Radyoaktif iyot uptake'i (RAIU); tirotoksik vakaların çoğunda uptake artarken subakut tiroidit, ağrısız tiroidit ve uygunsuz tiroid hormon alınması gibi durumlarda uptake düşüktür. RAIU testi özellikle Grave's Hastalığı ve ağrısız tiroiditi ayırmak için kullanılır (13).

Görüntüleme amacıyla uygulanan ultrasonografi, tiroid bezinin ve varsa nodüllerin büyüklüğü ve yapısı hakkında bilgi verir. Sintigrafi ile yapılan görüntüleme de, tiroid bezinin büyüklüğü, varsa nodüllerin aktivitesi değerlendirilir (13).

Tedavi

İdeal tedavide hastalığa neden olan faktörlerin ortadan kaldırılması ve normal hipofiz-tiroid fonksiyonunu elde etmektir. Fakat etyolojileri net olarak bilinmeyen bu hastalıklarda altta yatan nedeni ortadan kaldırmak her zaman mümkün olamadığı için tedavideki hedef, tiroid hormon sentez ve sekresyonunu azaltmak, dokularda tiroid hormon fazlalığına bağlı olarak gelişen etkileri en aza indirmektir (13, 19) Antitiroid ilaçlar (tiourasil grubu, imidazol grubu), tiroid bezinde peroksidaz aracılığı ile iyodun hormon oluşturma basamaklarını inhibe eder. Tiourasil grubundan propiltiourasil aynı zamanda periferde T₄'ün T₃'e çevrimini bloke eder (20). Ayrıca oral olarak verildikten sonra tiroid follikülleri tarafından hızla yakalanan radyoaktif iyodun da hücreleri tahrip edici etkisinden tedavide yararlanır. Özellikle Grave's Hastalığının en iyi tedavi seçenekleri antitiroid ilaçlar ve radyoaktif iyottur. Antitiroid tedaviyi bir yıl ve üzerinde kullanan vakalarda %30-70 oranında remisyon sağlamak mümkündür. Remisyon sağlanamadığı veya medikal tedavinin verilemediği durumlarda radyoaktif iyot verilebilir. Bu tedavinin ucuz ve güvenilir olmasına rağmen etkisi geç dönemde başlar ve genellikle hipotiroidiye neden olur. Medikal tedaviye yanıt vermeyen, tedaviye bağlı yan etkiler görülen, toksik nodüler guatrı olan, nodül çapı büyük olan vakalarda ve tirotoksik gebelerde ise subtotal tiroidektomi uygulanabilir. Ayrıca tirotoksikoz tedavisinde alternatif olarak potasyum perklorat, inorganik iyot, lityum kullanılmaktadır. Ayrıca hiperaktif nodüle ultrasonografi eşliğinde perkutan etanol enjeksiyonu da uygulanan yöntemlerden biridir (13, 19).

Hipotiroidi

Tiroid hormonlarının serum düzeylerindeki azalma ile seyreden hipotiroidi, tiroid bezinin en sık rastlanan hastalığıdır. Bir çok nedeni olmasına rağmen semptomları genel olarak nedene bağlı değildir. Kadınlarda daha sık rastlanır. Tüm yaş gruplarında görülebilir. Aşağıda hipotiroidiye neden olan durumlar belirtilmiştir (21).

Hipotiroidi Nedenleri

A. Primer Hipotiroidi

1. Tiroid dokusunun tahribi

Kronik otoimmün tiroidit – atrofik ve guatrli formlar

Radyasyon – tiroksikozun I^{131} ile tedavisi, tiroid dışı malign hastalıklar için baş-boyun bölgesine external radyasyon uygulanması,

Subtotal ve total tiroidektomi

Tiroidin infiltratif hastalıkları (amiloidoz, skleroderma)

2. Tiroid hormon sentezinin bozulması

İyot eksikliği

Antitiroid ilaçlar – lityum, iyod içeren ilaçlar, radyografik kontrast maddeler

B. Santral Hipotiroidi

Hipofiz hastalıkları

Hipotalamus hastalıkları

C. Geçici Hipotiroidi

Sessiz tiroiditler

Subakut tiroidit

Ötiroid vakalarda tiroid hormon tedavisinin kesilmesinden sonraki dönem

Hipotiroidinin Sistemik Etkileri

Deri ve Konnektif Dokuya Etkileri

Hipotiroidide deri kuru, soğuk ve soluktur. Metabolizma hızının azalması sonucu hipotermi olabilir. Diffüz veya parsiyel alopesi görülebilir. Tırnaklar kalın, mattır. Saçlar kuru, kaba ve mat görünümlüdür. Ağır hipotiroidide dermal mukopolisakkarid birikimine bağlı olarak miksödem tablosu gelişir. Ödem görüntüsüne rağmen gode oluşmaz (22).

Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Hipotiroidide periferik oksijen ihtiyacının azalmasından dolayı doku perfüzyonu azalır ve çoğu vakada sistemik vasküler direnç %50-60 oranında azalmıştır. Kardiyak outputta da %30-50 azalma olur. Sistolik kan basıncı (SKB) azalırken, diyastolik kan basıncı (DKB) artar. Kalp hızı, kontraktilite ve kan volümü azalır. Tiroid hormon eksikliğinden dolayı kardiyak fonksiyonlarda rol oynayan enzim ve kontraktil proteinlerin yapımı da azalmıştır (23).

Renal Sistem Etkileri

Hipotiroidide proksimal tüplerde Na-K ATPaz düzeyi ve çeşitli maddelerin tübüler absorpsiyonu azalmıştır. Meydana gelen hemodinamik değişikliklerden dolayı renal plazma akımı ve glomerul filtrasyon hızı da azalmaktadır (24).

Gastrointestinal Sistem Etkileri

Gastrointestinal motilite yavaşlar. Hepatosit oksijen tüketimi azalmıştır ve karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir. Bilirubin metabolizmasındaki değişimler sonucunda safra yapımı ve atılımı azalmıştır. Otoimmün hipotiroidi ile birlikte atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, otoimmün karaciğer hastalığı, primer biliyer siroz görülebilir (25).

Nöromuskuler Sistem Etkileri

Tiroid hormonları nöral ve somatik gelişim için gereklidir. Yaşamın başından itibaren tiroid hormon eksikliği olanlarda ciddi mental gerilik, nörolojik bozukluklar, büyüme geriliği olmaktadır. İleri yaşlarda tiroid hormon eksikliği olduğunda ise periferik nöropati, konvülsiyon, demans, sağırlık, uyku apnesi, kaslarda psödohipertrofi gelişebilir (26).

İskelet Sistemine Etkileri

Tiroid hormon eksikliği çocukluk çağında büyümede geriliğe yol açarken, yetişkin dönemde kemiğin olgunlaşmasında, yeniden şekillenmesinde, yenilenmesinde ve kemik hücrelerinin aktivasyonunda değişikliklere neden olur. Hipotiroid vakaların çoğunda kas ağrısı, eklem ağrısı görülür. %10 vakada da karpal tünel sendromu gelişir (27).

Metabolik Değişiklikler

Hipotiroid vakalarda kilo artışı ve soğuğa dayanıksızlık söz konusudur. Enerji ihtiyacı, oksijen tüketimi, termojenez azalmıştır. Mitokondriyal ve mitokondri dışı oksijen tüketiminin %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (28).

Psikiyatrik Değişiklikler

Genelde ilk davranış değişiklikleri nonspesifiktir. İleri dönemlerinde hareketlerde azalma, konsantrasyon bozuklukları, hesap yapma yeteneğinde azalma, soruları anlamama gibi yakınmalar başlar. Yakın hafıza zayıflar. Bazı ciddi vakalarda ise şizofrenik, paranoid ve afektif psikoza yol açabilir. Depresyona eğilim artmıştır (29).

Tanı

Hipotiroidinin kesin teşhisi için, tiroid hormon eksikliği riski taşıyan vakalardaki klinik bulguların tespiti ve TSH ile serbest tiroid hormonlarının düzeylerinin ölçümü yeterlidir. Ayrıca aşık semptomu olmayan ve orta derecede hormon eksikliği olan vakalar olabileceği, tiroid dışındaki hastalıklarda da tiroid testlerinin bozulabileceği unutulmamalıdır. Yaşa, cinsiyete, hastalığın süresine ve ciddiyetine bağlı olarak klinik bulgular değişir. Yorgunluk, uyku hali, mental bozukluklar, soğuğa dayanıksızlık, kilo alma, kabızlık, parestezi, hareket ve konuşmada yavaşlama, cilt kuruluğu klinikte görülebilen bulgulardır. Muayenede diffüz veya nodüler guatr saptanabilir (30).

Laboratuvar Testleri

Genellikle serum sT₄ düzeyi azalmıştır. Ciddi hipotiroidi durumuna dek T₃ düzeyi normal kalabilir. Primer hipotiroidili vakaların çoğunda T₄ düzeyi düşük, TSH düzeyi yüksektir. Santral hipotiroidisi olan vakalarda ise sT₄ düzeyi düşük ve TSH düzeyi normal veya düşük olur (13, 30).

Tedavi

Hipotiroidi hormon eksikliğinin yerine konmasıyla tedavi edilebilen ilk endokrin hastalıktır. Tiroid hormon tedavisi güvenilir ve toleransı kolay bir tedavidir. Bazı vakaların ömür boyu tedavi alması gerekir. Tedaviye 0.0075-0.1mg/gün L-tiroksin ile başlanılır. Doz artışı bir -iki hafta arayla yapılır ve dört-altı hafta sonra TSH kontrolü uygulanır. Hipotiroidiye ait semptomlar dört-sekiz hafta içinde düzelir. Uygun tedavi için TSH serum düzeyinin normal sınırlar içinde olması hedeflenir (13, 31).

SOLUNUM SİSTEMİ

Anatomi

Burun veya ağızdan trakeanın başlangıcına kadar olan kısım “üst solunum yolları” olarak isimlendirilir. Üst solunum yollarının esas görevi, solunan havanın iletilmesi, temizlenmesi, ısıtılması ve nemlendirilmesidir.

“Alt solunum yolları” trakea, ekstra pulmoner bronşlar ve akciğerlerden oluşur. Akciğerlerin kapasitesi 5-6 lt kadar olup, 750-850gr ağırlığındadır. Solunum sisteminin en önemli bölümünü oluşturan akciğerler, kostalar, diafragma, kolumna vertebralis ve seröz membranlarla bölünmüş olan toraks içinde sağ ve solda olmak üzere iki bölüme yerleşmiştir. Akciğer volümünün %80’ini hava, %10’unu kan, %10’nu akciğer dokusu oluşturur. Akciğerlerin %90’ı gaz alışverişine katılır. Yüzey alanı bir tenis kortuna eşittir. Akciğerler mezodermden kaynaklanan ve interlober fissürleri saran viseral plevra ile örtülüdür. Sağ akciğer iki fissür ile üç loba, sol akciğer bir fissür ile iki loba ayrılmıştır. Mediastene bakan kısımda ise akciğerlere ait bronş, damar ve sinirler yer alır (32-34).

Üst hava yolları trakea karina noktasında sağ ve sol ana bronşa ayrılır. Sağ ana bronş sağ üst bronşunu verdikten sonra intermediyer olarak devam eder, intermedier bronştan ise orta ve alt lob bronşları çıkar. Sol ana bronş ise üst lob, sol alt lop superior segment bronşunu ve aşağıda sol alt lobun diğer segment bronşlarını verir (35).

Hava iletimini sağlayan sistemin çapı kademeli olarak küçülür Akciğer lobları kendine ait bronşu, arteri, veni bulunan segmentlere ayrılır. Segmentler de en küçük anatomik birim olan lobüllerden oluşur. Lobüle ilerleyen bronşiol dallara ayrılır ve “terminal bronşiolü” oluşturur. İletici hava yolları terminal bronşiolde sonlanır. 4-5 terminal bronşiolün havalandırdığı akciğer sahasına “sekonder lobül” denir. Terminal bronşiolün distalinde kalan akciğer ünitesine de “asinüs, primer lobül” denmektedir. Bir terminal bronş üç respiratuar bronşiole ayrılır. Respiratuar bronşiollelerden 3-8 duktus alveolares çıkar. Bunların duvarlarında sakkulus alveolares ve alveoller bulunur. (33, 35).

Histoloji

Bronş mukozası, psödostrafiye silyalı silendirik epitelle döşelidir. Arada mukus hücreleri, seröz hücreler, Clara hücreleri, Kultchitsky hücreleri, bazal hücreler ve migratuar hücreler bulunur. Perifere doğru, silendirik epitel hücrelerinin boyları kısalarak küboid özellik kazanmaya başlarlar (33).

İki akciğerde ortalama 750 milyon alveol bulunur. Komşu alveoller arasında kollapsı önleyen ve “Kohn” adı verilen delikler mevcuttur (36). Alveol duvarını ise Tip 1 ve Tip 2

pnömosit hücreleri oluşturur. Tip 1 pnömositler, uzun stoplazmik uzantıları olan 0.2µ kalınlığında hücrelerdir. Bunlar hemen tüm alveol yüzeyini kaplayarak alveolden sıvı kaybını önlerler ve gaz alış-verişini sağlarlar. Tip 2 pnömositlerin sayısı Tip 1'in iki misli olmakla beraber yapıları kuboid olduğu ve sitoplazmik uzantıları bulunmadığı için alveol yüzeyinin ancak %7'sini kaplarlar. Daha çok alveol köşelerinde bulunurlar. Yüzeylerinde bol miktarda mikrovillüs bulunur. Yüzey gerilimi ile ilişkili olan sürfaktan bu hücrelerin endoplazmik retikulumlarında sentez edilir, hücre içersinde lameller yapılar şeklinde depolanır. Sürfaktan, alveollerlerin yüzey gerilimi azaltarak kollabe olmasını önleyen, alveollere sıvı sızmasını önleyen, antioksidan etkili fosfolipid ve proteinden oluşan bir maddedir. Tip 2 pnömositler alveolokapiller membranda (AKM) oluşan hasarların tamirinden de sorumludur (33, 34).

Gaz alışverişinin yapıldığı en önemli saha olan AKM tabakaları alveolden kapiller lümenine doğru aşağıdaki gibi sıralanmıştır (12).

- Alveolu kaplayan sıvı tabaka
- Yüzey gerilimi azaltan sürfaktan
- Alveol epiteli
- Epitel bazal membranı
- Alveol epiteli ile kapiller bazal membranın arasındaki ince bir interstisyel boşluk
- Kapiller bazal membran
- Kapiller endotel membranı

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, AKM'nin yapısı ile ilgili geniş bilgiler elde edilmiştir. Endotel hücrelerinin anyonik yüke sahip olmalarına rağmen Tip 1 pnömositlerin alveol boşluğuna bakan kısımlarında elektriksel yük bulunmaz. Tip 2 pnömositler anyonik yüke sahiptir ama alveol yüzeyinin çok az kısmını kapladıkları için genel olarak alveol nonanyonik kabul edilir. Sürfaktan katyonik yapıda olduğu için yüzeyi kaplar ve kuru bir tabaka oluşturur. Akciğer hasarı meydana geldiğinde, tamir sırasında Tip 2 pnömosit sayısı ve sürfaktan yapımı arttığı için alveol yüzeyi anyonik hale geçer. Bu nedenle alveol hasarı olduğunda anyonik moleküllerin alveol bazal membrandan alveol boşluğuna difüzyonu zorlaşırken, kapiller bazal membran bu tip moleküllerin interstisyel boşluğa difüzyonunu kolaylaştırır (7).

Akciğerlerin İnervasyonu

Akciğerler N. Vagus'tan parasempatik, üst torasik ve servikal ganglionlardan sempatik lifler alırlar. Bunlar akciğere girdikten sonra peribronşiyal ve perivasküler pleksuslar oluştururlar. Peribronşiyal pleksus daha sonra ekstrakondral ve subepitelyal pleksuslara

ayrılır. Bronşiollelerde sadece subepiteliyal pleksus vardır. Alveollerin inerve oldukları ise gösterilememiştir. Bronş düz kasları, kan damarları, submukozal glandların motor inervasyonunun inhibitör ve eksitatör komponentleri vardır. Ayrıca epitel yüzeyinde ve submukozada duysal sinir uçları bulunur (33).

SOLUNUM SİSTEMİNİN FONKSİYONLARI

Vücut ile çevre arasında gaz alış verişine “solunum” denir. Solunumun amacı dokulara oksijen sağlamak ve karbondioksiti vücuttan uzaklaştırmaktır. Oksijenin havadan alınarak alveoller kapiller damarlardaki eritrositlere ulaşmasına kadar geçen safhaya “dış solunum” denmektedir. “İç solunum” ise, oksijenin dokularda tüketilmesi ve karbondioksit üretilmesidir. Gaz değişimi, AKM boyunca, gazların parsiyel basınç farklarına göre difüzyon yoluyla gerçekleşir. Dış solunum dört bölüme ayrılır (33, 36, 37);

1. Ventilasyon; atmosfer gazlarının hava yolları ile akciğer parankimine taşınması,
2. Distrübisyon; gazların solunum bölgelerine dağılması,
3. Perfüzyon; sağ ventrikülden gelen venöz kanın alveol kapillerlerine dağılması,
4. Difüzyon; alveol havası ile kapiller kan arasında gaz alış verişi.

Ventilasyon

Solunum sisteminde alveol bölgesine havanın ulaşmasına “ventilasyon” denir. Pulmoner ventilasyon olayındaki en önemli faktör, pulmoner damarlara yakın gaz alışverişinin yapıldığı bölgelerde havanın devamlı yenilenmesidir. Bir dakikada alveollere giren yeni havanın toplam hacmine “alveoler ventilasyon hızı” denir. Solunumla alınan hava terminal bronşiollelere dek kütle akım kuvveti ile gelir. Daha sonra dallanmalar nedeniyle hava yollarının enine kesit alanı ileri derecede arttığından gazın akışı oldukça azalır (37).

İnspirasyon sırasında göğüs kafesinin hacmi artarken plevra içinde oluşan negatif basınç akciğerlerinde göğüs kafesi ile beraber genişlemesine neden olur. Akciğerlerin ekspansiyonu ile akciğer içi basınç atmosfer basıncının altına düştüğü için hava üst ve alt solunum yolları aracılığı ile alveollere doğru ilerler. Hava akımı alveol basıncı atmosferik basınca eşit oluncaya kadar devam eder. Ekspirasyon olayı ise, göğüs duvarı ve akciğerlerin elastik fonksiyonların geri dönüşüne bağlı pasif bir olaydır. Alveoler basınç atmosfer basıncından daha fazla olduğu için hava akımı alveollerden ağız yönüne doğru ilerler (33).

Perfüzyon

Kan, sağ kalpten çıkan pulmoner arter dalları ile AKM'a ulaşır. Gaz değişiminden sonra kan pulmoner venlerle sol atriyuma taşınır. Normalde istirahat esnasında pulmoner kan

akımı dakikada 5 lt, alveol ventilasyonu ise dakikada 4 lt'dir (ventilasyon/perfüzyon=0.8) (33).

Akciğerlerin Fizyolojisi

Akciğerler gaz alışverişini sağlamanın yanında dolaşımdaki toksik maddelerin atılımını, bazı maddelerin metabolize edilmesini de sağlar (37).

Gaz molekülleri yüksek parsiyel basınçlı bölgeden düşük parsiyel basınçlı sahaya doğru geçmektedir. Hava ve kan arasında oksijen molekülü ile karbondioksit molekülü arasındaki yer değişimi basit difüzyon aracılığı ile meydana gelir. Akciğerlerin toplam yüzey alanı 70-80 m² olmasına rağmen toplam hacmi yaklaşık 4 lt'dir. Gaz alışverişine katılmayan ve trakedan terminal bronşiolere kadar olan ileti hava yolunun hacmi 150 ml kadardır. Bu sahaya "anatomik ölü boşluk" denmektedir. Gaz alışverişinin gerçekleştiği duktus alveolaris kısımları "solunum bölgesini (resipatuar zon)" oluşturur. Bu bölgenin yaklaşık hacmi 3000 ml olup akciğerlerin en büyük alanını oluşturur. (37, 38).

İstirahat esnasında dakika solunum sayısı 12-15 olup, her solunum ile 500 ml (6-8 lt/dk) hava alınır ve verilir. Alveole ulaşan havadaki oksijen basit difüzyon ile kapilerlere geçerken (250 ml/dk), karbondioksit kandan alveol boşluğuna (200 ml/dk) geçer ve dışarı atılır. Yine istirahat esnasında toraks içi basınç değişimlerinin %75'inden diafragma kası sorumlu olup, normal solunumda 1.5 cm., derin soluk almada 7 cm kadar aşağıya hareket eder. İstirahat esnasında soluk almanın başlangıcında akciğer tabanındaki plevra içi basınç atmosfer basıncına göre -2.5 mmHg daha azdır. Bu basınç solunumun devam etmesiyle -7.5 mmHg'e ve derin solunumla -30 mmHg azalır. Soluk almanın aktif bir olay olmasından dolayı, soluk verme işlemi sırasındaki olaylar elastik ve fizyolojik kuvvetlerin sayesinde pasif olarak gerçekleşir (37, 38).

Komplians

Akciğerlerin transpulmoner basınçtaki her birim artışa karşı genişleme derecesine "komplians" denir. Normalde her iki akciğerde toplam komplians yaklaşık 200 ml/cmH₂O'dur. Yani transpulmoner basınç 1 ml/cmH₂O arttığında akciğerler 200 ml genişlemektedir. Akciğer kompliansını kollajen ve elastinden oluşan elastik yapısı ve yüzey gerilimini sağlayan surfaktan düzeyi etkilemektedir (37, 38).

Akciğer Yüzey Gerilimi ve Sürfaktan

Normalde alveol içindeki sıvı yüzey alveollerin kollapsına yol açmaktadır. Bu olay tüm hava boşluklarında meydana geldiğinde, akciğerlerin tamamında "yüzey gerilim elastik kuvveti" denilen kasılma kuvveti meydana gelir. Sürfaktan, bu gerilim kuvvetini ve akciğer

kompliansını azaltan yüzey aktif bir moleküldür. Sürfaktanın yapısında %62 dipalmitoilfosfatidilkolin , %5 fosfatidilglisin, %10 diğer fosfolipidler, %13 nötral yağlar, %8 proteinler ve %2 karbohidratlar mevcuttur. Sürfaktanın hidrofilik kısmı alveolleri çevreleyen sıvıda erir, hidrofobik lipid kısmı havayla temasta olduğu alanda bir yüzey oluşturur. Soluk alma sırasında bu kısımlar birbirinden uzaklaşır ve yüzey gerilimi artar. Soluk verme sırasında ise surfaktan molekülleri birbirine yaklaşır ve yüzey gerilimi azalır (37).

Sürfaktan sentez ve sekresyonuna etki eden faktörler aşağıda sunulmaktadır (39) (Tablo-II).

Tablo-II : Sürfaktan sentezini etkileyen faktörler.

Sentezi arttıranlar	Östrojen, glukokortikoid, tiroksin, β -agonistler, cAMP
Sentezi azaltanlar	Testosteron, sigara
Sekresyonu arttıranlar	Östrojen, tiroksin, β -agonistler, prostaglandin, mekanik solunum
Sekresyonu azaltanlar	β -blokerler

Difüzyon (Alveolokapiller Membrandan Gaz Geçişi)

AKM'nın ince kısımları 0.2 μm 'dir. Pulmoner kapillerlerden eritrositler tek sıra halinde geçerler. Eritrosit membranı kapiller duvarına değdiği için gazların difüzyonu kolaylaşır ve alveol içindeki konsantrasyonları saniyeler içinde dengelenir. Normalde solunumla alınan hava miktarı 500 ml'dir, anatomik ölü boşluk hacmi de 150 ml olduğu için 350 ml hava hacmi kan-gaz değişimine katılır (37, 38).

Moleküllerin solunum membranındaki her iki yöne doğru olan rastlantısal hareketine "alveoler difüzyon" denir. Moleküllerin kinetik enerjisi difüzyon işi için gerekli enerji kaynağını oluşturur. Gazların basıncı, kinetik olarak hareket eden moleküllerin bir yüzeye çarpması sonucunda meydana gelir. Karışımdaki gazlardan birinin yaptığı basınç, karışımın toplam basıncı ile bu gazın karışımdaki yüzde miktarının çarpımı ile hesaplanabilir. Kuru havanın bileşiminde %20.98 oksijen, %0.04 karbondioksit, %78.06 azot ve % 0.92 argon ve helyum gibi inert gazlar bulunmaktadır. Deniz seviyesinde barometrik basınç 760mmHg'dir. Yani deniz seviyesinde kuru hava içindeki oksijen parsiyel basıncının hesabı: $21/100 \times 760 = 160 \text{ mmHg}$ 'dir. Hava üst solunum yollarına girdiğinde ısınır ve nemlenir. Su buhar basıncı 47 mmHg olduğundan toplam kuru hava basıncı $760-47=713 \text{ mmHg}$ 'dir. Bu nedenle solunum yollarındaki hava oksijen parsiyel basıncı 149 mmHg'a düşer. Akciğerlere giren ve çıkan hava karışımı içindeki gazların parsiyel basınçları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (37, 38) (Tablo-III).

Tablo- III : Akciğerde bulunan gazların parsiyel basınçları.

	ALINAN HAVA mmHg	ALVEOL HAVASI mmHg	DOKULAR mmHg	VERİLEN HAVA mmHg
OKSİJEN	158	100	40	116
KARBONDİOKSİT	0,3	40	46	32
SU	5,7	47	47	47
AZOT	596	573	573	565

Alveollerden kana geçen gaz moleküllerinin de belirli bir basınçları bulunmaktadır. Bir gazın eriyik içindeki konsantrasyonu, gazın basıncı ve erime katsayısı ile ilişkilidir. Karbondioksit gibi su molekülleri tarafından çekilen moleküller daha çok erirler. Diğer itilen moleküllerin çözünbilmeleri için daha yüksek basınçları olması gerekir. Karbondioksidin eriyebilirliği oksijene göre 20 kat daha fazladır. Alveollerdeki gazların kana geçmesinde etkili olan faktörler (37, 38):

- Gazın sıvı içindeki çözünürlük yeteneği,
- Sıvının enine kesit ağırlığı,
- Gazın dağılacığı mesafe,
- Gazın molekül ağırlığı,
- Sıvının sıcaklığıdır.

Akciğerlerde gaz alışverişinin yapıldığı saha çok büyük ve AKM'ı çok ince olduğundan dolayı difüzyon için idealdir. Ayrıca solunumla ilgili olan gazların tümü hücre zarında yüksek çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle gazların dokulardaki hareketini sınırlayan etken, hücre zarı değil, doku sıvılarındaki difüzyon hızıdır (37, 38).

Difüzyon Kapasitesinin Ölçümü

Solunum membranının alveoller ile pulmoner kan arasındaki gaz değişimini sağlama yeteneği, "alveoler membranın difüzyon kapasitesi" olarak ifade edilir. Diğer bir deyişle, 1mmHg basınç farkı ile bir dakikada membrandan difüzyona uğrayan gaz hacmine "difüzyon kapasitesi" denir. Denklem olarak uygulandığında aşağıdaki formül elde edilmektedir (A: alan, P1-P2: dokunun iki tarafındaki parsiyel basınç farkı, D:difüzyon, T:kalınlık, Vgaz: birim zamanda difüzyona uğrayan gaz volümü).

$$V_{\text{gaz}} = \frac{A}{T} \times D \times (P_1 - P_2)$$

Oksijenin difüzyon kapasitesinin hesaplanması için alveoler PO₂, pulmoner kanda PO₂, O₂'nin kan tarafından kullanım hızı ölçülmelidir. Ancak pulmoner kanda PO₂ ölçümü için kolay ve güvenilir bir metod olmadığı için, pratikte O₂ difüzyon kapasitesi hesaplanamaz (38).

CO membrandan geçişi perfüzyondan etkilenmeyip sadece difüzyonla sınırlı olduğu için AKM'nın difüzyon kapasitesinin ölçümünde kullanılmaktadır. Buna göre CO için difüzyon kapasitesi aşağıdaki denklemlerle bulunur (V_{CO}: alveollerden kana geçen CO volümü).

$$DL = \frac{V_{\text{CO}}}{P_1 - P_2}$$

CO'in kandaki parsiyel basıncı çok düşük olduğu ve hemen eritrosit içine alındığı için denklemden P₂ çıkartılırsa aşağıdaki şekilde formül tekrar oluşturulur. (P_{aCO} = CO'in alveoler parsiyel basıncı) CO için akciğer difüzyon-ventilasyon kapasitesi DLCO/VA olarak gösterilir ve "transfer faktör" olarak da isimlendirilir (37, 38).

$$DLCO = V_{\text{CO}} / P_{\text{aCO}}$$

SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Solunum, solunum merkezinin uyarılması ve inspirasyonun en önemli kası diyafragmanın kasılması ile başlar. Diyafragmanın kasılması ile göğüs kafesinin her yöne doğru genişlemesi ile -2 cmH₂O olan basıncın daha da negatifleşmesi sağlanır ve ventilasyon işlemi gerçekleşir (40).

Akciğer Volümleri, Kapasiteleri Ve Solunum Fonksiyon Testleri

Normal solunum sırasında her bir inspiyumda alınan hava miktarına (500 ml) "solunum volümü, tidal volüm (VT)" olarak isimlendirilir. İstirahat halinde yaklaşık 15 kez nefes alıp verdiğimizize göre bir dakikada akciğerlerimize giren hava miktarı 7500 ml'dir ve bu da "total ventilasyon" veya "dakika volüm" olarak isimlendirilir. Ölü boşluklar (tek soluk nitrojen washout metodu ile ölçümü yapılır.) nedeniyle alveollere ulaşan hava miktarı (alveol

ventilasyonu) yaklaşık 5250 ml/dk'dır. Hiperkapni, hipoksi, ağır efor, üremi, diyabet komasındaki metabolik asidozda solunum volümü artar (36, 40).

Normal bir inspirasyon sonrasında hala akciğerlerin hava alabilme kapasitesi vardır. Zorlu inspirasyonla tidal volümün üzerine alınan hava miktarına "inspirasyon yedek volümü (IRV)" denir. Total akciğer kapasitesinin %45-50'ini oluşturan bu volüm astım nöbeti, amfizem, kronik bronşit, plörozi gibi durumlarda azalır (36, 40).

Tidal volümle alınıp çıkarılan hava dışında ekspiriumdan sonra akciğerler tamamen boşalmaz, bir miktar hava akciğerlerde kalır, bu hava miktarına yani normal bir ekspirasyondan sonunda akciğerlerde kalan gaz miktarına "fonksiyonel rezidüel kapasite" denir. Tidal volüm ile alınan hava miktarından sonra zorlu ekspirium ile çıkarılan hava miktarı fonksiyonel rezidüel kapasitenin bir bölümüdür ve "ekspirasyon yedek volümü" olarak adlandırılır. Ekspirasyon yedek volümünden sonra bile hala çıkarılmayan ve akciğerlerin kollabe olmadan kalmasını sağlayan hava miktarına ise "rezidüel volüm (RV)" denir. Rezidüel volüm normalde akciğer kapasitesinin %20-25'ini oluşturur. %35'in üzerine çıkması patolojiktir (36, 40).

"Vital kapasite" maksimal bir inspirasyondan sonra maksimum bir ekspirium ile çıkarılabilen hava miktarıdır. Kadınlarda 2.5-4.5 lt, erkeklerde 3-5 lt'dir. Torakoplasti, kot fraktürleri, kifoskolyoz, diyafragma felci, gebelik, pnömotoraks, akciğer fibrosizi ve miyopatilerde vital kapasite azalır (40).

Vital kapasite ile rezidüel kapasitenin toplamı "total akciğer kapasitesini" oluşturur. Total akciğer kapasitesi solunum kaslarının göğüs kafesini genişletebilme kabiliyeti ile akciğer dokusu ve plevranın esneyebilme kabiliyetlerine bağlıdır (36, 40).

Maksimal inspirasyondan sonra maksimal zorlu ve hızlı ekspirasyon yapılması istendiğinde "zorlu vital kapasite (FVC)" veya "zorlu ekspirasyon volümü (FEV)" terimleri kullanılır. Bu işlev manevra aslında normalde 3 sn'de tamamlanır ve bu volümün ilk %75'i bir saniyede dışarı atılır. Buna "birinci saniyedeki zorlu ekspirium volümü (FEV1)" denir. Vital kapasitenin ortasındaki akım hızı "maksimum ekspirasyon ortası akım hızı (FEF25-75)" olarak adlandırılır. Ve iç çapı 2 mm'den dar olan hava yollarının fonksiyonunu yansıttığı kabul edilir. Bu akım hızları basit spirometri cihazına bir kimograf eklenerek alınan ve çıkarılan hava miktarları ile zaman arasındaki ilişkiden hesaplanır. $FEV1/FVC \Rightarrow \%80$ ise test normaldir (40).

Difüzyon Kapasitesi

Alveol içindeki havada oksijen basıncı 100 mmHg iken venöz kandaki oksijen basıncı 40 mmHg, alveol içindeki karbondioksit basıncı 40 mmHg, venöz kanda 45 mmHg olduğu için gaz difüzyonları kolayca gerçekleşir (40).

Difüzyon kapasitesinin ölçümünde pulmoner kapiller kandaki parsiyel basıncın alveoldeki basıncına kıyasla çok düşük değerde olması nedeniyle CO'in kullanılması uygundur. Difüzyon kapasitesi ölçümünde en sık kullanılan tekniklerden biri "tek soluk alma (single breath)" yöntemidir. Hasta rezidüel volüm düzeyine kadar nefesini boşalttıktan sonra sistemde bulunan gaz karışımından (%10 helyum, %0.3 CO, %21 O₂) derin bir nefes alır. Soluğunu 10-12 sn tuttuktan sonra zorlu ekspirasyon ile verir. Zorlu ekspirasyonla dışarı verilen gazın bir litresi toplanarak infraruj analizatörü ile analiz edilir ve ne kadarının alveollerden perfüze olduğu hesaplanır. Karışımda bulunan helyum ile akciğer volümü hesaplanır. İstirahatte CO için difüzyon kapasitesinin normal sınırı 25 ml/dk/mmHg'dir. CO difüzyonunu kan-gaz bariyerinin özellikleri ve kanla birleşme hızı belirler. Oksijen difüzyon kapasitesini hesaplamak için CO difüzyon kapasitesi değeri 1.23 ile çarpılır (41).

Membran kalınlığının arttığı hastalıklarda (intertisyel fibroz, sarkoidoz, asbestoz, skleroderma, sigara kullanımı, akciğer ödemi, tahriş edici gaz inhalasyonu, bronkoalveoler kanser, kapiller duvarda kalınlaşma yapan kollejenozlar gibi), yüzey alanının azaldığı hastalıklarda (pnömonektomi, amfizem) ve kana geçiş hızını etkileyen bazı durumlarda (Valsalva manevrası, anemi, PaO₂ azalması) difüzyon kapasitesi azalırken, kana geçiş hızını arttıran durumlarda (egzersiz, polisitemi, PaO₂ artışı, intrapulmoner kanama) difüzyon artar (36, 40, 42).

Solunum Basınçları

Bunlar inspirasyon ve ekspirasyon durumunda solunum kaslarının durumunu gösteren ölçümlerdir. Residüel volüme karşı maksimal inspiratuar basınç (P_Imax), total akciğer kapasitesine karşı maksimal ekspiratuar basınç (P_Emax), maksimal transdiafragmatik basınç ve dakikadaki maksimal istemli ventilasyon (MVV) solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilerek solunum kas gücü hakkında bilgi alınır (40).

Bir dakikada 12-15 kez derin soluk alıp verilerek MVV hesaplanır. Normalde 100-200 lt/dk'dır. %30'una dek azalma normal kabul edilir. Hava yolu direnci, solunum kas hastalıkları, göğüs kafesi komplians bozukluklarında azalır. 50 lt/dk altında egzersiz zorlaştırır (40).

P_Imax rezidüel volüm veya fonksiyonel rezidüel kapasite seviyesinde kapalı hava yoluna karşı yapılan maksimal inspirasyon manevrası esnasında ölçülen ağız içi basıncıdır. P_Emax ise total akciğer kapasitesi seviyesinde kapalı hava yoluna karşı yapılan maksimal ekspirasyon manevrası esnasında ölçülen ağız içi basıncıdır. Sağlıklı kişilerde P_Imax genellikle -60 cmH₂O'dan yüksektir. -30 cmH₂O'nun altına indiği zaman solunum yetersizliği başlar. Nöromusküler hastalıklar, kronik obstruktif akciğer hastalıkları, göğüs duvar deformiteleri, diyafragma hastalıklarında P_Imax ve P_Emax azalır (40).

SOLUNUM SİSTEMİNİN SİNTİGRAFİK METODLA İNCELENMESİ

İşaretili göstergelerin transfer hızının değerlendirilmesi metoduna dayanan sintigrafik yöntemler ile pulmoner mikrovasküler geçirgenliği değerlendirmek mümkündür. Bu nedenle ^{99m}Tc-DTPA (492 dalton, 0.5-4 µm, yarılanma ömrü 86±26 sa) ile işaretili radioaerosollerin inhalasyonu tekniği geliştirilmiştir. Bu bileşik aerosol şeklinde verildiğinde periferik hava yollarında, pulmoner epitelial yüzeyde tutulur ve pulmoner epitel yoluyla vasküler boşluğu ve ekstrasellüler sıvıya difüze olur. ^{99m}Tc-DTPA akciğerlerde yer çekimine bağlı olarak çökme etkisiyle dağılır ve AKM'dan sistemik dolaşıma difüzyon ile geçer. Normal akciğerde inhale edilen ^{99m}Tc-DTPA'nın bir dakika içinde akciğer lenfatiklerinde belirmesine rağmen, yalnızca inhale edilen miktarın %1-2'si lenfatik yolla klirens uğrar. Hasta ^{99m}Tc-DTPA'ı nebülazatöre bağlı olan bir ağızlık aracılığı ile inhale eder. Yeterli düzeye ulaşıldıktan sonra (yetişkinler için 100.000 cps) inhalasyon durdurulur ve bir gamma kamera aracılığı ile ventilasyon görüntüleri, bir veya ikişer dakikalık dinamik görüntüler halinde kayıtlar. Akciğerlerin zaman-aktivite eğrileri çıkarılarak maddenin akciğerden temizlenme hızı hesaplanır. Analizde, radyoaktivitenin logaritmik skalada zamana karşı olan eğrisinde ortaya çıkan lineer grafiğin negatif eğiminden klirens hızı hesaplanır. Bu eğim "k" olarak isimlendirilir. Genellikle sonuçlar akciğerden kana olan klirens yarı zamanı (t_{1/2}) olarak açıklanmaktadır. Bu da akciğerlerdeki başlangıçtaki ölçülen radyoaktivite miktarının yarısına düşüncüye dek geçen süredir. Yaşa bağlı olarak değişmekle birlikte normal yarılanma süresi 56-85 dk. arasındadır. Büyük oranda glomeruler filtrasyon (%95) ve tübüler sekresyon (%5) ile atılır. Sigara içenlerde klirens daha hızlıdır. Bu test uygulanmada önce 48-72 saat içinde sigara içilmemesi gerekmektedir. Alveolo-kapiller bölgede hasar varsa radioaerosolün klirensi hızlanır. Sürfaktan yetersizliğinde akciğer klirensi çok hızlanmakta (43), sürfaktan miktarının arttığı durumlarda klirens uzamaktadır (44). Pulmoner kan akımından klirens etkilenmemektedir. Akciğer volüm artışı alveol membran gerginliğinden dolayı klirens katkı

sağlar. Alveolde veya intertisyumda sıvı birikimi epitel hasarına yol açarsa klirensi etkilenmektedir. Bu metodun klinikte kullanıldığı durumlar; akut akciğer distress sendromu, kronik intertisyel akciğer hastalığı, sarkoidoz, allerjik alveolitidir. İntertisyel akciğer hastalıklarında, pnömokonyozda, sarkoidozda, pnömoni, tuberküloz ve allerjik alveolitte DTPA klirensi artarken, kronik obstruktif akciğer hastalığında normaldir (45, 46).

HİPERTİROİDİ VE SOLUNUM SİSTEMİ

Solunum sistemi ve tiroid bezi birkaç açıdan ilişki içindedir. İlki tiroid bezi trakeanın başlangıç kısmında yer alır. İkincisi, her iki sistem de hücrelerin oksijenizasyonu ile ilgilidir. Üçüncüsü, akciğerlerin gelişmesinde tiroid hormonları rol oynamaktadır (3).

Akciğerlerde Tiroid Hormonlarının Biokimyasal Ve Fonksiyonel Etkileri

Tiroid hormonlarının akciğerlerdeki etki mekanizmaları hakkında bilgiler sınırlıdır. Deneysel bir çalışmada, ratların akciğer hücrelerinde T_3 düzeyi T_4 'e göre daha yüksek bulunmuştur (47). Akciğer dokusunda T_3 düzeyinin neden daha yüksek olduğunu açıklamaya çalışan çalışmalarda; akciğerde 5'iodinaz aktivitesinin yüksek olduğu (48), alveoler pnömositlerin T_3 için yüksek affiniteli nuklear reseptör içerdiği (49) tespit edilmiştir. Akciğerdeki hücrelerin hangisinin yüksek T_3 bağlanma bölgesi içerdiği tam bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle Tip 2 pnömositlerde bağlanma bölgeleri olduğu tespit edilmiş olup, tiroid hormonlarının Tip 2 pnömositlerin gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür. Ekzojen T_4 verilerek tirotoksik yapılan yetişkin ratlarda, Tip 2 pnömosit sayısının ve sürfaktan miktarının arttığı gösterilmiştir (3).

Akciğerler ve tiroid glandı arasındaki ilişki araştırılırken tiroid transkripsiyon faktörü-1 tespit edilmiştir. Bu faktörün, tiroid hücrelerinde tiroglubulinin ve peroksidazın ekspresyonunda rol oynarken aynı zamanda yeni gelişen rat akciğerlerinde akciğer tomurcuğunun ve hava yolları epitelinin düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir (3). Yetişkinlerde ise ekzojen T_3 verilmesi ile glikozaminoglikan düzeyinde azalma görülmüştür. Tiroid hormonları glikozaminoglikanlar, proteoglikan, elastin ve kollajendeki yaptığı değişikliklerle akciğerdeki ekstrasellüler matriksi etkileyebilir (50).

Tirotoksikozda Solunum Sistemi Değişiklikleri

Ciddi tirotoksikozda dispne sık olarak görülen bir bulgudur. Tirotoksikoz vakalarının %82'de proksimal miyopati iskelet kaslarında güçsüzlüğe neden olur. Solunum fonksiyon testleri uygulandığında vital kapasitenin azaldığı saptanabilir. Dispne; vital kapasite azalması

solunum kaslarının zayıflaması ve pulmoner kompliansın azalması, yüksek outputlu sol kalp yetersizliğine bağlı olarak pulmoner kapiller yatağın genişlemesi, hava yolu direncinin artması, trakeaya bası olmasından dolayı meydana gelebilir (3).

Tirotoksikozda metabolik hızın artmış olması akciğerleri stresse uğratar. Artmış O₂ ihtiyacı ve CO₂ tüketimini karşılamak için daha hızlı gaz değişimi gerekir. Tirotoksik vakalar bu ihtiyacı karşılayamaz. Ekzojen T₄ verilerek hipertiroid hale getirilen ratlara lipopolisakkarid inhale ettirilerek oluşturulan akciğer hasarında, tiroid hormonlarının alveol duvarında oluşan hasarı arttırdığı gösterilmiştir (5). Alveoler ve arteryel oksijen ve karbondioksit içereği, hava yolu direnci genellikle normaldir. Hiperkapni veya hipoksiye ventilasyon yanıtı artmıştır. Tiroid hormon düzeyleri normale döndüğünde pulmoner fonksiyonlar da normale döner (13).

Akciğer Volümleri Ve Akım Hızları

Bu konuda yapılan çalışmaların sınırlı olmasına rağmen, rezidüel volümün, vital kapasitenin, total akciğer kapasitesinin azaldığı, karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin normal olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da, başlangıçta kontrol vakalar ile hipertiroid vakalarının arasında belirgin olarak rezidüel kapasite, vital kapasite ve total akciğer kapasitesi arasında fark bulunmamasına rağmen tedavi sonrasında vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir. Hava yolu direnci ve akım hızlarını gösteren tüm bulgular tüm çalışmalarda normal tespit edilmiştir. DLCO da istirahat esnasında normal veya azalmış olabilir. Egzersiz esnasında ise genellikle DLCO artar fakat yine de normalin altındadır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları birbiri ile uyum göstermemektedir (3).

Akciğer Kompliansı Ve Kas Güçsüzlüğü

Akciğerlerden alınan ve atılan gaz miktarı hava yolu direncine, akciğer kompliansına ve solunum kas fonksiyonlarına bağlıdır. Tirotoksik vakalarda hava yolu direnci normaldir. Akciğer kompliansı konnektif doku değişimleri ve vasküler genişleme sonucunda değişir. Solunum kaslarında meydana gelen biokimyasal değişiklikler bilinmemektedir. Kronik tirotoksik miyopati diafragmayı da etkilemektedir. Diafragmatik disfonksiyonda P_{Imax} ve P_{Emax} basınçları azalmaktadır (3, 51).

Egzersiz

Tirotoksik vakalarda tipik olarak istirahat kalp hızı, kardiyak output, solunum hızı, dakika ventilasyon sayısı artmıştır. Egzersiz esnasında meydana gelen artışlar tirotoksikozda abartılı olmaktadır. İş esnasında tüketilen oksijen miktarı artmıştır. Egzersiz esnasında

pulmoner arter basıncı da normalden daha fazla artar. Artmış kardiyak hız nedeniyle kapiller transit süresi azalır ve gaz değişiminin tam olarak yapılması mümkün olmaz (3).

HİPOTİROİDİ VE SOLUNUM SİSTEMİ

Hipotiroidi vakalarının şikayetleri arasında solunum sistemi ile ilişkili olanlar nadirdir. Pulmoner sistem birkaç yolla etkilenir. Egzersiz esnasında yorgunluk ve dispne sık karşılaşılan semptomlardır. Miksödem ve karbondioksit retansiyonunun görüldüğü ciddi hipotiroidi tablolarında ise hayatı tehdit edici pulmoner tutulumlar olabilir (6).

Hipotiroidi Ve Pulmoner Fonksiyonlar

Hipotiroid vakalarda özellikle kilo artışına eğilim olması nedeniyle akciğerlerde meydana gelen gaz değişimleri daha da zorlaşır. DLCO ve akciğer volumünü gösteren parametrelerde de (vital kapasite, total akciğer kapasitesi, fonksiyonel residüel kapasite, ekspiratuvar rezerv volüm) azalma olmaktadır. Bu anormalliklerin tümünün aynı hastada aynı zamanda tespit edilmesi gerekmemektedir. Hipotiroidi vakalarda meydana gelen pulmoner sistem değişiklikleri aşağıda sıralanmıştır (6);

A. Direkt etki

Pulmoner fonksiyon tetlerinin değişmesi

Alveoler-arteryal oksijen gradyentinin artması

DLCO'nun azalması (?)

Maksimal egzersiz kapasitesinin azalması

Solunum merkezinin baskılanması

Pulmoner efüzyon

Neonatlarda surfaktan yapımının azalması

Üst hava yolunun obstruksiyonu (guatr, büyük dil, farenjiyal kas disfonksiyonu)

Uyku apne sendromu (obstruktif tip > santral tip)

B. İndirekt etkiler

Periferik sinir paralizi

Nöromuskuler zayıflık, diskoordinasyon

Atalektaziye neden olan obezite

Pulmoner ödeme neden olan konjestif kalp yetersizliği

Mekanik ventilasyondan ayrılma güçlüğü

Teofilin intoksikasyonuna eğilim

Egzersiz

Pulmoner kapasitenin azalması, sınırlı kardiyak kapasite, kas gerginliklerinin azalması, kas yorgunluğunun artması nedeniyle hipotiroid vakalar egzersiz esnasında çabuk yorulma ve nefes darlığından şikayetçi olabilirler. Bu konuda da çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu konuda yapılan ayrıntılı bir çalışmada, artmış stroke volüme kardiyak uyumun sınırlı olması nedeniyle egzersiz esnasında bu şikayetlerin olduğu ileri sürülmüştür (52). Yine bu çalışmada maksimal oksijen tüketiminin ve iş yükünün belirgin olarak azaldığı, arteriyel laktad düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Kan akım dağılımındaki bozukluklar söz konusudur.

Solunum Kontrolü

Bu konu hakkında geniş çalışmalar olmamasına rağmen birkaç çalışmada hipotiroid vakalarda hiperkapni ve hipoksiye solunum merkezi yanıtının bozulduğu, progresif hiperkapni veya izokapneik hipoksiye dakika solunum yanıtının azaldığı gösterilmiştir. Bu değişimler tedavi ile hızla düzelmektedir. Tiroid hormonlarının solunum merkezini nasıl etkilediği bilinmemektedir (53, 54).

Nöromusküler Fonksiyonlar Ve Hipotiroidi

Hipotiroid vakalarda miyopati nedeni tam bilinmemektedir. Hipotiroidide kaslarda 1,4 glukozidaz aktivitesi azalmaktadır. Aynı zamanda bu vakalarda yavaş ve hızlı kas liflerinin arasındaki dengenin değişmesi de söz konusudur (6).

Hipotiroidinin neden olduğu miyopatide solunum kasları ve diyafragma etkilenir. Kaslarda kontraksiyon ve relaksasyon yavaşlar, maksimal güç azalır. Klinikte, solunum kaslarındaki güçsüzlük hipoventilasyon, atalektazi ve sonucunda çabuk yorulmaya neden olur. Solunum fonksiyon testlerinden bazıları azalır. Örneğin; ekspiratuar peak flow, komplians, DLCO, maksimal inspiratuar basınç gibi akciğer volüm göstergeleri (rezidüel volüm hariç). rezidüel volüm/total akciğer kapasitesi oranı artar, PaCO₂ artabilir. Diafragma kasının fonksiyonunun değerlendirilmesinde P_{Imax}, P_{E_{max}} ölçümleri yol gösterir (6).

Yapılan bir çalışmada (55), 43 hipotiroid vakanın tümünün VC, FVC, FEV₁ değerleri normal sınırlarda bulunmuş olmasına rağmen tedavi ile tüm değerlerde artış olduğu gösterilmiştir. Tedavi öncesi P_{Imax} ve P_{E_{max}} ölçümleri düşük bulunmuş yine tedavi ile düzeldiği gösterilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nın Polikliniğinde takip edilen 30 (20 kadın, 10 erkek) hipertiroidili ve 30 (30 kadın) hipotiroidili vaka ile 18 (11 kadın, 7 erkek) gönüllü kontrol vakası çalışmaya alındı. Çalışma için etik kurul onayı alındı (Ek 1). Çalışmaya katılanlara bilgi verildikten sonra sözlü ve yazılı onayları alındı. Hasta grubunun seçiminde dikkate alınan özellikler;

1. Serbest T₃, serbest T₄ ve TSH düzeyleri sonucunda hipotiroidi ve hipertiroidi tanısı alanlar,
2. Sigara kullanmayan veya en az 5 yıl önce sigarayı bırakmış olanlar,
3. Geçirilmiş ve/veya mevcut akciğer ve kalp hastalığı olmayanlar,
4. Diabetes mellitus tanısı olmayanlar,
5. Göğüs deformitesi olmayanlar,
6. Morbid obezitesi olmayanlar çalışmaya alındı.

Kontrol grubu da yukarıdaki özellikler yanında tiroid hormon düzeyleri normal olan sağlıklı kişilerden oluşturuldu.

Endokrinoloji Polikliniği'nde fizik muayenesi yapılan vakaların tiroid ultrasonografi, tiroid sintigrafi ve tam kan tetkikleri incelendi. Hasta ve kontrol grubunun Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Fonksiyonları Laboratuvarı'nda solunum fonksiyon testleri ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda ^{99m}Tc-DTPA inhalasyon sintigrafileri çekilerek değerlendirildi.

Tiroid hormonları, ATg ve ATPO ölçümleri Nükleer Tıp Laboratuvarında, solid-faz, çift taraflı kemiluminisans "enzim immunometrik ölçüm" ile İmmulite-DPC otomatik analizöründe yapıldı. Hastalardan alınan kan örnekleri otomatik olarak pipetlendikten sonra reaktif olarak alkalin fosfataz bağlanmış antikor ilave edildi. İnkübasyon 37°'de her on

saniyede bir çalkalama şekliyle 30 yada 60 dakikada sağlandı. İnkübasyonlar sonunda 5 kez yıkama yapılarak bağlanmayanlar ortamdan uzaklaştırıldı. Ardından adamantil dioksetan fosfat substratı ilave edildi. Kararsız olan yapı kararlı hale geçtikten sonra yaptığı ışımaya luminometrede okundu.

SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Hasta ve kontrol gruplarının solunum fonksiyon testleri ve CO difüzyon kapasitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Solunum Fonksiyon Testleri Laboratuvarı'nda bulunan V-Max 22 cihazı ile (Sensor medics, Yorbalinda, CA) ile yapıldı. Tüm vakalara derin bir inspirasyondan sonra zorlu ve yapabileceği kadar hızlı ekspiryum yaptırılarak zorlu vital kapasite ile akım volüm eğrisi çizdirilerek FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 değerleri ölçüldü. Akım hızları kimograf ile alınan ve verilen hava miktarı ile zaman arasındaki ilişkiden otomatik olarak hesaplandı. Spirometri ile ölçülen akım hızları her hastanın yaşına, cinsiyetine, boyuna ve kilosuna göre tekrar hesaplandı. Zorlu vital kapasite ölçümü her hastaya üç kez yaptırıldı. MVV ve VC değerleri incelendi. Üç ölçümden spirometrinin bilgisayar programınca en iyi olarak belirlenen değeri değerlendirilmeye alındı.

PImax ölçümü sırasında, hasta maksimum ekspiryum yaptıktan sonra nefes aldığı boru bir valf ile kapatıldı ve hastadan maksimum inspirasyon yapması, bunu 1-3 sn devam etmesi istendi. PEmax ölçümü için, hastadan derin bir inspirasyon yaptıktan sonra nefes aldığı boru valf ile kapatılarak 1-3sn maksimum bir ekspirasyon yapması istendi.

CO difüzyon testi için tek soluk metodu kullanıldı. Hastaya 10 dakikalık dinlenmeden sonra oturur pozisyonda %0.3 CO, %21 O₂, %10 helyum karışımından normal inspirasyon ve ekspirasyon periyodunda solunum yaptırıldı. Hastadan önce rezidüel volüm düzeyine dek nefesini boşalttıktan sonra gaz karışımından derin bir şekilde total akciğer kapasitesine kadar nefes alması istendi. Ve bu düzeyde 10 saniye nefesi tutturuldu. Zorlu ekspirasyondan sonra test sonlandırıldı. DLCO ve DLCO/VA değerleri hemoglobine göre otomatik olarak düzeltildi. Spirometre yardımıyla DLCO ml/sn/mmHg olarak ölçüldü. Birim zamandaki akciğer birim alan hacmini gösteren akciğer indeksi (DLCO/VA) için 1/sn/mmHg cinsinden hastanın yaşı, boy uzunluğu, kilosuna, cinsiyetine göre beklenenin yüzde değeri (% prediktif değer) otomatik olarak hesaplandı.

^{99m}Tc-DTPA İNHALASYON SİNTİGRAFİSİ

İnhalasyon sintigrafisi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu kolimatör takılı, tek başlı gamma kamerada (Philips Diagnost Tomo ve MIE bilgisayar) görüntüler alınarak incelendi. Sintigrafi çekiminde önce 4 ml hacminde 40 mCi ^{99m}Tc-DTPA nebulizatörün (VentiScan III, Biodex Medical Systems) haznesine enjekte edildi. Hasta cihazın haznesine enjekte edilen maddeyi burun delikleri bir klips ile kapatıldığı halde sakin solunumla, 8-10lt/dk oksijen akım hızında 5 dakika süre ile ağız yoluyla inhale etti. İnhalasyonun hemen ardından hasta supin pozisyonda yatırıldı ve posterior toraks bölgesinden 1 frame/15sn olacak şekilde 30 dakikalık dinamik ve statik görüntüleri alındı. Gamma kamerada 140 keV fotopike ayarlandıktan sonra %20 pencere aralığı seçilerek görüntüler önce görsel değerlendirildi. Toplanmış dinamik görüntülerde; herbir akciğer üzerinde ayrı ayrı ilgi alanları çizilerek zaman-aktivite grafikleri elde edildi. Zaman-aktivite grafiğinin üzerinde bozunma düzeltmesi yapıldıktan sonra başlangıçta herbir akciğerdeki radyoaktivitenin yarıya indiği süre bilgisayar yardımı ile dakika cinsinden hesaplandı. Bu hesaplamada zaman-aktivite eğrisinden elde edilen "k" değeri kullanılarak $t_{1/2}=0.693/k$ formülü ile $t_{1/2}$ değerleri dakika cinsinden bulundu. Sağ ve sol için ayrı ayrı hesaplanan değerlerin ortalaması alınarak toplam akciğerin $t_{1/2}$ değeri bulundu. Penetrasyon indeksi, akciğerin 2/3 periferinden alınan sayımın 1/3 santral bölgesindeki sayıma oranlanmasıyla elde edildi.

İstatistiksel Analizler

Çalışmaya ait bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem merkezindeki Minitab paket programı (s0064 Minitab Release 13, lisans no: wcp: 1331.00197) kullanılarak yapıldı. Vakalara ait veriler SPSS 10.0 versiyonunda ANOVA, lineer regresyon ve χ^2 , eşleştirilmemiş t testi uygulanarak incelendi. Çalışmada sayısal değerler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. İstatistik sonuçları p <0.05 olanlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 30 hipertiroidili (20 kadın, 10 erkek), 30 hipotiroidili (30 kadın) ve 18 sağlıklı kontrol (11 kadın, 7 erkek) alındı. Hipertiroidi vaka grubunda tiroid hormon değerleri normalin üst sınırında iken TSH düzeyi (sT_3 : 9.9 ± 5.0 pg/dl, sT_4 : 4.2 ± 1.6 ng/ml, TSH:0.00 IU/ml) baskılanmış, hipotiroidi de tiroid hormon düzeyleri normalin alt sınırına yakın iken TSH düzeyleri yükselmiş (sT_3 : 2.5 ± 0.8 pg/dl, sT_4 : 0.6 ± 0.3 ng/ml, TSH: 36.9 ± 30.0 IU/ml), sağlıklı kotrol grubunda ise hem tiroid hormonları hem de TSH düzeyleri normal (sT_3 : 3.0 ± 0.6 pg/dl, sT_4 : 1.3 ± 0.2 ng/ml, TSH: 1.5 ± 0.6 IU/ml) sınırlardaydı.

Hipertiroidili grupta 17 vakanın (%56), (ATg: 414 ± 791 IU/ml, ATPO: 470 ± 409 IU/ml), hipotiroidili grupta 20 vakanın (%66), (ATg: 922 ± 1249 IU/ml, ATPO: 612 ± 611 IU/ml) otoimmün tiroid antikörleri yüksek tespit edildi. Tiroid bezinin ultrasonografik olarak incelenmesi sonucunda, hipertiroidili grupta 7 (%23) hastada normal, 9 (%30) hastada bilateral diffüz hiperplazi, 9 (%30) hastada nodüler hiperplazi, 5 (%17) hastada multinodüler hiperplazi tespit edildi. Tiroid bezinin teknesyum sintigrafi incelemesi sonucunda hipertiroidik olgulardan 6'sında (%20) normal, 9 vakada (%30) bilateral diffüz hiperplazi, 5 hastada (%16.6) hipoaktif nodül, 3'ünde (%10) hiperaktif nodül, 3 (%10) olguda normoaktif nodül ve 4 vakada (%13.4) aktivite dağılımında heterojenite olduğu saptandı (Tablo-IV).

Hipotiroidili grupta ultrasonografik inceleme sonucunda, 4 (%13) hastada normal, 9 (%30) hastada bilateral diffüz hiperplazi, 12 (%40) hastada ekojenitede azalma ve heterojenite, 1 (%3.5) hastada nodüler hiperplazi, 3 (%10) hastada multinodüler hiperplazi, 1 (%3.5) hastada da operasyon sonrası bulgular olduğu görüldü. 23 hipotiroidik vakanın tiroid teknesyum sintigrafi incelemesi sonucunda da olgulardan 6'ında (%26) normal, 4'ünde (%17.5) heterojen aktivite dağılımı, 4 vakada (%17.5) hipoaktif nodül, 9 vakada (%39) bilateral diffüz hiperplazi olduğu tespit edildi (Tablo-V).

Çalışmaya alınan hipertiroidi grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet farklılığı yoktu. Fakat hipotiroidili vaka grubunun tümünün kadın olmasından dolayı kontrol grubuna göre cinsiyet farklılığı mevcuttu ($p=0.001$) (Tablo-IX).

Her üç grubun yaşları arasında (hipertiroidi grubu: 43.6 ± 12.0 yıl, hipotiroidi grubu: 42.8 ± 12.3 yıl, kontrol grubu: 50.7 ± 8.2 yıl) fark yoktu (Tablo-IX).

Hipertiroidili grubun vücut kitle indeksi (VKİ) ($24.9 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$), hipotiroidi ($29.2 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$) ve kontrol grubunun ($30.0 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$) VKİ'ne göre daha düşüktü ($p=0.001$, $p=0.001$). Hipotiroidili grup ile kontrol grubunun VKİ değerleri arasında fark yoktu (Tablo-IX). Hipertiroidili grubun sT_3 düzeyi arttıkça VKİ'nin azaldığını saptadık ($p=0.03$, $r = - 0.4$). Hipotiroidi grubunun VKİ'leri ile T_3 , T_4 ve TSH değerleri arasında fark yoktu ($p=0.7$, $p=0.8$, $p=0.7$). Hipertiroidi grubu, hipotiroidi grubu ve kontrol grubunun SKB ($129.8 \pm 19.5 \text{ mmHg}$, $125.0 \pm 14.6 \text{ mmHg}$, $133.3 \pm 2.9 \text{ mmHg}$) ve DKB ($81.8 \pm 11.3 \text{ mmHg}$, $80.5 \pm 7.7 \text{ mmHg}$, $85.2 \pm 8.5 \text{ mmHg}$) arasında farklılık saptanmadı (Tablo-IX).

Solunum fonksiyon test sonuçları incelendiğinde de hipertiroidili, hipotiroidi ve kontrol gruplarında, FVC (%pred. 90.3 ± 16.8 , 99.5 ± 17.9 , 99.2 ± 12.7), FEV1/FVC (%pred. 85.6 ± 11.3 , 85.5 ± 8.9 , 82.9 ± 7.5), FEF25-75 (%pred. 82.9 ± 19.6 , 85.0 ± 22.9 , 88.2 ± 16.6), PImax (pred. 46.0 ± 19.9 , 45.8 ± 20.0 , 57.6 ± 20.8), PEmax (pred. 67.3 ± 25.4 , 69.6 ± 23.0 , 81.9 ± 27.9) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-VI, Tablo-VII, Tablo-VIII, Tablo-IX). 24 hipertiroidi vakasının ortalama zorlu inspiratuar volüm kapasitesi (FIVc) düzeyi (pred. 72.4 ± 23.4) kontrol grubuna (pred. 91.1 ± 16.9) göre daha düşüktü ($p=0.03$), 29 hipotiroidi vakasının ortalama FIVc değeri (pred. 80.7 ± 24.5) ile hipertiroidi ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Hipotiroidi ile kontrol gruplarının FIVc değerleri arasında ise fark tespit edilmedi. FEV1 düzeyi de, hipertiroidili grupta hipotiroidi ve kontrol grubuna (% pred. 90.0 ± 13.0 , 98.6 ± 15.3 , 98.5 ± 14.6 ; $p= 0.02$, $p= 0.04$) göre daha düşüktü. Hipotiroidi ve kontrol grubu arasında fark yoktu. (Tablo-IX). VC düzeyleri ise, hipertiroidi (%pred. 90.4 ± 16.7) ve hipotiroidi (%pred. 100.4 ± 16.2) grupları arasında farklılık gösterirken ($p=0.04$), bu iki grubun kontrol grubun (%pred. 96.3 ± 11.8) VC değeri arasında farklılık tespit edilmedi (Tablo-IX).

Hipertiroidili grubunun MVV değeri (pred. 85.3 ± 26.9) ile hipotiroidi grubunun MVV değeri (pred. 72.2 ± 21.3) arasında fark saptanmazken, hipertiroidili ve hipotiroidi gruplarının MVV değerlerinin kontrol grubuna (pred. 103.9 ± 25.1) göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p=0.03$, $p=0.001$) (Tablo-IX).

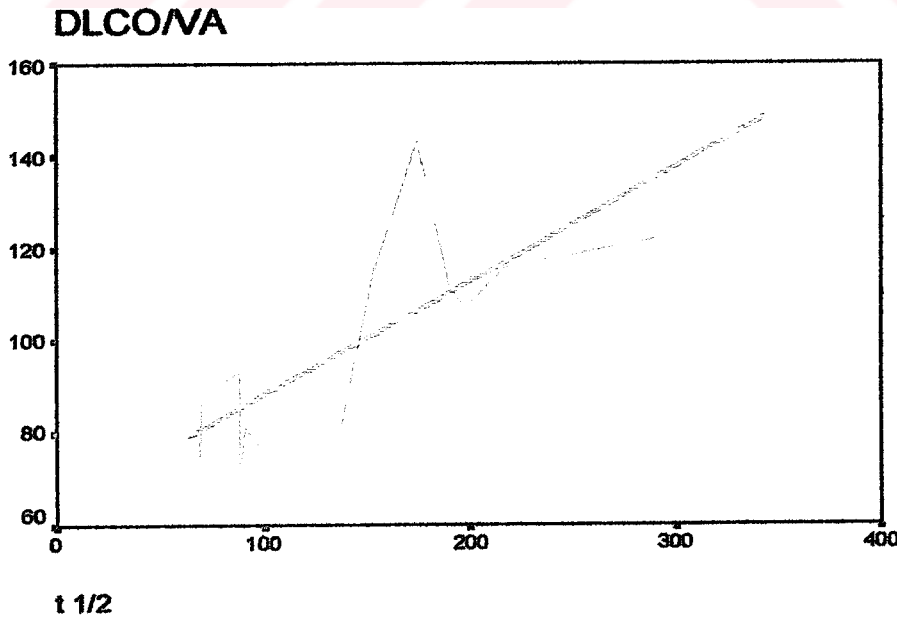
21 hipertiroidili, 21 hipotiroidili olgu ve 17 kontrol vakasının incelenen DLCO (%pred. 87.9 ± 25.0 , 82.8 ± 16.5 , 94.9 ± 17.4 ; $p=0.5$, $p=0.2$), DLCO/VA (%pred. 99.2 ± 21.8 , 92.8 ± 21.0 , 105.0 ± 15.5 ; $p=0.6$, $p=0.2$) değerleri arasında da fark tespit edilmedi.

^{99m}Tc -DTPA akciğer sintigrafisi sonuçlarına göre değerlendirilen 19 hipertiroidi, 17 hipotiroidik ve 16 kontrol vakasının $t_{1/2}$ değeri (149 ± 79 dk, 184 ± 105 dk, 184 ± 105 dk; $p=0.7$, $p=0.9$) ve 16 hipertiroidili, 17 hipotiroidili, 16 kontrol vakasının penetrasyon indeks (% 53.2 ± 10.4 , % 48.3 ± 9.0 , % 52.3 ± 4.5 ; $p=0.9$, $p=0.3$) değerleri arasında fark saptanmadı (Tablo-IX).

Hipertiroidik vaka grubunda cinsiyetler arasında, yaş (kadın: 44.3 ± 9.6 yıl, erkek: 42.4 ± 16.3 yıl) ve VKİ (kadın: 24.9 ± 3.8 kg/m^2 , erkek: 25.0 ± 3.3 kg/m^2) değerleri arasında fark yoktu. Solunum fonksiyon test sonuçları incelendiğinde ise, erkeklerde kadınlara göre MVV (pred. 101.4 ± 35.5 , 77.3 ± 17.5 ; $p=0.02$), PImax (pred. 64.0 ± 15.3 , 37.5 ± 15.5 ; $p=0.001$), PEmax (pred. 88.9 ± 18.6 , 56.5 ± 21.2 ; $p=0.001$) değerleri daha yüksekti.

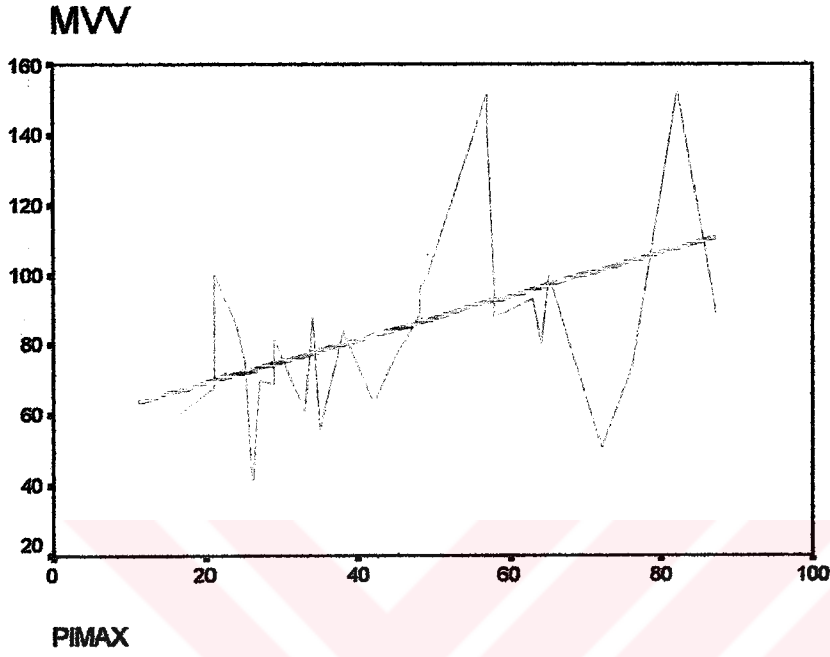
Hipertiroidik vakaların solunum fonksiyon testleri incelendiğinde, VKİ ile FEV1/FVC arasında negatif ilişki mevcuttu ($p<0.05$, $r = -0.4$). Ayrıca VKİ azaldıkça penetrasyon indeksi artmaktaydı ($p= 0.022$, $r = -0.57$).

Hipertiroidi vakalarında VC arttıkça DLCO/VA'nın azaldıkı ($p<0.05$, $r = -0.65$) ve klerensin uzadığını ($p<0.05$, $r = -0.48$) tespit ettik. DLCO/VA ile klirens süresi arasında da belirgin ilişki mevcuttu ($p=0.003$, $r = 0.78$) (şekil-3).

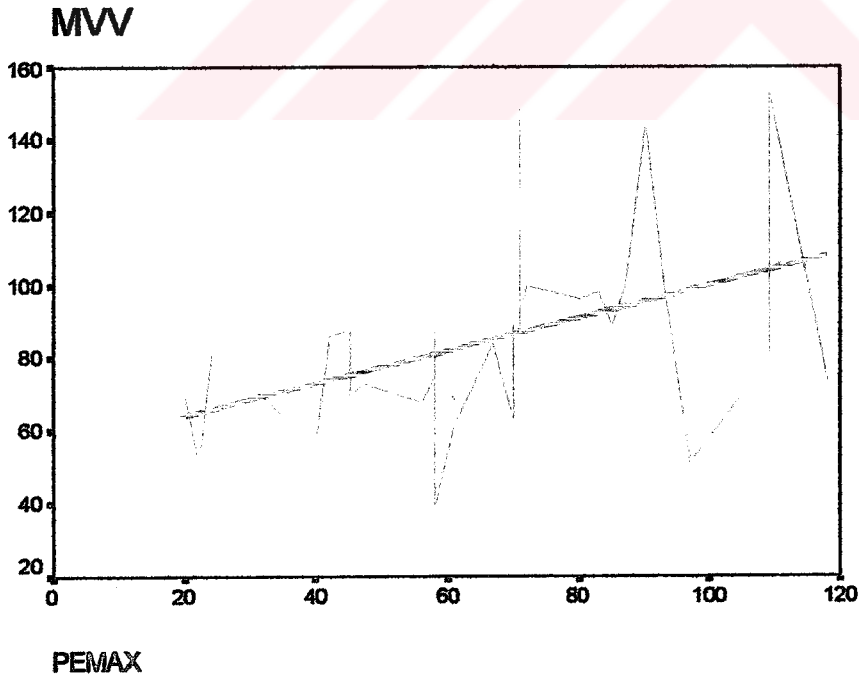


şekil-3: Hipertiroidili vakalarda DLCO/VA ile $t_{1/2}$ arasındaki ilişki.

Hipertiroidi vakalarında kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olan MVV düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermemesine rağmen PImax ve PE max ile ilişkiydi ($p=0.01$, $r = 0.46$; $p=0.001$, $r = 0.4$) (Şekil-4, Şekil-5).

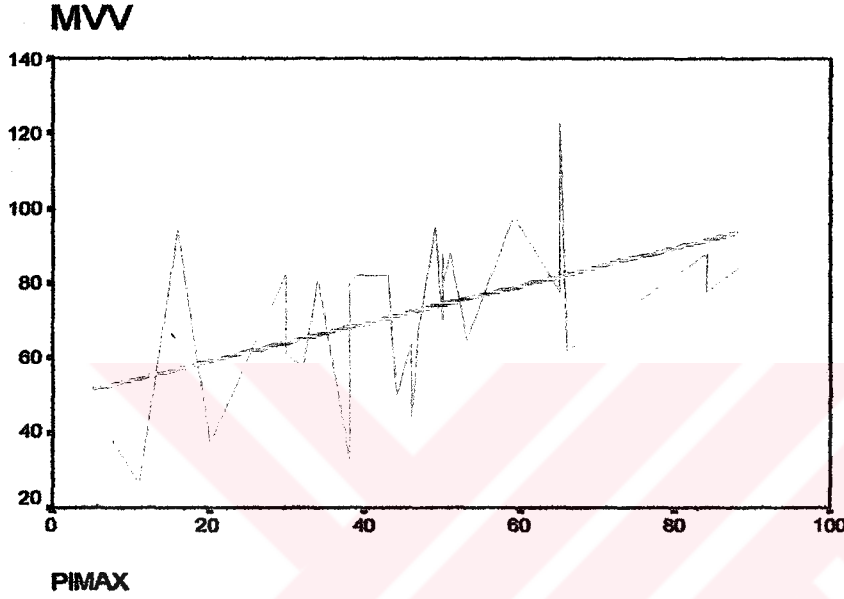


Şekil-4: Hipertiroidili vakalarda MVV ve PImax arasındaki ilişki.

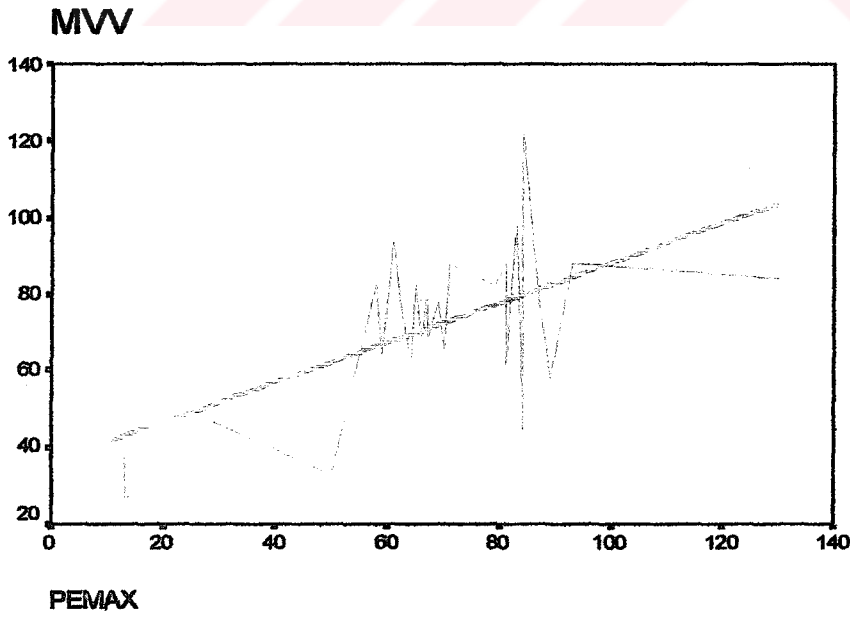


Şekil-5: Hipertiroidili vakalarda MVV ve PEmax arasındaki ilişki.

Hipotiroidi vakalarını incelediğimizde, TSH düzeyi ile solunum foksiyon test sonuçları arasında ilişki olmadığını tespit ettik. DLCO ve DLCO/VA ile klirens süresi ve penetrasyon indeksi arasında da ilişki saptamadık. Kontrol grubuna göre daha düşük saptadığımız MVV düzeyinin, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermeyen PImax ve PEmax değerleri ile arasında ilişki mevcuttu ($p=0.008$, $r = 0.47$; $p=0.001$, $r = 0.69$) (Şekil-6, Şekil-7).



Şekil-6: Hipotiroidi vakalarında MVV ile PImax arasındaki ilişki.



Şekil-7: Hipotiroidi vakalarında MVV ile PEmax arasındaki ilişki.

Tablo- IV : Hipertiroidili olguların tiroid hormon ve otoantikör düzeyleri, tiroid ultrasonografi ve sintigrafi bulguları.

Olgu No	Adı Soyadı	Proto-kol No	Yaş (yıl)	Cins	T ₃ (pg/dl) (1.8-5.0)	T ₄ (ng/ml) (0.8-1.9)	TSH (IU/ml) (0.4-4.4)	ATPO (IU/ml) (0-35)	ATg (IU/ml) (0-40)	Ultrasonografi Bulguları	^{99m} Tc Sintigrafi Bulguları
1	BB	5	38	K	11.8	2.67	0.002	20	10	Multinodüler guatr	Hipoaktif nodül
2	YŞ	14	60	K	3.47	7.74	0.002	429	20	Nodüler guatr	Hipoaktif nodül
3	SG	22	44	K	21.2	6.00	0.002	10	20	Normal boyut, heterojenite	Aktivite dağılımı heterojen
4	SÖ	19	46	E	17.2	5.30	0.002	1000	835	Multinodüler guatr	Hipoaktif nodül
5	SY	1635	33	K	6.02	5.96	0.01	439	36	Nodüler guatr	Normoaktif nodül
6	AE	1895	23	E	5.28	2.84	0.002	25	52	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
7	SG	1723	41	K	8.37	3.25	0.02	666	69	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
8	AE	1664	23	E	9.17	2.12	0.01	1000	1444	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
9	SÖ	1729	35	K	5.23	3.57	0.02	450	20	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
10	HŞ	67643	52	E	6.54	2.58	0.01	1000	142	Multinodüler guatr	Normo-hipoaktif nodüller
11	HK	95659	31	E	13.40	5.41	0.04	730	20	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
12	NK	1770	53	K	7.20	6.00	0.01	248	10	Nodüler guatr	Normoaktif nodül
13	BG	1632	24	K	14.00	6.00	0.02	558	1336	Nodüler guatr	Heterojen aktivite artışı
14	SÖ	1671	57	K	8.50	4.53	0.002	1000	125	Nodüler guatr	Heterojen aktivite artışı
15	MÇ	1590	53	K	4.80	2.66	0.02	1000	257	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
16	FS	1570	33	K	5.07	3.83	0.08	1000	429	Normal	Normal
17	MS	1588	39	K	10.50	3.16	0.06	51	279	Normal	Normal
18	DM	71105	38	K	13.10	6.00	0.002	144	33	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
19	ZÖ	23401	46	K	7.59	3.93	0.002	1000	469	Multinodüler guatr	Normoaktif nodül
20	SÖ	1367	52	K	5.80	1.98	0.02	1000	3000	Nodüler guatr	Hipoaktif nodül
21	FD	1634	60	E	16.40	2.80	0.01	1000	157	Multinodüler guatr	Aktivite dağılımı heterojen
22	TT	1841	47	K	10.50	4.34	0.002	367	362	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
23	AA	1566	46	E	16.20	6.00	0.002	610	3000	Normal	Normal
24	ZA	1701	55	K	9.50	4.05	0.002	18	70	Normal	Normal
25	GK	1888	38	K	17.70	5.92	0.002	75	160	Normal	Normal
26	ZK	100840	45	K	2.13	4.55	0.002	161	20	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
27	SK	69234	57	E	3.80	2.60	0.002	10	20	Normal	Normal
28	KÇ	79578	54	K	15.80	6.00	0.002	20	10	Nodüler guatr	Hiperaktif nodül
29	MAA	82250	22	E	14.4	3.84	0.007	20	70	Nodüler hiperplazi	Hiperaktif nodül
30	AE	69993	64	E	6.08	1.7	0.06	10	20	Nodüler guatr	Hiperaktif nodül

Tablo- V :Hipotiroidili olguların tiroid hormon ve otoantikör düzeyleri, tiroid ultrasonografi ve sintigrafi bulguları.

Olgu No	Adı Soyadı	Proto-kol No	Yaş (yıl)	Cins	T ₃ (pg/dl) (1.8-5.0)	T ₄ (ng/ml) (0.8-1.9)	TSH (IU/ml) (0.4-4.4)	ATPO (IU/ml) (0-35)	ATg (IU/ml) (0-40)	Ultrasonografi Bulguları	^{99m} Tc Sintigrafi Bulguları
1	NB	28	30	K	2.26	0.92	75	1000	3000	Multinodüler guatr	Hipoaktif nodül
2	MY	32356	46	K	2.46	0.20	75	1000	3000	Heterojen	Aktivite dağılımı heterojen
3	AD	94033	60	K	3.41	0.83	11.9	898	20	Nodüler guatr	Hipoaktif nodül
4	KÜ	101874	39	K	2.40	0.40	75	1000	3000	Azalmış ekojenite	Bilateral diffüz hiperplazi
5	GY	1869	22	K	3.70	0.98	13.2	20	10	Normal	Normal
6	GÖ	1793	43	K	2.02	0.20	75	991	20	Multinodüler guatr	Normo-hipoaktif nodüller
7	MC	1569	42	K	3.06	0.67	11.6	270	144	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
8	BA	1865	43	K	2.46	0.95	17.1	474	393	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
9	CG	1781	44	K	3.26	0.95	11.9	70	35	Azalmış ekojenite	-
10	NÇ	92025	37	K	2.5	0.20	75	750	3000	Azalmış ekojenite	-
11	HG	67515	50	K	2.73	0.92	17.3	1000	187	Azalmış ekojenite	-
12	HS	1720	33	K	2.82	0.73	51.8	10	24	Opere guatr	-
13	ZÇ	56340	49	K	3.49	1.05	12.8	87	120	Normal	Normal
14	NB	1716	41	K	2.14	1.06	12	1000	3000	Normal	Normal
15	Fİ	53653	52	K	3.04	1.18	10.1	1000	20	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
16	ET	1814	22	K	1.67	0.45	75	1000	1870	Bilateral diffüz hiperplazi	Normal
17	AK	1687	38	K	2.93	0.56	12.7	794	410	Azalmış ekojenite	-
18	KO	1572	51	K	2.16	1.01	10.2	488	49	Azalmış ekojenite	-
19	RB	71012	24	K	1.00	0.35	75	92	20	Normal	Normal
20	ÜK	70950	57	K	1.04	0.20	75	1000	325	Heterojen	Aktivite dağılımı heterojen
21	ÖD	1717	17	K	2.25	0.39	75	140	839	Heterojen	Aktivite dağılımı heterojen
22	ÖD	1699	61	K	2.01	0.60	29	250	20	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
23	HY	81894	40	K	2.02	0.77	10.7	1000	3000	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
24	HO	1882	48	K	4.30	0.92	14.5	20	10	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
25	HG	1835	33	K	3.63	0.84	10.2	21	1752	Heterojen	Normal
26	FT	6	60	K	3.18	0.52	68	517	20	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
27	FE	32	36	K	2.46	0.22	28.2	20	187	Bilateral diffüz hiperplazi	Bilateral diffüz hiperplazi
28	AY	1144	53	K	1.98	0.98	10.7	420	190	Heterojen	Aktivite dağılımı heterojen
29	HK	101846	64	K	2.45	0.52	75	1000	3000	Multinodüler guatr	Normo-hipoaktif nodüller
30	HA	111860	51	K	1.00	0.20	75	34.5	20	Heterojen	-

Tablo-VI : Hipertiroidili olguların solunum fonksiyon testleri ve ^{99m}Tc-DTPA inhalasyon sintigrafisi sonuçları.

Olgu No	FIVc (%pred)	FEV1 (%pred.)	FVC (%pred.)	FEV1/FVC (pred.)	FEF25-75 (%pred.)	MVV (pred.)	VC (%pred.)	DLCO (%pred.)	DLCO/V A (%pred.)	Pimax (pred.)	PEmax (pred.)	T _{1/2} (dk.)	Penetr. indeksi (%)
1	-	83	83	86	77	75	84	116	115	25	58	-	-
2	102	85	97	73	50	51	104	58	81	11	22	91	44
3	-	75	70	91	73	89	70	-	-	48	70	66	52
4	-	88	87	82	84	88	84	45	70	58	71	110	56
5	72	82	76	93	86	93	77	95	123	63	71	301	45
6	99	105	110	81	96	144	105	72	88	57	90	70	50
7	69	89	76	100	101	89	77	107	115	59	58	153	53
8	64	80	76	90	77	100	76	85	116	49	72	153	55
9	58	98	89	95	95	96	89	104	93	48	80	88	58
10	56	69	65	85	61	74	64	61	96	76	118	-	-
11	92	105	94	94	128	153	90	-	-	82	109	-	-
12	69	82	69	99	99	70	75	-	-	27	45	-	-
13	72	84	78	94	79	69	81	-	-	29	20	344	50
14	76	101	102	83	91	86	103	103	112	24	42	189	51
15	83	87	103	72	42	39	104	-	-	26	58	66	53
16	87	105	103	88	99	100	105	80	75	65	87	69	50
17	66	98	102	83	72	88	104	86	91	34	45	-	-
18	-	71	73	84	64	63	73	107	116	42	70	-	-
19	38	92	91	86	89	100	98	68	81	21	93	217	-
20	105	104	105	83	78	82	107	105	110	29	24	137	-
21	32	72	69	85	71	80	75	100	143	64	109	-	-
22	116	99	115	74	68	61	117	56	72	33	61	88	51-
23	47	120	120	81	105	151	115	-	-	57	71	-	-
24	49	85	81	89	75	73	82	-	-	44	47	202	52
25	-	109	115	81	79	98	117	101	53	58	83	-	-
26	66	90	78	100	103	56	78	-	-	35	40	-	-
27	-	95	90	84	112	89	70	98	112	87	85	-	-
28	34	96	88	91	75	68	91	146	114	21	56	-	-
29	72	89	76	99	108	84	73	53	107	38	67	197	89
30	115	64	126	42	50	51	123	-	-	72	97	117	43

Tablo- VII : Hipotiroidili olguların solunum fonksiyon testleri ve ^{99m}Tc-DTPA inhalasyon sintigrafisi sonuçları.

Olgu No	FIVc (%pred.)	FEV1 (%pred.)	FVC (%pred.)	FEV1/FVC (pred.)	FEF25-75 (%pred.)	MVV (pred.)	VC (%pred.)	DLCO (%pred.)	DLCO/VA (%pred.)	PEmax (pred.)	Pimax (pred.)	T _{1/2} (dk.)	Penetr. İndeksi (%)
1	-	95	90	92	80	62	91	83	88	64	66	177	52
2	77	71	80	75	43	68	81	63	63	66	47	-	-
3	112	136	116	97	130	94	119	95	102	61	16	-	-
4	121	113	121	80	85	95	122	64	69	83	49	-	-
5	65	106	93	99	93	82	95	-	-	58	39	-	-
6	92	105	128	71	72	88	128	90	80	81	51	185	49
7	89	99	96	89	100	68	97	52	67	67	50	169	52
8	65	114	110	89	115	84	112	88	93	110	88	91	43
9	126	94	121	67	47	61	126	90	88	81	30	-	-
10	103	110	108	88	116	123	108	67	73	84	65	-	-
11	92	134	135	84	114	88	102	-	-	71	50	-	-
12	70	101	101	86	100	81	102	83	117	67	34	131	50
13	119	116	135	73	62	80	137	-	-	62	38	283	49
14	41	90	78	99	103	82	84	-	-	65	43	108	52
15	56	110	108	86	104	98	109	-	-	83	59	-	-
16	93	96	90	93	74	82	94	93	121	79	41	337	89
17	87	97	91	92	93	47	94	89	78	28	35	-	-
18	100	103	108	81	86	78	113	89	91	87	65	101	49
19	71	80	79	88	79	88	81	76	102	93	84	-	-
20	62	74	75	82	54	33	76	-	-	50	38	325	54
21	43	96	90	91	76	64	87	64	82	59	46	166	43
22	66	102	101	84	93	26	103	102	128	13	11	140	53
23	52	85	78	94	79	37	81	95	108	13	20	149	56
24	109	95	111	73	59	58	112	111	113	89	32	53	52
25	81	93	90	90	85	82	90	87	93	82	30	-	-
26	73	84	101	70	33	65	102	104	106	70	53	445	46
27	98	101	112	78	110	80	113	-	-	65	50	-	-
28	85	97	86	94	91	78	90	-	-	69	84	-	-
29	46	83	82	85	86	50	83	-	-	84	44	188	53
30	47	77	70	94	90	44	81	53	156	84	46	82	52

Tablo- VIII: Kontrol grubunun solunum fonksiyon testleri ve ^{99m}Tc-DTPA inhalasyon sintigrafisi sonuçları.

Olgu No	FIVc (%pred.)	FEV1 (%pred.)	FVC (%pred.)	FEV1/FVC (pred.)	FEF25-75 (%pred.)	MVV (pred.)	VC (%pred.)	DLCO (%pred.)	DLCO/VA (%pred.)	P _{imax} (pred.)	PE _{max} (pred.)	T _{1/2} (dk.)	Penetr. indeksi (%)
1	86	92	81	97	107	97	83	71	84	53	104	147	58
2	74	67	92	62	81	68	93	87	118	34	55	-	-
3	112	105	110	76	76	141	108	98	93	72	145	-	56
4	78	89	93	79	54	68	95	87	116	56	124	123	54
5	81	76	79	79	64	130	78	81	120	88	103	129	52
6	50	97	91	86	91	129	88	76	105	56	93	117	50
7	93	106	101	86	101	141	97	124	115	68	72	155	57
8	83	79	85	79	68	74	86	101	123	45	78	166	47
9	114	114	111	83	110	93	110	99	95	34	84	290	60
10	86	117	122	81	95	93	90	113	105	84	82	94	50
11	83	93	94	80	79	138	90	95	110	80	102	155	55
12	118	115	123	79	82	105	125	110	98	44	46	151	52
13	105	111	108	87	105	102	90	91	90	60	72	-	-
14	80	87	88	85	77	127	84	95	105	82	91	46	41
15	106	108	107	86	110	102	104	87	67	84	79	200	50
16	96	108	100	90	96	73	105	98	112	85	57	227	54
17	104	111	101	93	103	102	106	68	119	27	36	181	53
18	90	99	100	84	88	88	101	131	122	46	51	164	51

ACI İZMİR
TIBBİ LABORATUVAR
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

Tablo- IX: Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının özellikleri, solunum fonksiyon testi ve ^{99m}Tc-DTPA inhalasyon sintigrafisinin ortalama sonuçları.

	HİPERTİROİDİ Grubu (n= 30)	HİPOTİROİDİ Grubu (n= 30)	KONTROL Grubu (n= 18)
CİNS : K	20	30*	11*
E	10	-	7
Yaş (yıl)	43,6 ± 12,0	42,8 ± 12,3	50,7 ± 8,2
VKİ (kg/m ²)	24,9 ± 3,4*	29,2 ± 4,2*	30,0 ± 3,4
SKB (mmHg)	129,8 ± 19,5	125,0 ± 14,6	133,3 ± 2,9
DKB (mmHg)	81,8 ± 11,3	80,5 ± 7,7	85,2 ± 8,5
FIVc (%pred.)	72,4 ± 23,4*	80,7 ± 24,5	91,1 ± 16,9*
FEV1 (%pred.)	90,0 ± 13,0**	98,6 ± 15,3*	98,5 ± 14,6**
FVC (%pred.)	90,3 ± 16,8	99,5 ± 17,9	99,2 ± 12,7
VC (%pred.)	90,4 ± 16,7*	100,4 ± 16,2*	96,3 ± 11,8
FEV1/ FVC (%pred.)	85,6 ± 11,3	85,5 ± 8,9	82,9 ± 7,5
FEF25-75 (%pred.)	82,9 ± 19,6	85,0 ± 22,9	88,2 ± 16,6
MVV (pred.)	85,3 ± 26,9*	72,2 ± 21,3	103,9 ± 25,1*
Pİ max (pred.)	46,0 ± 19,9	45,8 ± 20,0	57,6 ± 20,8
PE max (pred.)	67,3 ± 25,4	69,6 ± 23,0	81,9 ± 27,9
DLCO (%pred.)	87,9 ± 25,0	82,8 ± 16,5	94,9 ± 17,4
DLCO/VA (%pred.)	99,2 ± 21,8	92,8 ± 21,0	105,0 ± 15,5
T _{1/2} (dk.)	149 ± 79	184 ± 105	172 ± 84
Penetr. İndeksi (%)	53,2 ± 10,4	48,3 ± 9,0	52,3 ± 4,5

* p< 0.05, p< 0.05

TARTIŞMA

Tiroid hormonlarının sistemik etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmesine rağmen, solunum sistemine etkilerini araştıran çalışma az sayıdadır. Oysa hem hipertiroidide hem de hipotiroidide nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma ve ileri dönemlerinde solunum ve kardiyak yetersizliklere rastlanabilmektedir (2). Tiroid hormonlarının solunum sistemine olan etkilerini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle tiroid hastalıkları esnasında alveolekapiller membranda meydana gelen histopatolojik değişiklikler henüz araştırılmamıştır. Çalışmamızda, hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda solunum fonksiyon testlerini ve alveolekapiller membran geçirgenliği hakkında bilgi veren CO difüzyon testi ve ^{99m}Tc-DTPA inhalasyon sintigrafisini incelemeyi amaçladık.

Tiroid hastalıklarının daha çok kadınlarda görülmesi nedeniyle (1), hipertiroidi vakalarının çoğunu ve hipotiroidi vakalarının tümünü kadınlar oluşturmaktaydı. Çalışmaya alınan hipertiroidi grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet farklılığı olmadığı halde hipotiroidi vakalarının tümünün kadın olması nedeniyle kontrol grubu ile arasında istatistiksel farklılık mevcuttu ($p=0.001$).

Vücut kitle indeksi değerinin hipertiroidi grubunda VKİ değerlerinin hipotiroidi ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, hipotiroidi ve kontrol grubu arasında ise fark olmadığını tespit ettik. Hipertiroidili grupta sT_3 düzeyi arttıkça VKİ'nin azaldığını saptadık ($p=0.03$). Bu sonuç, hipertiroidi vakalarında sık görülen kilo kaybı bulgusu ile uyumluydu.

Solunum fonksiyon test sonuçlarını değerlendirdiğimizde, hipertiroidili grupta VC'nin azalmış olmasına karşın istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı olmadığını saptadık. Yine hipertiroidili grupta akciğer genişleme kapasitesi ile ilişkili olan FVC değerleri kontrol

grubuna göre düşük olmasına karşın değerler arasında anlamlı farklılık yoktu. Guliera ve ark. ları (56), 12 Grave's hastasında FVC'nin kontrollere göre düşük olduğunu ve antitiroid tedavi ile düzeldiğini göstermişlerdir. Hipertiroidili vakalarda solunum fonksiyon testleri ile akciğer volümlerini inceleyen bazı çalışmalarda ise, hipertiroidi ve kontrol vakalarının FVC'leri arasında fark tespit edilmemiştir (57, 58). Kendrick ve ark.larının (59) yaptıkları bir çalışmada, hipertiroidili vakalarda VC değerinin tedavi öncesi kontrol grubu ile aynı olduğu, ve hipertiroidinin tedavisi ile de belirgin değişimin olmadığı gösterilmiştir. Oysa 43 hipotiroidi vakasında solunum fonksiyonlarını inceleyen Siafakas ve ark.ları (55), VC ve FVC değerlerinin normal sınırlar içinde olduğunu fakat tedavi ile değerlerin daha da düzeldiğini göstermişlerdir. Kontrol grubu ile anlamlı farklılık göstermemesine rağmen, eşik değer olarak kabul edilen %80 beklenen değeri dikkate alınarak FVC düzeyleri değerlendirildiğinde, hipertiroidili vakalarından 11 (%37) olgunun, hipotiroidili vakalarından 5'inin (%17) bu değer altında olduğunu saptadık. Kontrol grubu ile anlamlı farklılık göstermemesine rağmen hem hipertiroidili hem de hipotiroidili vakaların FVC değerlerinin beklenen değerin altında olmasının akciğer volümlerinin değerlendirilmesinde önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Solunum fonksiyon testleri sırasında tespit edilen ve büyük hava yollarındaki direnci yansıtan FEV1 değeri, hipertiroidili grupta diğerlerine göre daha düşüktü. Küçük-orta çaplı hava yollarındaki akımı gösteren FEF25-75 değerleri üç grup arasında farklılık göstermemekteydi. Ekspiryum sırasında alınan havanın çoğunun 1. dakikada atılmasını yansıtan FEV1/FVC oranı da üç grupta aynı düzeydeydi. Hipertiroidili vakalarda FEV1 ve FEV1/FVC düzeyinin sağlıklı olgulara göre farklı olmadığını gösteren çalışmalar (57) mevcut olup, tedavi sonrasında FEV1'in azalmasına bağlı olarak FVC'nin arttığını gösteren çalışmalar da vardır (56). Hipertiroidili vakalarda yapılan bir başka çalışmada ise, FEV1 düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmasına rağmen FEV1/FVC oranında fark tespit edilmemiş olup, tedavi sonrasında FEV1'in arttığı ama FEV1/FVC oranında değişim olmadığı gösterilmiştir (60). Hipotiroidi vakalarını inceleyen bir çalışmada ise, FEV1 düzeyi normal sınırlarda olmasına rağmen tedavi sonrasında artış olduğu, FEV1/FVC oranında ise değişim olmadığı gösterilmiştir (55). Çalışmamızda, her üç grubun FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerlerinde farklılık tespit etmememize rağmen, hipertiroidi vakalarının 16'sında (%54) FEF25-75 değerinin, 5 vakada (%17) FEV1'in, 4 vakada (%13) FEV1/FVC'nin eşik değer olarak kabul edilen %80 beklenen değerin altında olduğunu saptadık. Hipotiroidili vakaların ise, 11'inde (%37) FEF25-75, 3 vakada (%10) FEV1 ve 6 vakada (%20) FEV1/FVC oranı %80 beklenen değerin altındaydı. Hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarını ayrı ayrı incelediğimizde, volüm ve akım değerleri beklenen %80 değerinin altında olanlarla,

üzerinde olan vakaların tiroid hormon düzeyleri arasında fark tespit etmedik. Bu sonuçlara göre hem hipertiroidide hem hipotiroidide aslında akciğer volüm ve akım hızlarının ağırlıklı olarak etkilenmediğini ama solunumla ilgili kasların tutulumuna bağlı olarak hipertiroidi vakalarında FEV1 değerlerinin kontrol vakalarına göre düşük olduğunu düşündük.

Büyük hava yollarındaki inspirasyon esnasında zorlu volüm değerlerini yansıtan FIVc değeri incelendiğinde ise, hipertiroidi vakalarında kontrol grubuna göre azalma olduğunu ($p=0.03$), fakat hipotiroidi vakalarının FIVc değerinin kontrol vakalarına göre farklılık göstermediğini saptadık. Hipertiroidide büyük hava yollarının etkilenmesine yönelik araştırmaların olmamasından dolayı çalışma sonucunda elde ettiğimiz bu sonucun mekanizmasını açıklayamamaktayız.

Solunum kaslarının gücünün göstergesi olan ve inspiratuar, ekspiratuar basınçları yansıtan P_{Imax} ve P_{E_{max}} değerleri incelendiğinde ise, her üç grup arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Fakat hem hipertiroidi hem de hipotiroidi grubunda P_{Imax} ve P_{E_{max}} değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olması hipertiroidi ve hipotiroidili olgularda solunum kas gücünün azaldığını göstermektedir. Hipertiroidili vakalarda kas güçsüzlüğünün olduğu ve tedavi ile düzeldiğini gösteren çalışmalar vardır (57, 60, 61). Hipotiroidili vakalarda da kas güçsüzlüğünün olduğunu ve tedavi ile düzeldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (55). Grave's hastalarında yapılan bir çalışmada ise (56), tedavi öncesi ve sonrası kas gücüne bağlı basınçlarda bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu çalışmada, dispnenin şiddeti ile solunum kas basınçları arasında ilişki tespit edilmemiş olup, tedavi sonrasında VC'deki düzelmeye efor kapasitesinin artışına neden olduğu ve buna bağlı olarak şikayetlerin azalmasına neden olduğu ileri sürülmüştür.

Bir dakikada yapılan maksimum ventilasyon volümünü gösteren MVV değerlerinin kontrol grubuna göre hipertiroidi grubunda ($p=0.03$) ve hipotiroidi grubunda ($p=0.001$) anlamlı olarak düşük olduğunu saptadık. Hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarının MVV değerleri arasında fark tespit etmedik. Hipertiroidi grupta MVV ile P_{Imax} ve P_{E_{max}} değerlerinin ilişkili olduğunu tespit ettik ($p=0.01$, $r=0.01$; $p=0.001$, $r=0.4$). Yine hipotiroidili grupta da MVV düzeyleri P_{Imax} ve P_{E_{max}} değerleri ile ilişkili bulundu ($p=0.008$, $r=0.47$; $p=0.001$, $r=0.69$). Hipotiroidili grupta daha belirgin olmak üzere solunum kas gücü azaldıkça, ventilasyon volümünün azaldığını saptadık. Hipertiroidili vakalarda yapılan bir çalışmada da (62), MVV değeri kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiş ve tedavi sonrasında düzelmeye olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda hipertiroidili vakalarda solunum kaslarında meydana gelen güçsüzlüğün hastalığın seyri esnasında gelişen miyopatiye bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Solunum sistemini ilgilendiren hastalıkların bir çoğunda, akciğerlerin en önemli bölümü olan alveolokapiller membranın fonksiyonlarını değerlendirmek önem taşımaktadır. Alveolokapiller membranı oluşturan tabakalardaki değişiklikler gazların geçirgenliğini doğrudan etkilemektedir. CO difüzyon kapasitesinin ölçümü alveolokapiller membranın fonksiyonu hakkında bilgi veren bir yöntemdir. CO difüzyon kapasitesini, alveoler membran kalınlığı, yüzey alanı, difüze olacak gazın difüzyon katsayısı, membranın iki tarafındaki basınç farkı ve pulmoner kan akımı etkilemektedir (37-39). Ratlarda yapılan bir çalışmada, tiroid hormonlarının tip 2 pnömosit sayısını ve sürfaktan sentezini arttırdığı gösterilmiştir (3). Ayrıca tiroid hormonlarının proteoglikan, elastin ve kollajen yapılarında değişikliklere neden olarak akciğerde hücreler arası matriksi etkilediği saptanmıştır (50). Çalışmamızda, hipertiroidi ve hipotiroidili vakalarında görülen efor kapasitesinde azalma ve dispne yakınmalarının nedeni olarak alveolokapiller membran fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediğini DLCO difüzyonu ve ^{99m}Tc-DTPA akciğer sintigrafisi yöntemleri ile incelemeyi amaçladık. Hem hipertiroidili hem de daha belirgin olmak üzere hipotiroidili vaka gruplarında DLCO ve DLCO/VA değerlerini kontrol grubuna göre daha düşük tespit etmemize rağmen, her üç grubun arasında istatistiksel farklılık yoktu. Bu konu ile ilgili çalışmalar sınırlı olmasına rağmen hipertiroidili vakalarda akciğer transfer fonksiyonlarını inceleyen bir çalışmada, tedavi öncesi kontrol vakalarına göre anlamlı farklılık göstermeyen CO difüzyon kapasitesinin tedavi sonrasında iyileşme gösterdiği saptanmıştır (62). Kendrick ve ark.larının (59) yaptığı bir çalışmada ise, hipertiroidili vakalarda CO difüzyon kapasitesinin tedavi öncesi normal olduğu ve tedavi sonucunda da değişmediği gösterilmiştir. Hipotiroidide CO difüzyon kapasitesi ile ilgili çalışmalar az olmakla beraber azaldığını bildiren çalışmalar vardır (3).

Alveolokapiller membrandaki değişiklikler, “solute” geçirgenliğini de etkilemektedirler. ^{99m}Tc-DTPA inhalasyon sintigrafisi sonuçları, intertisyel alanı ve sürfaktan yapımını etkileyen hastalıklarda değişmektedir. Hipertiroidili vakalarda tiroid hormonlarının artışına bağlı olarak sürfaktan sentezinin artması, bunun sonucunda da ^{99m}Tc-DTPA klirensinde uzama, hipotiroidide ise sürfaktan yapımındaki azalmaya bağlı olarak klirenste hızlanma olması beklenmektedir. Çalışmamızda, her üç grup arasında hem ^{99m}Tc-DTPA klirensi hem de penetrasyon indeks değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca tiroid hormonları ile klirens ve penetrasyon indeksi değerleri arasında ilişki tespit etmedik. Fakat hipertiroidi vakalarını incelediğimizde, DLCO/VA ile klirens süresi arasında pozitif

ilişki olduğunu saptadık. Aynı durum hipotiroidi vakalarında tespit edilmedi. Bunun sonucunda, hipotiroidili vakalarda alveolokapiller membranda fonksiyonel değişim yapacak kadar sürfaktan sentez değişimi olmadığı düşünülebilir. Ayrıca hipertiroidi ve hipotiroidili vakalarda, sürfaktan yapımının değerlendirilmesi için bronkoalveoler lavaj yöntemi ile planlanacak çalışmaların daha yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Hipertiroidili vakalarda DLCO/VA ile sintigrafi sonuçlarının ilişkili olması nedeniyle AKM'nin değerlendirilmesinde radyoaktif maddenin kullanıldığı inhalasyon sintigrafisi yerine CO difüzyon testi kullanılması önerilebilir. Hipotiroidili vakalarda, solunum fonksiyon testlerine hasta uyumunun tam olamaması veya gazların alveolokapiller membranın tüm yüzeyinden difüze olmasına rağmen, hidrofilik solutlerin ancak intersellüler birleşim bölgelerindeki oldukça küçük sahalardan difüze olması sonuçlardaki farklılığa ve hipertiroidideki ilişkinin saptanmamasına yol açmış olabileceği şeklindeki yoruma (63) katılıyoruz.

Tiroid hastalıklarının sistemik etkilerini inceleyen bir çok çalışma olmasına rağmen günümüzde solunum fonksiyonlarına yönelik yapılan çalışmalar sınırlı olup, sonuçları arasında da uyum yoktur. Hipertiroidi ve hipotiroidili vakalarının en sık şikayetçi oldukları efor kapasitesindeki azalma, halsizlik ve nefes darlığı yakınmalarının altında yatan nedenler bir çok faktöre bağlı olabilir. Çalışmamızda, tiroid hastalığına sahip olan vakalarımızın hiçbirinde klinik olarak dispne yoktu. Ayrıca çalışmamız sırasında uygulanan ve akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde non-invazif metod olması nedeniyle tercih edilen solunum fonksiyon testleri, aslında uygulanan teknik, ortam özellikleri ve kişisel faktörlerden etkilenen bir yöntemdir.

Çalışmamızda, solunum fonksiyon testlerinin sonucunda hipertiroidi ve hipotiroidili vakalarda akciğer volümlerinde ve solunum akım hızlarını gösteren bulgularda kontrol grubuna göre farklılık tespit etmedik. Fakat hipertiroidili vakalarda büyük hava yollarının akımında ve inspiratuar akımda değişme olmaktadır. Hem hipertiroidide hem de hipertiroidide CO difüzyon kapasitesinin ve klirens hızlarının farklı olmaması alveolokapiller membranın yapısının bozulmadığını göstermekteydi. Üç grup arasında P_{Imax} ve P_{E_{max}} değerleri farklılık göstermemekteydi. Fakat kontrol grubuna göre hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarında MVV değerinin anlamlı olarak düşük olması ve bu değer P_{Imax} ve P_{E_{max}} ile ilişkili bulunması nedeniyle hipertiroidide ve hipotiroidide solunum kas gücünün azaldığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak; hipertiroidi ve hipotiroidili vakaların nefes darlığı şikayetlerinin nedeni olarak akciğer volüm, akım hızı veya alveolokapiller membran değişimlerinden önce akciğer

fonksiyonlarında rol oynayan ve muhtemelen hastalığın seyri sırasında açığa çıkan miyopatiye bağlı olarak gelişen kas güçsüzlüklerinin önemli olduğunu ve efor kapasitesi sınırlanmış hastaların takibinde MVV, PImax ve PEmax değerlerinin kullanılabileceğini düşünmekteyiz.



SONUÇLAR

1. Hipertiroidi ve hipotiroidili vakalarda solunum fonksiyon testlerinin sonucunda akciğer volümlerinde ve solunum akım hızlarını gösteren parametrelerde kontrol grubuna göre farklılık tespit etmedik.

2. Alveolokapiller membranın fonksiyonunu gösteren CO difüzyon kapasitesi, akciğer klirens hızı ve penetrasyon indeksi değerleri gruplar arasında farklılık göstermemekteydi.

3. Grupların P_{Imax} ve P_{E_{max}} değerleri arasında anlamlı farklılık tespit etmedik. Hem hipertiroidi ve hem de hipotiroidi grubunda solunum kas fonksiyonlarını gösteren MVV değerini ise, anlamlı olarak daha düşük saptadık. Hipertiroidi ve hipotiroidi grubunun MVV düzeyleri, P_{Imax} ve P_{E_{max}} değerleri ile ilişkili bulundu.

4. Hipertiroidi ve hipotiroidi vaka grubunda, tespit edilen solunum kas fonksiyonlarındaki azalma bu hastalıkların seyri sırasında saptanabilen miyopatiye bağlı olabilir ve egzersiz kapasitesinin azalmasına ve nefes darlıklarına yol açabilir.

ÖZET

Tiroid hastalıklarında sık olarak karşılaşılan egzersiz kapasitesindeki azalma ve dispne gibi şikayetlerin, solunum sistemi ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya 30 hipertiroidili (20 kadın, 10 erkek), 30 hipotiroidili (30 kadın) ve 18 sağlıklı kontrol vakası (11 kadın, 7 erkek) alındı. Tüm vakalara solunum fonksiyon testleri uygulandı ve karbonmonoksit difüzyon kapasiteleri ölçüldü. Akciğer klerensi ve penetrasyon indeksi ^{99m}Tc -DTPA inhalasyon sintigrafisi ile incelendi.

Her üç grubun solunum fonksiyon test sonuçlarında FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 ve PImax ve PEmax değerlerinin arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hem hipertiroidili grubun hem de hipotiroidili grubun MVV değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0.03$, $p=0.001$). Hipertiroidili ve hipotiroidili grubun MVV değerleri ile PI max ve PE max değerleri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ($p=0.01$, $p=0.001$; $p=0.008$, $p=0.001$). Her üç grubun DLCO, DLCO/VA sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadı. Akciğer klirensleri arasında da gruplar arasında fark yoktu.

Tiroid hastalıklarında görülen dispne şikayetinin nedeni olarak akciğer volüm, akım hızları veya alveolokapiller membran değişimlerinden önce akciğer fonksiyonlarında rol oynayan ve miyopatiye bağlı geliştiği düşünülen kas güçsüzlüklerinin daha önemli olduğunu düşünmekteyiz.

EVALUATION OF THE RESPIRATORY FUNCTIONS ON HYPERTHYROID AND HYPOTHYROID PATIENTS

SUMMARY

We aimed to evaluate the relationship of the thyroid diseases which usually cause dyspnoea and decrement of exercise capacity with the respiratory system.

Thirty hyperthyroid (20 female, 10 male), 30 hypothyroid (30 female) and 18 healthy control cases (11 female, 7 male) were assigned to the study. Respiratory function tests and carbon-monoxide diffusion capacity of all cases were measured. Lung clearance and penetration index were assessed with ^{99m}Tc -DTPA inhalation scintigraphy.

No significant difference was found between the values of FVC, FEV1/FVC, FEF 25-75, P_Imax and P_Emax of the three groups according to the respiratory function tests. MVV values were lower in hyperthyroid and hypothyroid groups when compared with the control cases ($p=0.03$, $p=0.001$). There was significant correlation between the MVV values and P_Imax and P_Emax in hyperthyroid and hypothyroid groups ($p=0.01$, $P=0.001$; $p=0.008$, $p=0.001$). We did not find any significant difference between the DLCO, DLCO/VA values of the three groups. There was also no difference of lung clearances and penetration indexes between the groups.

We consider that the muscle weakness probably due to myopathy causing respiratory dysfunction is more responsible on the development of dyspnoea seen in thyroid diseases than the changes in respiratory volume, flow rates or alveolo-capillary membrane.

KAYNAKLAR

1. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG: The Epidemiology of Thyroid Diseases. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 467-473
2. Jameson LJ, Weetman AP: Disorders of the Thyroid Gland. In: Braunwald E., Fauci A, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds.) Endocrinology and Metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine vol.2, 15th ed. New York :Mc Graw Hill. Co., 2001: 2060-2084
3. Ingbar DH: Organ System Manifestations of Thyrotoxicosis: The Pulmonary System in Thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 605-616
4. Larsen PR, Davies TF., Hay ID: The Thyroid Gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. (Eds). Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998: 389-516
5. Huffman LJ, Ludy DJ, Rao KMK, Frazer G, Goldsmith WT: Lung responses to hypothyroidism, hyperthyroidism and lipopolysaccharide challenge in rats. J Toxicol Environ Health A 2000; 61: 623-639
6. Ingbar DH. The Pulmonary System in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 783-789
7. Coates G, O'Brodovich H: Measurement of pulmonary epithelial permeability with ^{99m}Tc DTPA aerosol Semin Nucl Med 1986;16:275-284

8. Greenspan FS: The Thyroid Gland. In: Greenspan FS, Gardner DG (Eds.). Basic & Clinical Endocrinology. 6th ed. New York: McGraw Hill Co., 2001; 201-272
9. Ganong WF: Review of Medical Physiology. In: Ganong WF (Ed.). The Thyroid Gland. 13th ed. Middle East Edition: Appleton & Lange Co., 1987; ch 18: 262-275
10. Taurog A: Hormone Synthesis: Thyroid Iodine Metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 61-84
11. Leonard JL, Koehle J: Intracellular Pathways of Iodothyronine Metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 136-173
12. Guyton AC, Hall JE (Çeviri: H. Çavuşoğlu, B. Çağlayan, Z. Yeğen, İ. Alican): Fizyoloji. 10. Baskı İstanbul: Yüce Yayınları, 2001: 452-462
13. Utiger RD: The Thyroid: Physiology, Thyrotoxicosis, Hypothyroidism, and the Painful Thyroid. In: Felig P, Frohman LA (Eds.). Endocrinology and Metabolism. 4th ed. New York: McGraw Hill Co., 2001: 261-330
14. Brent GA: The molecular basis of thyroid hormone action. N Eng J Med 1994; 331: 847-853
15. Anderson GW, Mariash CN, Oppenheimer JH: Molecular Actions of Thyroid Hormone. In Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 174-195
16. Jameson JL: Mechanism of Thyroid Hormone Action. In: De Groot LJ, Jameson JL (Eds.). Endocrinology. 4th ed. Philadelphia: WB. Saunders Co., 2001, 1327-1344
17. Klein I, Ojamaa K: Mechanisms of disease: Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Eng J Med 2001; 344: 501-509
18. Braverman LE, Utiger RD: Introduction to Thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 515-517
19. Cooper DS: Management of Thyrotoxicosis: Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). Werner and Ingbar's The Thyroid. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 2000: 691-715
20. Woeber KA: Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Arch Intern Med 2000; 160: 1067-1071

21. Utiger DR, Braverman LE:Thyroid Diseases:Hypothyroidism. Introduction to hypothyroidism. In Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000, 719-720
22. Heymann WR:Organ System Manifestations of Hypothyroidism. The Skin and Connective Tissue in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000, 774-776
23. Klein I, Ojamaa K:Organ System Manifestations of Hypothyroidism. The Cardiovascular System in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 777-782
24. Scheinman SJ, Moses AM:Organ System Manifestations of Hypothyroidism. The Kidneys and Electrolyte Metabolism in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000, 790-794.
25. Sellin JH, Vassilopoulou-Sellin R:Organ System Manifestations of Hypothyroidism The Gastrointestinal Tract and Liver in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 795-799
26. Boyagen SC: Organ System Manifestations of Hypothyroidism The Neuromuscular System and Brain in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 801-809
27. Baran DT: Organ System Manifestations of Hypothyroidism. The Skeletal System in Hypothyroidism. In Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 828-831
28. Franklyn JA: Organ System Manifestations of Hypothyroidism. Metabolic Changes in Hypothyroid. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical text. 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 833-836
29. Whybrow PC, Bauer M: Organ System Manifestations of Hypothyroidism. Behavioral and Psychiatric Aspects of Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The

- Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 835-843
30. Ladenson PW: Organ System Manifestations of Hypothyroidism. Management of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 848-852
31. Brent AG, Larsen PR: Organ System Manifestations of Hypothyroidism. Treatment of Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000: 853-858
32. Weibel ER, Taylor CR: Functional Design of Human Lung for Gas Exchange. In Fishman AP, Fishman LA, Grippi MA (Eds.). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders vol.1, 3rd ed. New York:Mc Graw Hill Co. ,1998:ch 2; 21-62
33. Küçükusta AR: Göğüs Hastalıkları. Solunum sisteminin fonksiyonel anatomisi. İstanbul:Nobel Tıp kitabevi, 2001: 1-15
34. Mercer RR, Crapo JD:The Normal Lung and Defense Mechanisms of the Lung. In: Baum GL, Crapo JD , Celli BR, Karlinsky J (Eds.). Textbook of Pulmonary Disease vol 1. 6th ed. Philedelphia: Lippincott –Raven Publ., 1998: 3-163
35. Karakoca Y, Barış Yİ: Solunum Hastalıklarına Temel Yaklaşım. Ankara:Talas Kitapçılık Tic.Ltd Şti., 1998:1-11
36. Balcı K: Göğüs Hastalıkları. Solunum fizyolojisi. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi, 1993: 21-43.
37. West TB (Çeviri: S.İ.Çelikoğlu): Solunum fizyolojisi temelleri. İstanbul:İÜ Basımevi ve Film Merkezi, 1990:1-32
38. Guyton AC, Hall TE: Physical Principles of Gas Exchange, Diffusion of Oxygen and Carbondioxide Through the Respiratory Membrane. In:Guyton AC, Hall JE (Eds.). Textbook of Medical Physiology. 9th ed. Philadelphia:WB Saunders Co., 1996:501-512
39. Lunn WW, Rinaldo JE: Surfactant. In: Baum GR, Crapo JD, Celi BR, Karlinsky JB (Eds.). Textbook of Pulmonary Diseases. 6th ed. Philadelphia:Lippincoot-Raven Publ., 1998:331-337.
40. Müsellim B: Solunum Fonksiyon Testleri. Küçükusta AR (editör). Göğüs Hastalıkları'nda. İstanbul: Nobel Tıp kitabevi, 2001: 205-214

41. Crapo RO: Pulmonary function testing. In: Baum GL, Crapo JD., Celli BR, Karlisky JB (Eds.). Textbook of pulmonary diseases. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1998: 199-218
42. Klocke RA: Diffusion, Chemical Reactions Involving Respiratory Gases, and Diffusing Capacity. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman LA, Grippi MA (Eds.). Fishman's pulmonary diseases and disorders vol 1, 13th ed. New York: Mc Graw Hill Co., 1998: 196-199
43. Evander E, Wollmer P, Johnson B, Lachmann B: Pulmonary clearance of inhaled Tc-99m DTPA: effects of surfactant depletion by lung lavage. *J App Physiol* 1987; 62: 1611-1614
44. Suga K, Alderson PO, Mitra A, Domingues C, Rescigno J, Smith LG, et al: Early retardation of Tc^{99m} DTPA radioaerosol transalveolar clearance in irradiated canine lung. *J Nucl Med* 2001; 42: 292-299
45. Küçükusta AR: Sintigrafik incelemeler. Göğüs Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 197-203
46. Staub NC, Hyde RW, Crandall E: Workshop on techniques to evaluate lung alveolar-microvascular injury. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1071-1077
47. Obregon MJ, Morreale de Escobar G, Escobardel Rey F: Concentrations of triiodo-L-thyronine in the plasma and tissue of normal rats, as determined by radioimmunoassay. *Endocrinology* 1978; 103: 2145-2153 (abstract)
48. McCann UD, Shaw EA: Iodothyronine deiodination reaction types in several rat tissues: effects of age, thyroid status, and glucocorticoid treatment. *Endocrinology* 1984; 114: 1513-1521
49. Gonzales LW, Ballard PL: Identification and characterization of nuclear T₃-binding sites in fetal human lung. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 21-28
50. Kumar R, Hedge KS: Influence of thyroid hormone on phospholipid composition of lung tissue and surfactant of rats. *Ind J Pharmac* 1983; 27: 203-208
51. Irwin RS, Pratter MR, Stivers DH, Braverman LE: Airway reactivity and lung function in triiodothyronine-induced thyrotoxicosis. *J Appl Physiol* 1985; 58 :1485-1488
52. Burack R, Edwards RHT, Green M, et al: The response to exercise before and after treatment of myxedema with thyroxine. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 176: 212-219
53. Duranti R, Gheri RG, Gorini M, et al: Control of breathing in patients with severe hypothyroidism. *Am J Med* 1993; 95: 29-37

54. Zwillich CW, Pierson DJ, Hofeldt FD, et al: Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. *N Eng J Med* 1975; 292: 662-665
55. Siafakas NM, Salesiotou V, Filaditaki V, Tzanakis N, Thalassinou N, Bouros D: Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest* 1992; 102: 189-194
56. Guleria R, Goswami R, Shah P, Pande JN, Kochupillai N: Dyspnoea, lung function & respiratory muscle pressures in patients with Graves' disease. *Indian J Med Res* 1996; 104: 299-303.
57. Pino-Garcia JM, Garcia-Rio F, Diez JJ, Gomez-Mendieta MA, Racionero MA, Diaz-Lobato S, Villamor J: Regulation of breathing in hyperthyroidism: relationship to hormonal and metabolic changes. *Eur Respir J* 1998; 12: 400-407
58. McElvaney GN, Wilcox PG, Fairbairn MS, Hilliam C, Wilkins GE, Pare PD, et al: Respiratory muscle weakness and dyspnea in thyrotoxic patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1221-1227
59. Kendrick AH, O'Reilly JF, Laszlo G: Lung function and exercise performance in hyperthyroidism before and after treatment. *Q J Med* 1988; 68 (256): 615-627
60. Siafakas NM, Milona IRA, Salesiotou V, Filaditaki V, Tzanakis N, Bouros D: Respiratory muscle strength in hyperthyroidism before and after treatment. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1025-1029
61. Mier A, Brophy C, Wass JAH, Besser GM, Green M: Reversible respiratory muscle weakness in hyperthyroidism. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 529-533
62. Mahajan KK, Gupta D, Malhotra KC, Mishra N: Lung transfer components in hyperthyroidism. *JAPI* 1991; 39(8): 618-620
63. Barrowcliffe MP: Solute permeability of the alveolar capillary barrier. *Thorax* 1987; 42: 1-10



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 13

03.10.2
Karar Tarihi:

3- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu 03.10.2002 tarihinde " Hipertiroidili ve Hipotiroidili Vakalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Solunum Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi" adlı Uzm.Dr. Sibel GÜLDİKEN'in yandal uzmanlık tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya üyelerden Doç.Dr.Ahmet TEZEL ile Uzm.Ecz.İmran OĞUZ izinli olmaları nedeniyle katılmadı, diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın, Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı ve yürütücüsünün Prof.Dr.Armağan TUĞRUL olduğu; çalışmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler açısından, Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun ybirliği ile karar verildi.

Doç.Dr.Ahmet ULUGÖL
BAŞKAN
(Farmakolog)

Doç.Dr.Ahmet TEZEL
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları
Uzmanı
İZİNLI

Yrd.Doç.Dr.Ümit N.BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi
Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESKİOCA:
Üye
Biyokimya Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Şemsi ALTANER
Patolog Üye

Yrd.Doç.Dr.Cengiz TUĞLU
Klinisyen Üye
Psikiyatri Uzmanı

Uzm.Ecz.İmran OĞUZ
Eczacı Üye

İZİNLI