

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. DAHİLİYE KLİNİĞİ**

Klinik Şefi: Uzm. Dr. Erdal ESKİOĞLU

HİPERTİROİDİ HASTALARINDA HbA1c DÜZEYİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abbas Ali TAM

ANKARA-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tıp sanatının tüm inceliklerini gösteren, kıymetli bilgi ve tecrübeleriyle daima bana ışık tutan ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam

2. Dahiliye Klinik Şefi Dr. Erdal Eskioğlu'na,

Beş yılı aşkın bir süre birlikte çalıştığımız ve farklı bir bakış açısı kazanmamı sağlayan, değerli Şef Yardımcımız Dr. Selma Karaahmetoğlu Özkan'na,

İhtisas sürem boyunca birlikte büyük bir keyif ve onurla çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Sibel Işıl Sert'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca her an yanımda olan ağabeyim ve varlığı her zaman mutluluğumuzun kaynağı olan sevgili annem başta olmak üzere aileme teşekkür ederim.

Ankara 2009

Dr. Abbas Ali TAM

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD HASTALIKLARINA GİRİŞ	3
2.1.1. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri	3
2.2. HİPOTİROİDİZM	4
2.2.1. Prevalans	5
2.2.2. Hipotiroidizmin Sebepleri	6
2.2.3. Patogenez	8
2.2.4. Hipotiroidinin Sistemik Semptom ve Bulguları	8
2.2.4.1. Yüz Görünümü, Cilt ve Ekler	8
2.2.4.2. Kardiyovasküler Sistem	9
2.2.4.3. Solunum Sistemi	11
2.2.4.4. Gastrointestinal Sistem	11
2.2.4.5. Sinir Sistemi	12
2.2.4.6. Kas-İskelet Sistemi	12
2.2.4.7. Renal Fonksiyon-Sıvı Elektrolit Metabolizması	13
2.2.4.8. Endokrin Sistem	14
2.2.4.9. Üreme Sistemi	14
2.2.4.10. Hemotopoetik Sistem	15
2.2.4.11. Enerji ve Besin Metabolizması	16
2.2.4.12. Subklinik Hipotiroidi	16
2.2.4.13. Hastalık Seyri ve Genel Klinik Tablo	18
2.2.4.14. Laboratuvar Değerlendirme	19

2.2.4.15. Ayırıcı Tanı.....	19
2.2.4.16. Tedavi	20
2.2.5. Miksödem Koması	20
2.3. TİROTOKSİKOZLAR	22
2.3.1. Tirotoksikoz Semptom ve Bulguları	23
2.3.1.1. Cilt, Saçlar ve Ekler	23
2.3.1.2. Gözler	24
2.3.1.3. Kardiyovasküler Sistem	24
2.3.1.4. Tirotoksikozda Kardiyak bulguları	25
2.3.1.5. Solunum Sistemi	26
2.3.1.6. Gastrointestinal Sistem	26
2.3.1.7. Nöromusküler Sistem	27
2.3.1.8. İskelet Sistemi: Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması	27
2.3.1.9. Hemotopoetik Sistem	28
2.3.1.10. Üriner Sistem	29
2.3.1.11. Endokrin Sistem	29
2.3.1.12. Sempatik Sinir Sistemi	30
2.3.1.13. Diğer Metabolik Etkiler	30
2.3.2. Graves Hastalığı	31
2.3.2.1. Klinik	32
2.3.2.2. Ayrıca Tanı	33
2.3.2.3. Tedavi	34
2.3.3. Subklinik Hipertiroidizm	37
2.3.3.1. Subklinik Hipertiroidizmde Tedavi	38
2.4. TOKSİK ADENOM	39
2.5. TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR	39
2.6. TİROTOKSİK KRİZ	40
2.7. TİROİDİTLER	41
2.7.1. Otoimmün Tiroidit	42
2.7.2. Enfeksiyöz Tiroidit	43
2.7.3. Subakut Tiroidit (Dequervain Tiroiditi)	44

2.7.4. Reidel Tiroiditi	45
2.8. GLİKOZİLE HEMOGLOBİN	45
3. MATERYAL VE METOD	47
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	71
7. ÖZET	72
8. KAYNAKLAR	73



KISALTMALAR

HbA1c	:	Hemoglobin A 1 c
(F)T4	:	(Serbest) L-tiroksin
(F)T3	:	(Serbest) 3,5,3 -triiodo-L-tironin
TSH	:	Tiroid stimüle edici hormon
TRH	:	Tirotropin saliverici hormon
AST	:	Aspartat aminotransferaz
ALT	:	Alanin aminotransferaz
LDH	:	Laktat dehidrogenaz
CPK	:	Kreatinin fosfokinaz
CEA	:	Karsino embriyogenik antijen
RAİ	:	Radyoaktif iyot
IGF-1	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
PTH	:	Parathormon.
EKG	:	Elektrokardiyografi
TPO	:	Tiroid peroksidaz
TG	:	Tiroglobülin
β -LAA	:	β -lizil amino akrolin

TABLÖLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Hipotiroidi Semptom ve Bulguları	10
Tablo 2. Demografik Veriler	49
Tablo 3. Gruplara Göre HbA1c, TSH, FT3, FT4 Ölçüm Düzeyleri	51
Tablo 4. Gruplara Göre Açlık Kan Şekeri ve Albümin Ölçüm Düzeyleri	51
Tablo 5. HbA1c ve Açlık Kan Şekerinin Hem Birbiri ile Hem de Yaş Arasındaki İlişki Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri	51
Tablo 6. Cinsiyete Göre HbA1c Düzeyleri	52
Tablo 7. Yaş, Cinsiyet, Albümin Düzeylerine Göre Düzeltme Yapıldığında HbA1c Düzeyindeki Değişime Tanı Gruplarının Etkisi	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Gruplara Göre HbA1c Düzeyleri	50
Şekil 2. Yaş ile HbA1c Arasındaki Saçılım Grafiği	52



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen endokrin hastalıklarından biridir. Tiroid hastalıkları hipertiroidi, hipotiroidi, guatr, tiroid nodülleri vs. olarak görülebilirler. Türkiye’de guatr endemik olup bu toplumun %5’inden fazlasının etkilenmesi anlamına gelmektedir (4,9).

Tiroid hastalıkları kadınlarda ve yaşlılarda daha sık görülmektedir (3).

Amerika Birleşik Devletleri’nde hipotiroidi prevelansı %4.6 (%4.3 klinik hipotiroidi, %0.3 subklinik hipotiroidi) ve hipertiroidi prevelansı %1.3 (%0.5 klinik hipertiroidi ve %0.7 subklinik hipertiroidi)’dir (2).

İngiltere’deki uzun süreli bir çalışmaya göre hipertiroidi insidansı kadınlarda yıllık 0.8/1000/ ve hipotiroidi insidansı 3.5/1000’dir (2).

Yaşlı Avustralyalı popülasyona yönelik bir araştırmada 49 yaş ve üstü popülasyonda tiroid hastalıkları %13.6 olarak tespit edilmiş ve tiroid hastalıkları yaşlı kadın Avusturalya’lılarda relatif olarak daha yaygın olarak tespit edilmiştir (44).

Subklinik hipotiroidi prevelansı %4-%8.5 olup 60 yaş üstü kadınlarda bu oran %20’ ye kadar çıkabilmektedir. Subklinik hipertiroidi ise popülasyonda yaklaşık olarak %2 civarında bulunmaktadır (46).

Yaklaşık olarak 200 milyon insan ciddi derecede iyot eksikliği olan bölgelerde yaşamaktadır (7).

Tiroid hormonları hepatik glukoneogenezi, glikojenolizi ve intestinal glukoz emilimini arttıırırlar (4,6).

Hipertiroidide glukoz intoleransı sıkça karşılaşılan bir durumdur (15,35,37,38,39,45).

Hipertiroidide HbA1c (glikozile hemoglobin) miktarı artmıştır (10,24,26).

HbA1c diyabetik hastalarda uzun süreli glisemik durumun değerlendirilmesinde en önemli belirteçtir (22,47).

HbA1c düzeyi ise çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir. Hemoglobinin glikozilasyonu yaşla beraber artar (10,30).

Glikozile hemoglobin miktarı sigara içenlerde daha yüksek bulunmuştur (29).

HbA1c düzeyi kronik renal yetmezlikte artmıştır. (23,32) Diyabetik olmayan esansiyel hipertansiyonu olan ve gestasyonel hipertansif bireylerde de glikozile hemoglobin seviyeleri yüksektir (21).

Bizde bu çalışmamızda diyabetik olmayan yeni tanı konmuş tedavi almamış hipertiroidisi olan hastalarda yaş, cinsiyet, sigara içimi, plazma üre ve albümin seviyesi, hemogram düzeyi gibi parametreleri de değerlendirerek hipertiroidi, hipotiroidi ve HbA1c arasındaki ilişkiyi inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD HASTALIKLARINA GİRİŞ

Tiroid bezi, insan vücudundaki endokrin organların en büyüğüdür. Başlıca fonksiyonu tiroid hormonlarının salgılanmasıdır. Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonlarının büyük kısmını L-tiroksin (T_4) oluşturur; ayrıca az miktarda da 3,5,3 - triiodo-L-tironin (T_3) salgılanır. Tiroid hormonları vücuttaki birçok metabolik süreci etkilerler

Tiroid hastalıkları, tiroid boyutu ve şeklindeki değişiklikler ya da hormon salgılanmamadaki düzensizlikler sonucu ortaya çıkarlar. Tiroid bezinin büyümesine guatr adı verilir ve diffüz ya da nodüler şekilde oluşabilir. Tiroid hormonlarının yetersiz salgılanmasına hipotiroidi, aşırı salgılanmasına hipertiroidi adı verilir (6).

2.1.1. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Kalorijenik etkiler: Tiroid hormonları oksijen tüketimi ve ısı üretimini arttırmırlar. Beyin, dalak ve testis dışındaki tüm dokularda kalorijenik etki görülür. Tiroid hormonları superoksit dismutaz enzim düzeyini düşürerek serbest radikal üretiminde artışa neden olurlar.

Sempatik sinir sistemi üzerine olan etkiler: β adrenerjik reseptör sayısını arttırmırlar ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirirler. Hipertiroidide katekolaminlere duyarlılık belirgin şekilde artar.

Kardiyovasküler etkiler: Kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterirler. Hipertiroidide kardiyak debi ve kalp hızı artar, hipotiroidide ise azalır.

Pulmoner etkiler: Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar, ağır hipotiroidilerde mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşabilir.

Hematopoetik etkiler: Hipertiroidide artmış olan oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır. Tiroid hormonları eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarını arttırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır.

Gastrointestinal etkiler: Gastrointestinal sistem motilitesini arttırırlar, bunun sonucunda hipertiroidi de ishal ortaya çıkar; hipotiroidide ise motilite azalır ve konstipasyon oluşur.

Kemik metabolizmasına etkileri: Kemik rezorbsiyonunu ve az miktarda da formasyonunu arttırarak kemik "turnover"ını arttırırlar. Bu etkilerle uzun süreli hipertiroidilerde osteopeni, hafif hiperkalsemi ve hiperkalsüri olur.

Nöromusküler etkiler: Tiroid hormonları yapısal proteinlerin sentezini arttırırsa da, hipertiroidide protein turnover'ı artar ve kas dokusunda kayıp olur. Erişkinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi hareketlerde yavaşlamaya yol açar.

Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkileri: Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini arttırırlar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar, lipolizde de artış olur (6).

2.2. HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun tiroid bezi tarafından yapılmasının eksikliği olarak tanımlanır. Birçok yapısal ve fonksiyonel anormallikler tiroid hormon yapımını azaltarak hipotiroidizme neden olabilir. Nedenler üç ana grupta toplanabilir:

1. Tiroid dokusunun kalıcı kaybı veya atrofisi (primer hipotiroidizm)

2. Tiroid hormon biyosentezinin geçici veya ilerleyici azalmasına bağlı tiroid büyümesiyle seyreden hipotiroidi (guatröz hipotiroidi)
3. Hipotalamik veya hipofizer hastalık ya da TSH molekülünün kendisindeki defektlere bağlı tiroid bezinin yetersiz uyarılması sonucu gelişen hipotiroidizm (santral hipotiroidizm)

Primer hipotiroidizm tiroid bezine ait faktörler nedeniyle tiroid hormonlarının tiroid bezinden salınımının azalmasıdır. Tiroid hormon seviyesindeki düşüş TSH salınımında artışa neden olur ve serum TSH seviyesi artar. Tiroid hormonunun azalmış salınımı aynı zamanda TSH'un yetersiz salınımı sonucu da gelişebilir, hipofiz bezini direk etkileyen faktörler sonucu gelişirse "sekonder hipotiroidizm", hipotalamik tirotropin salgılatan hormon (TRH) salıverici eksikliği sonucu gelişirse "tersiyer hipotiroidizm" olarak isimlendirilir. Ancak pratikte sekonder ve tersiyer hipotiroidi ayrımı her zaman kolay değildir ve genel olarak santral hipotiroidizm şeklinde isimlendirmek daha uygundur. Nadiren tiroid hormon eksikliğine ait semptom ve bulgular nükleer tiroid hormon reseptörü TR- β mutasyonu sonucunda dokuların tiroid hormonlarına cevap vermemesi sonucu gelişebilir ve bu duruma "tiroid hormon direnci" ismi verilir.

Primer hipotiroidinin en sık nedeni tiroid bezinin hastalığa bağlı harabiyeti veya tirotoksikozisi kontrol altına alabilmek için uygulanan ablatif tedavilerdir. Biyosentez defektlerine bağlı, iyot eksikliğinde veya hormonogenezin ilaçlar veya kimyasallar sonucu baskılanması ile de hipotiroidi gelişebilir ve bu durumlara sıklıkla tiroid bezinde büyüme eşlik eder (guatröz hipotiroidi)(1).

2.2.1. Prevalans

Dünyanın birçok yerinde doğumsal hipotiroidizm 3500-4000 doğumda bir civarındadır.

Birleşik Amerika'da edinsel hipotiroidizm toplumun %0.8-1 kadarında görülür. Hipotiroidizmin çeşitli sebeplerinin sıklığı diyetteki iyot ve guatrojen alımı gibi coğrafik ve çevresel faktörlere, toplumun kalıtsal özelliklerine ve yaş dağılımına (çocuk veya erişkin) dayanarak değişkenlik gösterir. Hashimoto tiroidin muhtemelen hipotiroidizmin en sık sebebidir (1).

2.2.2. Hipotiroidizmin Sebepleri:

1. Primer hipotiroidizm

a. Primer atrofik hipotiroidizm

- Primer idyopatik hipotiroidizm (muhtemelen Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığının son dönemi)
- I^{131} tedavisi, cerrahi tiroidektomi ve eksternal ışınlama ile ablasyon
- Sporadik tiroid agenezisi veya displazisi
- Endemik kretinizm (guatrsız tipe daha az rastlanır)
- TSH'a cevapsızlık

b. Guatrlı hipotiroidizm

- Hashimoto (kronik lenfositik) tiroiditi
- Riedel struma
- Endemik iyot noksanlığı
- İyodun sebebiyet verdiği hipotiroidizm
- Antitiroid ajanlar (tionamidler, tioüreler, paraaminosalisilikasit, siyanoglukozidler, sulfonamidler, fenilbutazon, bitkisel guatrojenler)

- Hormon yapımında kalıtsal defektler
- Amiloidoz, sistinoz, sarkoidoz, hemokromatoz, skleroderma

2. Geçici hipotiroidizm

- a. Uzun süreli tiroid hormon tedavisinin bırakılması
- b. Toksik adenomun çıkarılması, Graves hastalığında I^{131} tedavisi veya cerrahi tiroidektomi
- c. Subakut tiroidit
- d. Sessiz tiroidit
- e. TSH reseptörünü bloke eden antikörlerin plasental geçişine bağlı neonatal hipotiroidizm

3. Tüketim (consumption) hipotiroidizm

4. Santral hipotiroidizm

- a. Hipofizer (sekonder)
 - Panhipopitüitarizm
 - İzole TSH noksanlığı
- b. Hipotalamik (tersiyer)
 - Doğumsal
 - Enfeksiyon
 - İnfiltrasyon

5. Tiroid hormonlarına genel doku duyarsızlığı(48)

2.2.3. Patogenez

Tiroid hormon noksanlığı vücuttaki her dokuyu etkilediğinden çeşitli sistemlere ait belirti ve bulgular vardır. Patolojik olarak en dikkati çeken bulgu interstisyel dokularda glikozaminoglikanların özellikle hyaluronik asidin birikmesidir. Bu hidrofilik maddenin birikimi ve albumine karşı artan kapiller geçirgenlik özellikle deri, kalp kası ve iskelet çizgili kasında belirgin olan interstisyel ödemin sebebidir. Glikozaminoglikanların birikimi tiroid hormon seviyelerindeki azalma sebebiyle bu maddelerin azalmış yıkımına bağlıdır.

2.2.4. Hipotiroidinin Sistemik Semptom ve Bulguları

2.2.4.1. Yüz Görünümü, Cilt ve Ekler

Dermis ve diğer dokularda hyaluronik asit birikimi suyu bağlayarak müsinöz ödeme yol açar ve bu da kalınlaşma ve ödemli görünüme (miksödem) neden olur. Miksödem tipik olarak göde bırakmaz ve gözlerde, el ve ayak sırtında ve supraklavikuler çukurda belirgindir. Yüz ödemli, soluk ve sarımtıraktır. Göz kapakları ve göz çevresi de genellikle ödematözdür. Dil genellikle büyüktür, faringiyal ve laringeal mukozada kalınlaşma gözlenir. Dil yüzeyi pernisyöz anemideki gibi düzleşebilir. Ses boğuk, kaba ve kalın, konuşma yavaşlamıştır.

Saç ve vücut kılları kuru, kolay kırılır, mat ve seyrek. Kıllar kaba ya da normal olabilir. Uzama hızı azalmıştır ve dökülme fazladır. Kaşlarda da dökülme olur ve bu genellikle dış yandan başlamaktadır. Erkeklerde sakal seyrekleşmiş ve uzama hızı gecikmiştir. Saçlı deri kuru ve kepekli. Cilt soğuk, soluk, sarı ve kurudur. Solukluktan anemi de sorumlu olabilir. Hiperkarotenemi cilde sarı görünümü verir. Kuruma kaşıntıya neden olabilir.

Kapiller fragilitede artmaya bağlı çabuk morarma gözlenebilir. Cilt altı yağ dokusu artmıştır ancak hastalığın çok ilerlediği durumlarda azalabilir (miksödem kaşeksisi). Yara iyileşmesinde gecikme olabilir. Tırnaklar kalındır, kolay kırılır ve

uzama hızı azalmıştır. Cilt altı dokunun artmasına bağlı el ve ayaklar büyür. Avuç içleri ve tabanlar soğuk ve kurudur.

2.2.4.2. Kardiyovasküler Sistem

Tiroid hormonlarının inotropik ve kronotropik etkilerinin kaybı sonucunda nabız hızı ve atım volümü azalır ve dolayısıyla kardiyak atım düşer. Miyokard kontraktilitesi azalmıştır ancak dolaşım yükü az olduğu için hastalığın geç dönemlerine kadar dolaşım yetmezliği nadiren gelişir.

Miyokardiyal oksijen tüketimi azaldığı için anjina nadirdir. Venöz basınç normaldir fakat periferel vasküler direnç artmıştır. Kan volümü azalmıştır. Bu hemodinamik değişiklikler nabız basıncını daraltır, dolaşım zamanını uzatır ve doku kanlanmasında düşmeye neden olur. Arteriyel kan basıncında hafif yükselme hastaların %10-20'sinde gözlenir.

Ciddi hipotiroidide kardiyomegali gözlenebilir ve kalp sesleri azalmış olarak duyulur. Perikardiyal efüzyon oluşabilir ama tamponad nadirdir. Plevra ve periton efüzyonu da gözlenebilir.

EKG'de sinüs bradikardisi, voltaj düşüklüğü, T dalgasında düzleşme veya negatifleşme, aks deviasyonu, PR mesafesinde uzama, genişlemiş QRS kompleksi ve uzamış QT aralığı gözlenir. Nadiren AV blok ve ventriküler taşikardi bildirilmiştir. Hipotiroidide sistolik zaman aralığı uzamıştır. Ekokardiyografik olarak asimetrik septal hiperplazi gözlenebilir.

Tablo 1. Hipotiroidi semptom ve bulguları

Semptom	Sıklık (%)
Güçsüzlük	99
Kuru cilt	97
Kaba cilt	97
Letarji	91
Yavaş konuşma	91
Göz kapağı ödemi	90
Üşüme hissi	89
Azalmış terleme	89
Soğuk cilt	83
Büyük dil	82
Yüzde ödem	79
Saçlarda kabalık	76
Ciltte solukluk	67
Hafızada azalma	66
Konstipasyon	61
Kilo alımı	59
Saç dökülmesi	57
Dudaklarda solukluk	57
Dispne	55
Periferik ödem	55
Ses kalınlaşması veya afoni	52
Anoreksi	45
Sinirlilik	35
Menoraji	32
Çarpıntı	31
Sağırılık	30
Prekordial ağrı	25

Hipotiroidide aterosklerozda hızlanma öne sürülmüşse de insanda kesin veri yoktur. Hipertansiyon varsa koroner ateroskleroz daha fazla gözlenmektedir (1).

2.2.4.3. Solunum Sistemi

Dispne sık görülen bir yakınmadır. Başka bir nedenle gelişmiş olan konjestif kalp yetmezliği, plevral efüzyon, anemi, obezite veya pulmoner hastalık sorumlu olabilir.

Azalmış maksimal soluma kapasitesi, azalmış difüzyon kapasitesi ve karbon dioksit azalmış solunum cevabı gözlenebilir. Alveoler hipoventilasyonun diğer bir nedeni solunum kaslarının güçsüzlüğüdür.

Miksödemli hastalarda karbondioksit retansiyonu gözlenebilir ve karbondioksit narkozu miksödem komasının bir nedeni olabilir. Solunum yolları infeksiyonlarma bir yatkınlık vardır. Tıkalıcı uyku apnesi %7 olguda gözlenir ve tedavi ile düzelir (1).

2.2.4.4. Gastrointestinal Sistem

İştahsızlık ve kabızlık sıktır. Vakaların yarısından çoğunda tam aklorhidri olur. Gastrik parietal hücrelere karşı gelişmiş antikörlara rastlanması nadir değildir. Yaklaşık %12 hastada birlikte pernisiyöz anemi de bulunabilir.

Peristaltik aktivite azalmış, gastrik boşalma zamanı ve barsak geçiş zamanı uzamıştır. Bu yavaşlama ve gıda alımının da azalmış olması sonucunda kabızlık gelişir. Gaza bağlı distansiyon, fekal impaksiyon, ileus ve megakolon gözlenebilir. Barsaktan emilim yavaşlamıştır ama geçiş süresi uzun olduğu için toplam emilen gıda normal hatta yüksek olabilir. Glukoz yüklendiğinde basık ve geç eğri elde edilir. Malabsorbsiyon çok nadirdir.

Asit nadiren gözlenir ve asitik sıvı proteinden ve glukozaminoglikandan zengindir. Serum AST, LDH ve CPK seviyeleri yüksek bulunabilir ve tedavi ile 2-4 haftada normale döner. İdrar amilaz düzeyi artmıştır. CEA seviyeleri ve tedavi ile normale döner. Safra kesesi motilitesi azalmıştır ve görüntülemeye safra kesesi distandü gözlenebilir (1).

2.2.4.5. Sinir Sistemi

Tiroid hormonları santral sinir sistemi gelişimi için gereklidir. Fetal hayatta veya doğum sırasında eksiklik beyinin infantil özellikte kalmasına neden olur ve erken postnatal yaşamda tedavi verilmezse hasar kalıcı olur. Erişkin yaştaki tiroid hormon eksikliği daha az ciddi sorunlara neden olur.

Konuşma dahil tüm entellektüel işlevler yavaşlamıştır. Hafıza, dikkat ve düşünme isteğinin azaldığı dikkat çeker. Emosyonel seviye düşüktür ve iritabilite azalmıştır. Letarji ve somnolans belirgindir.

Uyku apnesi nadir değildir. Santral sinir sistemi bulgularının en ciddişi miksödem komasıdır. Ciddi hipotiroidide gözlenen uykuya eğilim hastalara yanlışlıkla depresyon ya da demans tanısı koydurabilir. Hastalar genellikle akinetiktir fakat hipomani ve ajitasyon gözlenebilir. Depresyon, bipolar afektif bozukluk ve şizoid ya da paranoid tablo gibi psikotik bozukluklar ortaya çıkabilir (miksödem deliliği).

Kognitif fonksiyonlar değerlendirildiğinde hesaplama yapmada güçlük, yakın hafıza kaybı, azalmış dikkat süresi görülebilir.

Duyusal semptomlar sıktır. Uyuşma, keçeleşme ve ağrılı pareteziler sık gözlenir ve özellikle cerrahi yada RAİ sonrası hızlı gelişen hipotiroidi de daha belirgindir. Sinir ileti hızı genellikle normaldir. Miksödematöz infiltrasyon sonucunda karpal tünelde median sinire bası gelişebilir (karpal tünel sendromu). Sağırılık hipotiroidinin tipik bir semptomudur ve sinirsel tip, ileti tipi ya da her ikisi birden gözlenebilir. Vestibüler anormallikler de bildirilmiştir. Seröz otitis media nadir değildir. Hastaların üçte ikisi sersemlik, baş dönmesi ve kulak çınlamasından yakınır (1).

2.2.4.6. Kas-İskelet Sistemi:

Myalji, kas güçsüzlüğü, kas sertliği, kramplar ve çabuk yorulma hipotiroid hastalarda çok belirgindir ve bu semptomlar soğukta daha da belirgin olur.

Hipotiroidi hızlı gelişmişse yine çok ön planda olurlar. Gecikmiş kas kasılması ve gevşemesi hareketlerdeki yavaşlama ve tendon reflekslerinde gecikmeden sorumludur. Kas gücü genellikle normaldir.

Tiroid hormonu iskeletin normal gelişimi ve olgunlaşması için gereklidir. Puberte öncesi tiroid hormon eksikliği azalmış protein sentezi ve IGF-I seviyelerinde azalmaya bağlı büyüme geriliğine neden olur. Erişkinde artralji, eklem sertliği, eklem efüzyonu ve karpal tünel sendromu olabilir. Semptomlar romatolojik hastalıklar ile karıştırılabilir.

Hipotiroidizmde serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri ve kemik mineral yoğunluğu normaldir, ancak azalmış kemik dönüşümü (yapım ve yıkım işlevleri) ve PTH'un etkisine direnç vardır. Serum PTH düzeyi hafifçe yüksektir, bunun sonucunda serum 1,25 (OH)₂ vitD₃ seviyesi de yüksek bulunabilir. 25 OH vitD₃ seviyesi normaldir. İdrarla atılan kalsiyum miktarı glomeruler filtrasyon hızındaki azalmaya bağlı olarak azalmıştır (1).

2.2.4.7. Renal Fonksiyon-Sıvı Elektrolit Metabolizması

Renal kan akımı, glomeruler filtrasyon hızı ve tübüler atılım geri alım kapasitesi azalmıştır. Hipotiroid hastalar az su içme eğilimindedirler ve idrar çıkışları azalmıştır. Kan üre nitrojen düzeyi normaldir ve serum kreatinin düzeyi normal ya da normalden hafif yüksek bulunabilir.

Serum ürik asit seviyeleri erkekte ve postmenopozal kadında renal kanlanmanın azalmasına bağlı olarak yüksek bulunur. Serum potasyum seviyesi ile ilgili tipik bir değişiklik bildirilmemektedir. Nadiren hafif proteinüri gözlenebilir. Toplam vücut sodyumu artmıştır. Fazla sodyum ekstraselüler mukopolisakka-ritlere bağlanmaktadır. Sodyum tutulumunun renal sistemle ilişkisi yoktur çünkü sodyum yüklendiğinde hemen atılır ve serum sodyum düzeyi düşüktür. Hiponatremiden en azından bazı hastalarda ADH uygunsuz salınımı sorumludur. Serum magnezyum seviyesi artmış olabilir (1).

2.2.4.8. Endokrin Sistem

Hipofizde primer hipotiroidide tirotrop hiperplazisi gelişebilir ve uzun süreli tedavi edilmemiş olgularda sellar büyümeye neden olabilir. Bu hiperplazi amenore, galaktore ve hiperprolaktinemi ile birlikte ise yanlışlıkla hipofiz adenomu tanısı konmasına neden olabilir (psödoprolaktinom). Hipofiz bezindeki bu büyüme ötiroidizmin sağlanması ile normale döner.

İnsülin hipoglisemisine büyüme hormonu cevabı azalmıştır. Büyüme hormonu salınımı azalmıştır ve serum IGF-1 seviyeleri düşük bulunur. Bu hipotiroid çocuklarda büyüme geriliğine neden olabilir.

Adrenal korteksten steroid hormon yapımı ve metabolizması etkilenmiştir. Serum kortizol seviyeleri normaldir ancak dönüşüm hızı yavaşlamıştır, 24 saatlik kortizol atılımı düşüktür, insülin hipoglisemisine kortizol cevabı azalmış olabilir. Ciddi uzun süreli hipotiroidizmde hipofiz ve adrenal fonksiyonlar sekonder olarak azalabilir ve stres ya da tiroid hormonu ile hızlı replasman sırasında adrenal yetmezlik tetiklenebilir (1).

Aldosteronun dönüşüm hızı da azalmıştır. Serum aldosteron seviyesi düşük ya da normaldir. Plazma renin aktivitesi ve anjiyotensin II'ye duyarlılık azalmıştır.

Hipotiroidide plazma norepinefrin seviyesi yüksek bulunabilir. Epinefrin ve idrarda katekolamin düzeyleri ise normaldir.

2.2.4.9. Üreme Sistemi

Her iki cinsten de libido genellikle azalmıştır. Erkeklerde impotans gözlemlenebilir. Semen analizi genellikle normaldir, ancak oligospermi gözlemlenebilir. İnfertilite her iki cins için de sorun oluşturabilir. Spontan abortus olabilir, ayrıca bebeğin zihinsel gelişiminde de gerilik olabilir. Uygun tedavi gören kadınlarda bebek ölümü ya da konjenital anormallik olmamaktadır.

Kadınlarda menoraji gözlenebilir ve bu çok ciddi olabilir. Bazı kadınlarda ise amenore gözlenebilir. Hiperprolaktinemi ve galaktorenin amenoreye eşlik etmesi mümkündür. Serum testosteron ve estradiol seviyeleri düşüktür. Bunun nedeni seks hormonu bağlayan globulin düzeyinin azalmasıdır ancak her iki hormonun serbest fraksiyonları normal olarak bulunur (1).

2.2.4.10. Hematopoetik Sistem

Hipotiroidide plazma volümü, eritrosit kütlesi ve kan volümü azalmıştır. Anemi genellikle hafif derecededir ancak bazen hemoglobin düzeyi 8-9 gr/dL'ye kadar düşebilir. Anemi normokrom normositerdir ve en sık nedeni tiroid hormonu eksikliğine bağlı kemik iliğinin baskılanması ve eritropoetin yapım eksikliğidir.

Menorajiye bağlı kan kaybı, gastrik aklorhidriye bağlı azalmış emilim, eşlik eden pernisiyöz anemi, intrinsik faktör eksikliğine bağlı vitamin B12 emiliminde azalma gibi nedenlerle de ortaya çıkabilir ve sonuç olarak normositik, mikrositik ya da makrositik olabilir. Folik asitin barsaktan emilmesinin azalmasına bağlı olarak da megaloblastik anemi gelişebilir.

Hipotiroidizmde lenfosit, granülosit ve trombosit sayısı normaldir. Lökopeni varsa vitamin B12 ya da folik asit eksikliği düşünülmelidir. Eritrosit sedimentasyon hızı hipotiroidide yüksek bulunabilir.

Menoraji veya dış çekimi sonrası uzun süren kanamalar gözlenebilir. Kanama zamanı uzamış, trombosit adezyonu azalmış, Faktör VIII ve Von Willebrand faktörleri düşük bulunabilir. Fibrinolitik aktivite artmıştır. Yine de bu anormalliklerin klinik önemi fazla değildir ve hipotiroid hastalarda cerrahi sonrası ya da sonrasında aşırı kan kaybı ya da kanama komplikasyonları gözlenmemektedir (1).

2.2.4.11. Enerji ve Besin Metabolizması

Tiroid hormon eksikliği metabolizmayı yavaşlatır ve istirahatta enerji harcama, ve oksijen tüketiminde azalma ortaya çıkar. Termogenezdeki azalma hastalarda görülen soğuk intoleransının nedenidir.

Proteinlerin sentez ve yıkımı azalmıştır ancak hipotiroid hastalar pozitif nitrojen dengesi içerisindeyler. Albumin sentez ve yıkımı azalmış olmasına rağmen total değıştirilebilir albümin havuzu miksödemde artar. Kapillerrin protein geçirgenliği artmıştır, bu nedenle efüzyonlarda ve serebrospinal sıvıda protein yüksek bulunur.

Glukoz barsaklardan daha yavaş emilir. Açlık plazma glukoz düzeyleri normalden düşük bulunur. Glukozun dolaşımdan uzaklaştırılma hızı da yavaştır. İnsülin cevabında küntleşme ve gecikme vardır. Egzojen insüline duyarlılık artar. Azalmış iştah ve bu duyarlılıkta artış diyabetik hipotiroid hastalarda, ekzojen insülin ihtiyacında azalmaya neden olur.

Lipidlerin hem yapımı hem de yıkımı azalmıştır ancak yıkım azalması daha fazla olduğu için net sonuç lipid artışı şeklindedir. Serum kolesterol düzeyi, özellikle de LDL-kolesterol seviyesi artar. Hepatik LDL reseptörünün azalması LDL kolesterolün dolaşımdan daha yavaş temizlenmesine neden olmaktadır. HDL2 artmakta, HDL3 düzeyi değışmemektedir. Bazen gözlenen orta dereceli trigliserid artışı lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma sonucu gelişmektedir. Serbest yağ asiti seviyeleri genellikle normaldir ama düşük bulunabilir (1).

2.2.4.12. Subklinik hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi serum tiroid hormonlarının normal, serum tirotropin (TSH) düzeyinin hafif artışı (5-25 mU/L) ile karakterlidir. TSH'sı normal üst sınırdaki ancak TRH'ya normalden fazla TSH cevabı verenlerde de subklinik hipotiroidi olabilir. Subklinik hipotiroidi en sık rastlanan hipotiroidi tipidir.

Subklinik hipotiroidi de müphem nonspesifik hipotiroidi şikayetleri bulunabilir. (yorgunluk, kilo verememek kolesterol yüksekliği vb). Bulgu ve belirtiler tanı için yeterli değildir. Tanı laboratuvar testleri ile konur.

Subklinik hipotiroidi nedenleri açık klinik hipotiroidi ile aynıdır. Subklinik hipotiroidi sıklıkla otoimmün antitiroid antikor yüksekliği ile birlikte hashimoto tiroiditinde bulunmaktadır. Subklinik hipotiroidinin diğer sık nedenleri, arasında Graves' hastalığı nedeniyle yapılan ablatif tedavi gelmektedir ve ABD'de subklinik hipotiroidi %40'ını oluşturmaktadır. I¹³¹ tedavisi gören bu hastaların takriben %50'sinde cerrahi tedavi görenlerin 2/3'ünde yüksek TSH düzeyleri bildirilmektedir.

Bir diğer neden, açık klinik hipotiroidi tedavisinde yetersiz T4 replasmanı yapılmasıdır. Subklinik hipotiroidi lityum, immunmodulatör interferon alfa, iyot içeren antiaritmik amiodaron kullanılanlarda da görülebilir. Boyun bölgelerine radyasyon uygulanmış olanlar, postpartum tiroidit geçirenler, bazı otoimmün hastalıkları bulunanlar (Tip I diyabet gibi) subklinik hipotiroidi için risk altındadırlar. Vak'aların %50-80'ninde tiroid peroksidaz antikorlar pozitif tespit edilmiştir.

Tiroid dışı hastalıktan iyileşme dönemi, intermitant yeterli olmayan tiroksin tedavisi, primer adrenal yetmezlik, kronik böbrek hastalığı, metoklopramid veya domperidon tedavisi, TSH salgılayan pitiüter adenom, tiroid hormonu resistans sendromu, TSH heterofilik antikorları artefaktına bağlı TSH yüksekliği subklinik hipotiroidi dışında TSH artışı gösteren ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken haller olarak sıralanabilir (49).

Subklinik hipotiroidi de tedavinin sağlayacağı avantajlar uzun süredir tartışılmaktadır, Subklinik hipotiroidi tedavinin pahalı oluşu, hastaların bir kısmının hatta büyük bir kısmının tedaviden faydalanmadığı aynı zamanda iyatrojenik hipertiroidiye yol açacak aşırı tedavi tehlikesinin bulunduğu, osteopeni, atriyal fibrilasyon gibi ciddi bozukluklara yol açabileceği şeklinde mahsurlar ileri sürülmektedir.

Subklinik hipotiroidili hastaların bir kısmında sonunda aşikar hipotiroidi gelişmektedir. 20 yıl izlenen bir grupta TSH'si ve tiroid antikorları yüksek kadınlarda

aşık hipotiroidi insidansı yılda %4,3 bulunmuştur. Bu normal TSH ve tiroid antikor bulunmayan kadınlara oranla 38 defa fazladır.

Koroner kalp hastalığının subklinik hipotiroidi postmenopozal kadınlarda, normal kontrol grubuna göre kayda değer derecede arttığını göstermektedir (49).

Bir kısım araştırmacının görüşlerine göre TSH 10 mU/L üzerinde olanlara tiroksin tedavisi verilmesinin, TSH değerleri 5 ila 10 arasında olan vakalarda ise tedavinin bireylere göre tiroid antikorlarının mevcudiyet ve klinik veriler dikkate alınarak kararlaştırılmasının uygun olacağı şeklindedir.

2.2.4.13. Hastalık Seyri ve Genel Klinik Tablo

Doğal olarak oluşan hipotiroidizmin başlangıcı yavaştır ve tipik bulguların ortaya çıkması aylar hatta yıllar alır. Hasta, yakınları ve arkadaşları da sıklıkla farkına varmaz. Replasman tedavisinin kesilmesi, radyoaktif iyot tedavisi sonrası ya da cerrahiyi takiben gelişen hipotirodide ise seyir farklıdır. Bu hastalarda hafif hipotiroidizm bulguları 6. haftada ortaya çıkar ve miksödem tablosu 3. ayda tam olarak yerleşir.

Erken semptomlar değişkendir ve nonspesifiktir. İlk semptom soğuktan hoşlanmamak ve terlemenin azalmasıdır. Aktivitede azalma, enerji yokluğu veya güçsüzlük gibi semptomlar sıktır. Mental küntleşme veya sersemlik bazı hastalar tarafından bildirilmektedir.

İlerleyici kabızlık, adet kanama miktarında artış, sağırılık, saç dökülmesi, kalın ses, yüz ödemi, baş ağrısı, solukluk, kilo alma bildirilen ilk şikayetler arasında yer alabilmektedir. Özellikle kadın hastalar saç dökülmesi, çabuk kırılan tırnaklar ve kuru ciltten yakınırırlar. Hipotiroidizm aniden gelişmişse kas krampları, akut depresyon ya da anksiyete olabilir. Gode bırakmaya ödemin ortaya çıkması oldukça geç dönemde olmaktadır. Hastalık ilerledikçe tipik semptom ve bulgular gelişmektedir (1).

2.2.4.14. Laboratuvar Değerlendirme

Serum TSH seviyesi primer hipotiroidizmin varlığının araştırılmasında önemli bir testtir. TSH salınımı üzerindeki negatif "feedback" in ortadan kalkması ve bazal TSH seviyelerinde artış primer hipotiroidinin ilk laboratuvar bulgusudur. Zaman içerisinde serum T4 ve T3 düzeyleri düşer.

Primer hipotiroidide serum kolesterol düzeyi yükselmiştir, sekonder hipotiroidizmde ise farklı sonuçlar bildirilmektedir. Serum kreatin kinaz, SGOT, LDH ve CEA yüksek bulunur. RAİ alımı değerlendirilmesinin, hipotiroidi tanısında yeri yoktur.

Primer hipotiroidinin hem tanısı hem de diğer hipotiroidi yapıcı nedenlerden ayrılması önemlidir. TSH normalse primer hipotiroidi ekarte edilir. Santral hipotiroidide TSH düşük olabilir, ancak izole TSH eksikliği nadir olduğu için hastanın muayenesi diğer hormonal eksiklikler ve hipofizde yer işgal eden kitle açısından bilgi verecektir. st4 ölçümü de tanıda yardımcı olacaktır.

Primer hipotiroidide klasik olarak TSH yüksek, st4 düşük bulunur. Ancak st4 düşükken TSH hafif yüksekse (5-15mU/L) santral hipotiroidi ya da tiroid dışı hastalık düşünülmelidir. st4 normal, TSH yüksekse bu genellikle subklinik hipotiroididir, ancak nadiren tiroid dışı hastalık da olabilir. Hem TSH hem de st4 yükselmişse tiroid hormon direnci ya da TSH salgılayan hipofiz adenomu düşünülmelidir.

Hem TSH hem de ST4 düşükse santral hipotiroidi düşünülmelidir ancak tiroid dışı hastalıklar, yakın zamanda I¹³¹ cerrahi ya da antitiroid ilaçlarla tedavi edilmiş tirotoksikoz ya da aşırı tiroid hormon tedavisinin yakın zamanda kesilmesi gibi durumlarda da benzer laboratuvar tablosu oluşabilir (1).

2.2.4.15. Ayırıcı Tanı

Tam gelişmiş hipotiroidizm kesin bir klinik tablo ile kendini gösterir. Nefrotik sendromlu hastalarda şiş yüz, periferik ödem, soluk deri, anemi ve hiperkolesterolemi vardır. Ayrıca TT3 ve TT4 düzeyleri düşüktür. Ayrıca, guatr ve

tiroid nodülleri böbrek hastalığı olanlarda sıktır. Ancak, ST4 düzeyleri azalmaz ve TSH düzeyleri artmaz.

Bazı yaşlı hastalarda, fizik ve mental aktivite azalır, deri kurudur, saçlar ve kaşların dış kısımları dökülür. Bu sebepten hipotiroidizmle karıştırılabilir. Pernisiyöz anemide psikiyatrik anormallikler, derinin sarımsı rengi, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma hipotiroidizmi taklit edebilir.

Hipotiroidizm ötiroid hasta sendromu olan özellikle yaşlı hastalarda ekseri şüphe edilir. Ancak, bu hastalarda serum TT3, ST3 ve ekseri TT4 azalmasına rağmen ST4 genellikle normaldir ve serum TSH ise normal veya bazen düşüktür.

2.2.4.16. Tedavi

Hipotiroidizmli hastalarda tercih edilen tedavi Levotiroksin (T4)'dür. 1.6-1.8 µg/kg ortalama doz ile günlük replasman miktarı genellikle 50-200 g arasındadır. Günde bir kere alınır ve oral dozun %80'i emilir. Böylece kararlı T3, T4 ve TSH düzeyleri sağlanır.

Tedavinin başlaması ve iyileşmenin ilk belirtilerinin görülmesi arasındaki zaman süresi hormonun verilen başlangıç dozuna dayanır. Orta ve şiddetli hipotiroidizmde erken klinik cevap 2-4 kg arasında değişen diürezdir. Başlangıçta hiponatremi olsa bile serum Na düzeyi çok çabuk yükselir. Ondan sonra, nabız hızı ve nabız basıncı artar, iştah düzelir ve kabızlık kaybolabilir. Sonra psikomotor aktivite artar, derin tendon reflekslerindeki gecikme kaybolur. Ses kısıklığı yavaş olarak düzelir. Deri ve kıllardaki değişiklikler birkaç ay için kaybolmaz. Tam replasman dozu ile tedaviye başlanılan hastalarda, serum ST4 6 haftadan sonra normale gelir. Fakat, serum TSH'nin normale getirilmesi daha uzun bir süre (3 aya kadar) gerektirebilir.

2.2.5. Miksödem Koması

Miksödem koması şiddetli, uzun süre devam eden hipotiroidizmin nihai dönemidir. Hemen hemen daima yaşlı hastalarda görülen bu durum en sıklıkla kış

aylarında meydana çıkar ve yüksek mortalite ile birlikte dir. Genellikle normalin altında vücut ısısı vardır ve 23.3 dereceye kadar düşük değerler kaydedilmiştir.

Belirtileri arasında şiddetli miksödem, bradikardi ve şiddetli hipotansiyon vardır. Komanın patojenezi iyi belli değildir. Ancak, soğuğa maruz kalma, enfeksiyon travma ve merkezi sinir sistemi depresanları veya anestetikler gelişmesine yatkınlık sağlayabilir.

Tedavi tiroid hormonunun verilmesinden ve birlikteki fizyolojik bozuklukların düzeltilmesinden ibarettir. Yavaş dolaşım ve şiddetli hipometabolizma sebebiyle barsaktan veya cilt altı ve kas içi bölgelerden absorpsiyon iyi olmadığından ilaçlar mümkünse intravenöz (IV) verilmelidir. T4'ün 500-800 µg'lık tek bir IV dozu periferik hormon havuzunu doldurur ve saatler zarfında iyileşmeyi sağlayabilir. Bundan sonra IV 100 µg /gün ile devam edilir.

Metabolik hız arttıkça birlikteki adrenokortikal yetersizlik ihtimali dolayısıyla hidrokortizon başlangıçta IV 100 mg bolus olarak verilmeli ve ardından 6 saatte bir 25 mg olacak şekilde IV infuzyon yapılmalıdır. Böyle hastalar yaşlı ve araya giren tiroid dışı hastalık ekseri mevcut olduğundan T4'ün T3'e dönüşümü bozulur. Bu sebepten T3, T4'e göre potansiyel avantaja sahiptir.

Uygunsuz ADH salgısı ve azalan böbrek perfüzyonuna bağlı gelişebilecek su intoksikasyonu tehlikesi sebebiyle hipotonik sıvılar verilmemelidir Hipertonik tuzlu su ve glukoz şiddetli dilüsyonel hiponatremi ve hipoglisemiyi engellemek için gereklidir. Tedavinin önemli bir parçası solunumun ventilator ve oksijen uygulaması ile desteklenmesidir. Dıştan ısıtmadan sakınılmalıdır. Çünkü vasküler kollaps olabilir.

Komalı hasta için genel tedbirler (sık çevirme, aspirasyonun önlenmesi ve idrar retansiyonuna dikkat edilmesi vs) uygulanmalıdır. Enfeksiyon, kardiyak ve serebrovasküler hastalık gibi aynı anda mevcut olabilecek hastalıklara karşı uyanık olunmalıdır. Hasta ağızdan ilaç alabilir duruma gelince derhal oral T4 ile tedaviye başlanılmalıdır (1).

2.3. TİROTOKSİKOZLAR

Tirotoksikoz serumda yükselmiş tiroid hormonu seviyelerinin doku düzeyinde biyokimyasal ve/veya klinik bulgulara neden olma durumudur. Sadece total ya da serbest tiroid hormon düzeylerinin yüksek olarak bulunması tirotoksikoz tanısı için yeterli değildir. Örneğin tiroid hormon direnci varlığında artmış tiroid hormon düzeylerine rağmen ötiroidizm hatta bazen hipotiroidizm bulunabilir.

Tiroid hormonunun artması tiroid hormonunun tiroid bezi tarafından fazla yapılmasına bağlıysa buna "hipertiroidizm" denir ve en sık nedeni Graves hastalığıdır. Tirotoksikoz depolanmış hormonların tiroid bezindeki hasar sonucu kana verilmesi nedeniyle ya da tiroid hormonunun aşırı alımı sonucu da ortaya çıkabilir. Tirotoksikoza ait semptom ve bulgular hastalığın şiddetine, hastanın yaşına, tiroid dışı manifestasyonların varlığı ya da yokluğuna ve tirotoksikoza yol açan hastalığa göre değişkenlik gösterir (53).

Tirotoksikozun sebepleri:

- 1) Tiroit hormon yapımının artmasına bağlı (hipertiroidizmlili)
 - i) TSH reseptörüne aşırı miktarda bağlanma
 - (a) Tiroidi-stimüle eden immünglobulin
 1. Graves hastalığı
 2. Haşitoksikoz
 - (b) İnsan koriyonik gonadotropini (HCG)
 1. Hidatiform mol
 2. Koriyokarsinom
 - (c) Tiroidi stimüle eden hormon (TSH)
 - ii) TSH üreten hipofiz tümörü
 - (a) Tiroit hormonunun otonom olarak aşırı yapımı (TSH'den bağımsız)
 - (b) Toksik adenom

(c) Toksik multinodüler guatr

(d) Folliküler kanser (nadir)

iii) Aşırı iyodun sebep olduğu tirotoksikoz (Jod-Basedow fenomeni)

2) Tiroit hormon yapımının artmasına bağımlı değil (hipertiroidisiz)

i) Tiroit hormon salınımında artma

(a) Subakut granülomatöz tiroidit (ağrılı)

(b) Subakut lenfositik tiroidit

ii) Tiroit hormonunun tiroit dışı kaynağı

(a) Tirotoksikoz faktisiya

(b) Hamburger tirotoksikozu

(c) Ektopik yapım

1. Over teratomu (struma ovarii)

2. Folliküler kanser metastazı (5)

2.3.1. Tirotoksikoz semptom ve bulguları:

2.3.1.1. Cilt, Saçlar ve Ekler

En tipik değişiklik ciltteki vazodilatasyon ve aşırı terlemeye bağlı sıcak ve nemli cilt bulunmasıdır. Cilt bulguları hemen daima vardır. Normal insanda terlemeye yol açmayacak durumlarda aşırı terleme olabilir Eller eritematöz, sıcak ve nemlidir. Yüz kızarması özellikle gençlerde gözlenebilir. Yüzün ve boynun az ya da çok eritemi söz konusu olabilir. Nadiren ürtiker ve/veya kaşıntı olabilir. Cilt incelmıştır.

Tırnaklarda incedir ve tırnak yatağından özellikle distal bölgede ayrılma (onikoliz) gözlenebilir. Graves Hastalığı olan hastalarda vitiligo gözlenebilir ve bu

melanositlere yönelik otoimmün proçesin bir sonucudur. Eller ve ayaklardan başlayan vitiligo bazen Graves Hastalığı ortaya çıkmadan yıllar önce gelişebilir.

Saçlar ince, yumuşak ve düzdür. Saç dökülmesi tedavi başlanıp metabolik hız belirgin olarak değıştirildiğinde çok fazla olabilir. Bazen kısmi ya da tam alopesi gözlenebilir ve bu kıl folikülüne karşı oluşan otoimmünitenin bir sonucudur. Periferel ödem kalp ya da renal hastalık olmaksızın gözlenebilir (53).

2.3.1.2. Gözler

Üst göz kapağında çekilme (kapak retraksiyonu) göz kapağı ile limbus arasından skleranın görölmesi şeklinde bulgu verir ve tüm tirotoksikozlarda sıktır. Bu durum yüzde dik bakış veya ürkmüş bir ifade oluşmasına neden olur. Aşağı bakış sırasında üst göz kapağının göz küresini tam olarak örtememesi (kapak gecikmesi) gözlenebilir. Göz kapağı hareketleri spazmodik ve sıçrayıcı şekildedir (53).

2.3.1.3. Kardiyovasküler sistem

Tirotoksikozda kalp hızı, atım volümü ve kardiyak atım artmıştır. Dolaşım zamanı kısalmıştır. Yüzeyel kapillerlerde vazodilatasyon vardır. Koroner kan akımı ve miyokardın oksijen tüketimi artmıştır.

En sık görülen semptom ve bulgu çarpıntı ve taşikardidir Hasta özellikle gece veya egzersiz sırasında kalp atımlarını çok güçlü şekilde hisseder. Uyku sırasında nabız 90 atım/ dakikanın üzerindedir. Sistolik kan basıncı artmış, diastolik kan basıncı düşmüş, nabız basıncı artmıştır (50-80 mmHg). Kalp vurusu prekordiyumdan çok belirgin alınır. Kalp boyutları normaldir. Sistolik üfürüm duyulabilir. Kardiyak aritmi hemen daima supraventriküler kaynaklıdır. Ekstrasistoller sıktır ve paroksizmal atrial taşikardi, aralıklı ya da sürekli atrial fibrilasyon hastaların %6-12'sinde gözlenir.

Altta yatan kalp hastalığı olanlarda kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. EKG de taşikardi, artmış voltaj ve bazen uzamış PR intervali gözlenebilir. Koroner aterosklerozu olan hastalarda tirotoksikoz anjinayı ortaya çıkarır. Kalp yetmezliği olan toksik hastalarda miyokard hasarı olabilir ve normal koroner olmasına rağmen miyokard infarktüsü gözlenebilir.

Tirotoksikozla bağlı gelişmişlerse kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon digoksine direnç gösterir. Digoksin metabolizmasının hızlanması ve miyokard direnci buna neden olmaktadır ve çok yüksek digoksin dozlarına ihtiyaç duyulabilmektedir. Hipertiroidizm düzelince genellikle atrial fibrilasyon da düzelir. Tam düzelme altı aydan önce olmaz ancak uzun süredir devam eden atrial fibrilasyon düzelmeyebilir ve kardiyoversiyon gerekebilir.

2.3.1.4. Tirotoksikozda kardiyak bulguları

Taşikardi

Sol ventrikül hiperplazisi

Prematür atrial ve ventriküler vurular

Konjestif kalp yetmezliği

Anjina pectoris (koroner lezyon olabilir-olmayabilir)

Miyokard infarktüsü

Sistemik embolizasyon

Kardiyovasküler kollapsa bağlı ölüm

İlaç etkilerine direnç (digoksin, kumadin)

2.3.1.5. Solunum Sistemi

Dispne dışında solunum sistemi semptomları ön planda değildir. Vital kapasitede, ekspiratuvar rezerv volümde ve pulmoner kompliansta azalma, hava yolu rezistansı ve solunum kaslarında zayıflık bildirilmektedir. Efor dispnesi hastaların çoğunda vardır (53).

2.3.1.6. Gastrointestinal Sistem

İştah karakteristik olarak artmıştır. İştah artmasının eşlik ettiği kilo kaybı oldukça tipiktir. Yaşlı hastaların üçte biri ise iştah azalmasından yakınabilir ve bu durum "apatetik tirotoksikoz" tablosunun gelişmesine neden olur. Ayrıca hafif tirotoksikozu olan genç hastalarda nadiren kilo alımı gözlenebilmektedir. Bulantı kusma nadirdir ve genellikle ağır tirotoksikozun bir bulgusu olmasına rağmen hiperkalsemi oluşabilir. Aklorhidri gözlenebilir ve tiroid tedavisi ile normale döner.

Gastrik parietal hücrelere karşı gelişen antikorlar Graves hastalarının yaklaşık üçte birinde görülebilir ve %3 hastada pernisiyöz anemi vardır. Gastrik enzim yapımı azalmıştır ve hafif kronik gastrit bulunabilir. Açlık serum gastrin seviyesi artmış bulunabilir. Karın ağrısı tirotoksikozun nadir bir semptomudur. Gastrointestinal sistemden emilim artmıştır. Barsak hareketlerinde artış sıklıdır. Sık ve yumuşak kıvamlı defekasyon gözlenebilir ancak ishal nadirdir. Transit zamanı kısalmıştır ve aşırı yağlı gıda alımı olursa steatore gözlenebilir (53).

Karaciğer, kalp yetmezliği olmadan da büyüyebilir. Hafif ya da ciddi karaciğer hastalığını düşündürecek AST, ALT, LDH, bilirubin ve alkalen fosfataz düzeylerinde artış gibi bulgular olabilir. Plazma albümin seviyesi düşük bulunabilir. Hepatik hastalığın nedeni kalp yetmezliği, malnütrisyon, araya giren infeksiyon veya tiroid hormonlarının direk toksik etkileri olabilir. Ayrıca Graves Hastalığı ile otoimmün hepatit birlikte bulunabilir.

2.3.1.7. Nöromusküler Sistem

Hastalar sinirlilik veya irritabiliteden yakınrlar ve huzursuzluk vardır. Tendon refleksleri canlıdır. Hareketler, konuşma hızlı ve aktiftir. Emosyonel labilite sıklıkla gözlenir. Kişilik değışikliğı olur. Bazı hastalarda ruh hali, hipomani veya patolojik iyilik hali (öfori) gösterebilir. Bazılarında ise tükenmişlik, ağır halsizlik veya asteni hakim olabilir. Beyin çok aktiftir ve uykusuzluk sorun olabilir.

Nadiren hastalarda görsel ya da işitsel halüsinasyonlar veya hafif psikoz görülebilir. Entellektüel fonksiyonlarda azalma olabilir. Eller, dil ve hafif kapatıldığında göz kapaklarında ince tremor gözlenebilir. Konvülzif hastalığı olanlarda hastalığın kontrolü güçleşebilir, ya da daha önce hiç sorunu olmayan kişilerde konvülziyon gelişebilir. Parkinson tremoru tirotoksikoz sırasında artabilir, bazen de tirotoksikoz tremoru Parkinson hastalığını taklit eder.

Kas semptomları özellikle proksimal kasları ilgilendiren hafif güçsüzlükten, ciddi kas güçsüzlüğü ve atrofiye kadar değışkenlik gösterebilir. Fasikülasyonlar nadirdir.

Elektromyogram genellikle normaldir ama bazen anormallikler gözlenebilir. Miyopati erkeklerde daha fazla gözlenmektedir.

2.3.1.8. İskelet Sistemi: Kalsiyum Ve Fosfor Metabolizması

Tirotoksikoz, kalsiyum ve fosforun idrar ve gayta ile atılımının artması ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olan bir durumdur. Tiroid hormonlarının hafif arttığı durumlarda bile kemik kitlesinde kayıp ortaya çıkar. Tedavi ile, özellikle gençlerde osteopeni yada osteoporoz düzelir ancak postmenopozal kadınlarda tam düzelme olmayabilir ve ayrıca osteoporoz tedavisi verilmesi gerekebilir.

Tirotoksikozda kemik kalsiyum ve kollajen dönüşümü hızlanmıştır. Kemik morfolojisi değışir, osteitis fibroza, osteomalazi veya osteoporoza ait değışiklikler

gözlenebilir. Kemik dönüşümü artmıştır. Serum kalsiyum düzeyi genellikle normaldir ancak bulantı kusmaya neden olacak kadar yüksek olabilir.

Serum fosfor düzeyi genellikle normaldir ama düşük bulunabilir. Renal fosfor tutulması normal ya da artmıştır. PTH ve 25 (OH)₂vitD₃ seviyeleri de düşük bulunabilir. Ancak PTH seviyesi yüksekliği ve hiperkalsemi ile seyreden ve hipertiroidinin düzeltilmesiyle normale dönen tablolar gözlenebilmekte ve bunların mekanizması kesin bilinmemektedir (53).

2.3.1.9. Hematopoietik Sistem

Eritrositler genellikle normaldir, ancak eritrosit kitlesi artmış bulunur. Eritropoezdeki bu artış tiroid hormonlarının kemik iliği üzerine olan direk etkileri ve eritropoietin yapımındaki artışa bağlıdır. Ancak plazma volümü de arttığı için hemoglobin ve hematokrit düzeyleri normal bulunur.

Ciddi tirotoksikozda hemoglobin düzeylerinin 8-9 g/dl'ye düştüğü normositik anemi gözlenebilir. Demir kullanımında azalma veya malnütrisyon bu düşüşten sorumlu olabilir. Bu anemiler anemiye yönelik tedavilere cevap vermezler, tirotoksikozun düzelmesiyle normale dönerler. Tirotoksikoz sırasında vitamin B12 ve folik asit ihtiyacı artabilir. Graves Hastalığı'nda antigastrik antikörler ve pernisiyöz anemi insidansı artmıştır.

Periferal kanda nötropeniye bağlı relatif lenfositoz gözlenebilir. %10-15 civarında bir monositoz ve eozinofili bulunabilir. Lenfositoz, monositoz ve normal ya da hafif düşük beyaz küre sayısı Graves Hastalığı için karakteristik kan bulgularıdır (53).

Graves hastalığı hafif trombositopeni ile birlikte, nadiren idiopatik trombositopenik purpura gelişebilir. Bu birliktelik her iki hastalığın otoimmün patogenezini yansıtır.

Yaygın lenfadenopati gözlenebilir ve timusta hiperplazi meydana gelebilir. Nadiren timus, ön mediastende kitle oluşturacak kadar büyüyebilir ve tirotoksikozun kontrolü ile normal boyutlarına döner. Splenomegali %10 hastada gözlenebilir (53).

2.3.1.10. Üriner Sistem

Poliüri ve nadiren glukozüri gözlenebilir. Renal fonksiyon testleri normaldir. Glukozüri tirotoksikozun kendisine, glukoz intoleransma ya da barsaktan glukoz emiliminde artışa bağlı olabilir.

Renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı, tübüler salgılama ve geri alma artmıştır. Serum magnezyum seviyesi sıklıkla düşük, idrarla atılan magnezyum düzeyleri yüksek bulunur.

2.3.1.11. Endokrin Sistem

Tirotoksikozda endokrin fonksiyonlarda etkilenim olmaktadır Menstrüasyon miktarı azalmıştır, süre kısalabilir, aralıklar artar ve sonuçta amenore gelişir. Fertilite azalmıştır, tirotoksik kadın gebe kalabilirse de, düşük oranı artmıştır. Gebelik tirotoksikoz semptomlarını düzeltebilir fakat doğumu takiben 3-4 ay içinde relaps sıktır.

Testosteron bağlayan globulinde artış meydana gelir ve bunun sonucunda total testosteron, dihidrotestosteron ve estradiol düzeyleri artar fakat bunların serbest formları normal ya da azalmıştır. Erkeklerde serbest testosteron düzeyi düşük olabilir. Testosteron ile östrojen arasındaki dengesizlik jinekomastiye neden olabilir. Leydig hücre ve spermatogenez anormalliği görülebilir (53).

Tirotoksikozda adrenal korteks sıklıkla hiperplaziktir. Kortizolün inaktive edilme hızı artmıştır ancak yapım hızı da arttığı için plazma düzeyleri normaldir. İdrarla atılan serbest kortizol ve 17-hidroksikortikosteroid düzeyleri normal ya da

hafif yüksektir. İdrar 17-ketosteroid miktarı ise azalmış olabilir. ACTH seviyesi artmıştır ancak diurnal ritim korunur.

Ciddi hastalıkta insülin hipoglisemisine büyüme hormonu cevabı azalmış bulunur. Kalori yetmezliğine bağlı hipofizer depoların tükenmesi veya büyüme hormonunun plazmadan uzaklaştırılma hızının artmasının bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.3.1.12. Sempatik Sinir Sistemi

Tirotoksikozun birçok semptom ve bulguları sempatik sinir sistemi aktivasyonuna benzerlik göstermektedir. Ancak tirotoksik hastalarda sempatik sistemin aktivitesinin artmış olduğuna dair veri yoktur. Plazma epinefrin, norepinefrin düzeyleri ve idrarla atılan metabolitler normal bulunur.

Tiroid hormonlarının dokularda adrenerjik sistemden bağımsız ama benzer etki gösterdiği kabul edilmektedir. Ancak propranolol tirotoksik kişilerde normal kişilere göre daha fazla etki göstermektedir ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır (53).

2.3.1.13. Diğer Metabolik Etkiler

Bazal metabolik hız artmıştır. Karbonhidratların barsaktan emilimi ve plazmadan uzaklaştırılma hızları artmıştır. Standart glukoz yükleme sırasında 30-60. dakikada plazma glukozu 200 mg/dl nin üzerine çıkabilir ve hızla düşer. Ayrıca insülin direncinin bir göstergesi olarak hiperinsülinemi gözlenebilir. Diabetes mellitus ortaya çıkabilir ya da kontrolü zorlaşabilir. Bazal hepatik glukoz yapımı artmıştır ve insülin ile glukozun bu olayı baskılayıcı etkileri azalmıştır.

Serum kolesterol seviyeleri düşmüştür. Kolesterolün hem yapımı hem de yıkımı artmıştır. Kolesterol azalması tiroid hormonlarının direk etkisi, malnütrisyon ve kilo kaybı ya da hipermetabolik durumun kendisine bağlı olabilir. Tiroid

hormonları kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü ve safra ile atılımını hızlandırmakta, ayrıca LDL kolesterol reseptör sayısını arttırarak dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Plazma trigliserid düzeyleri alt normal seviyededir ve klirens hızlanmıştır.

Tirotoksikozda protein yapımı ve yıkımı hızlanmıştır. Yıkım daha fazla olduğu için negatif nitrojen dengesi, kilo kaybı, kas kaybı, güçsüzlük ve hafif hipoalbuminemi gözlenebilir. Kollajen katabolizması artmıştır ve idrarda hidroksiprolin düzeyleri artar. Tiamin ve vitamin B6 ihtiyacı artmıştır. Ayrıca vitamin B12 ihtiyacında artış olabilir.

2.3.2. Graves Hastalığı:

Graves Hastalığı 40 yaştan önce ortaya çıkan hipertiroidizmin en sık nedenidir ama her yaşta gözlenebilir. Kadınlarda erkeklerden daha fazla gözlenmektedir.

Patogenez: Graves hastalığı tiroidin otoimmün bir hastalığıdır. Hastalarda gözlenen hipertiroidi, tiroid stimüle eden hormon reseptörüne karşı gelişmiş ve tiroisitler üzerinde TSH gibi etki gösteren ve tiroksin ve triiyodotironin yapımını uyaran otoantikörler nedeniyle meydana gelmektedir. Tiroid bezi TSH reseptörü (TSH-R) aracılığıyla bu antikörler tarafından uyarılmakta ve hormon yapmaktadır. Bu tip antikörler normal popülasyonda bulunmadıkları için hastalığa özgü oldukları kabul edilmektedirler. Tedavi edilmemiş Graves hastalarının %80-100'ünde bu antikörler pozitifdir. Bu patolojik antikörlerin oluşumuna neden olan immün fonksiyon bozukluğu karmaşıktır, B ve T hücreler ile TSH-R dışında birçok otoantijeni de kapsar.

Otoimmün olayın ortaya çıkmasına neden olan faktörlerle ilgili çeşitli görüşler vardır. Graves hastalığının gelişmesi ve daha sonraki seyri genetik faktörlerden etkilenmektedir. Aynı ailede birden fazla kişide Graves hastalığının ya da diğer otoimmün hastalık insidansında artış hastalığın gelişmesinde genetik

faktörlerin rol oynadığının iyi bir göstergesidir. Ancak sorumlu tek bir gen yoktur ve poligenik olarak kabul edilmektedir. TSH-R, TPO, HLA, sitokin, T hücre reseptör genleri bu olayların başlamasından sorumlu tutulan genler arasındadır. Graves Hastalığı olan kişilerde HLA B8/DR3 haplotipi yüksek oranlarda bulunmaktadır.

Orbitopati ve dermopatinin patogenezi tam bilinmemektedir. Orbital fibroblastlar lokal lenfositlerin etkisiyle glukozaminoglikan (GAG) salgırlar ve bu GAG' ların ekstraoküler kaslarda birikmesi sonucu kas ödemi ve fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkar.

Göz cilt ve tiroid arasında ortak bir antijenin varlığı bugün için kabul edilen görüştür, ancak bu antijenin ne olduğı bugün bilinmemektedir. Orbital ve cilt fibroblastlarının TSH-R eksprese etmeleri ortak antijenin bu reseptör olduğunu düşündürmekteyse de, TSH-R'nün birçok başka dokuda da eksprese ediliyor olması bu görüşü desteklememiştir (53).

2.3.2.1. Klinik

Sıklıkla görülen semptomlar kilo kaybı, güçsüzlük, dispne, çarpıntı, artmış susama hissi ve iştah, hiperdefekasyon, iritabilite, aşırı terleme, sıcağı duyarlılıkta artış veya soğığı tolerans artışı ve tremordur

Nadiren gözlerde ileri çıkıklık veya diplopi en belirgin semptom olabilir, ya da guatr diğeri semptomlardan çok önce fark edilebilir. Hastalar 2.5-10 kilogram kadar kilo verirler. Bazen tirotoksikozu rağmen kilo alımı söz konusu olabilir. Soğık havanın tercih edilmesi, daha ince giysiler giymek ya da yatarken daha ince örtüler örtünmek ve sıcak havayı tolere etmede azalış, hipertirodiyi düşündürmelidir. Kadında oligomenore, nadiren amenore gözlenebilir.

Saçlarda incelme, dökölme, ciltte pigment artışı, kaşıntı görülebilir. Boyunda guatr dikkat çeker ancak nadiren, görülen ya da palpe edilebilen guatr olmayabilir. Genellikle normalden 2-3 kat büyümüş tiroid bezi gözlenir. Büyüme diffüz ve simetriktrir ve kıvamı yumuşaktan sert ve lastik kıvamına kadar değışkenlik gösterir (53).

Oftalmopati: Göz bulguları hastalığın en dikkat çekici tarafıdır. Tiroid göz hastalığı olan hastaların en sık yakınmaları kuruluk, yanma, irritasyon, ışık duyarlılığı, yabancı cisim hissi ve bazen de anormal sulanmadır. Bu yakınmaların nedeni, egzoftalmos, kapak çekilmesi, azalmış göz kırpma refleksi ve lagofthalmosa bağlı korneanın aşırı miktarda havaya maruz kalmasıdır.

Tiroid göz hastalığının en sık ve belirgin özelliği egzoftalmostur. Ekstraoküler kaslarda ve orbital yağ dokusunda sıvı toplanarak volümlerini arttırmaktadır. Orbita tamamen kemiklerle çevrili olduğu için volümdeki bu artış sonucunda sadece öne doğru hareket edebilmekte ve egzoftalmos gelişmektedir.

Dermatopati: Sıklıkla Tipik anormallik olan cilt kalınlaşması genellikle pretibial bölgede sınırlıdır ve bu nedenle pretibial miksödem olarak da isimlendirilir. Oftalmopatisi olan hastalarda %4, ciddi oftalmopatisi olan hastalarda %12-15 oranında gözlenir.

Lezyonlar genellikle pretibial bölgededir ve ayaklar ile parmakların tutulması da olaya eşlik eder. Ciltten kabarık lezyonlardır ve hiperpigmentasyon, hiperkeratoz ve hiperhidroz olabilir. Portakal kabuğu görünümü dikkat çeker. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte nadiren ağrılı ve kaşıntılı olabilir. Diffüz gode bırakmayan ödem en sık rastlanan şeklidir, ödem üzerinde kabarık plak, keskin sınırlı tübüler veya nodüler lezyonlar ya da nadir olan elefantiyazik formlar gözlenebilir (53).

2.3.2.2. Ayırıcı Tanı

Tirotoksikozu en fazla taklit eden tablo, halsizlik, çarpıntı, sinirlilik ve uykusuzluğun eşlik ettiği anksiyete durumudur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında karbondioksit retansiyonu, sıcak ve kızarıklık, tremor ve güçlü nabız gibi bulgulara neden olabilir ve tirotoksikozla karıştırılabilir. Ayrıca bu hastalarda hafif egzoftalmos da bulunabilir.

Feokromositoma, taşikardi ve metabolizmada hızlanmaya neden olarak tirotoksikozu taklit edebilir. Sinirlilik, göz kapağı çekilmesi, tremor, aşırı terleme,

iştah artması, kilo kaybı feokromositomada da bulunur. Diabetes mellitus, myeloproliferatif hastalıklar ve karaciğer sirozu, tirotoksikozu taklit edebilirler.

İki taraflı orbitopati ve tirotoksikoz birlikteyse ileri tetkik gereksizdir. Ancak tek taraflı egzoftalmos tirotoksikoz olsa bile lokal nedenler açısından araştırmayı gerektirir. Orbital tümörler, karotid kavernöz fistül, kavernöz sinüs trombozu, infiltratif hastalıklar, gözün psödötümörü egzoftalmus yapabilecek diğer nedenlerdir.

2.3.2.3. Tedavi

Antitiroid ilaçla tedavi: Antitiroid ilaçlar birçok hipertiroid hastada hastalıklarının seyri sırasında kullanılmaktadır. Hastaya RAİ ya da cerrahi tedavi uygulanacak bile olsa antitiroid ilaç kullanımı gerekebilmektedir. Hipertirodinin tedavisi için en sık kullanılan antitiroid ilaçlar tioüre grubudur ve propiltiourasil, metimazol ve karbimazol kullanılan ajanlardır. Radyoaktif iyot tedavisinin giderek yaygınlaşmış olmasına rağmen, Graves hastalığında primer tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar. Bu ilaçlar tiroid bezi tarafından aktif olarak tutulurlar. Asıl etkileri tiroid peroksidazı baskılayarak tiroid folikül hücrelerinden T4 ve T3 yapımını engellemeleridir. Propiltiourasil ek olarak tip I deiyodinazı inhibe ederek periferel dokularda T4'den T3'e dönüşümü engeller.

Antitiroid ilaçlar, Graves hastalığına bağlı hipertiroidizmin uzun süreli kontrolü için kullanılırlar. Burada amaç belli bir süre verilen ilaçla hastanın remisyona girmesinin sağlamaktır. Remisyondan kasıt ilaç kesildikten sonra 1 yıl biyokimyasal ötiroidizmin devam etmesidir. Ayrıca hastaların cerrahi tedaviye hazırlanmaları veya bazı koşullarda RAİ tedavisi öncesi ötiroidizmi sağlamak amacıyla kısa süreli kullanımları da söz konusudur.

Tedaviye 8 saatte bir 100-150 mg PTU veya 12 saatte bir 10-30 mg metimazol ile başlanmalıdır. Propiltiourasil'in yarılanma ömrü 1.5 saattir ve özellikle ağır hastalığı olanlarda sık aralıklarla vermek yararlıdır. Metimazolün avantajı tedavi

edici yarı ömrünün 4-6 saat gibi uzun olması ve düşük dozlarda verildiğinde yan etkisinin daha az olmasıdır.

Propiltiourasil ise ağır hipertiroidi ve tiroid krizi gibi serum T3 seviyesinin hızlı normale getirilmesi istenen durumlarda, gebelerde ve laktasyon sırasında tercih edilmektedir. Birçok hastada ötiroid durum 4-12 haftada sağlanır. Eğer hasta düzelmezse ilaç dozu arttırılmalıdır. Bu şekilde yüksek doz ilaç tedavisi sürecinden sonra, hem klinik hem de st3 ve st4'ün normale gelmesi ile karakterize ötiroid durumun sağlanmasını takiben, ilaç dozu yavaş yavaş azaltılmalıdır (53).

Tedavi altında tiroid bezinin küçülmesi iyi prognozu ve sıklıkla ilaç kesildikten sonra da hastanın ötiroid kalacağını gösterir. Hasta ötiroid olduktan sonra belirtildiği gibi ilaç dozu azaltılmalıdır. Genellikle başlangıç dozunun 1/2 ya da 1/3'ü kontrolü sağlamak için yeterlidir. Antitiroid ilaçların optimal süresi kesin değildir, fakat genellikle 12-18 ay arasında verilmelidir. Hasta idame dozda antitiroid tedaviyi 12-18 ay kullandıktan sonra doz azaltılarak 1-2 ay içerisinde kesilmelidir ve daha sonra aralıklarla izlenmelidir.

Beta-blokerler: Katekolaminlerin etkilerini reseptör düzeyinde bloke eden ilaçlar, tirotoksikoz semptom ve bulgularını kontrol altına almak için yardımcı tedavi ajanı olarak kullanılırlar. Propranolol bu amaçla en sık kullanılanıdır ve ayrıca periferde T4 - T3 dönüşümünü azaltıcı etkisi de vardır. 20-80 mg her 6 veya 8 saatte bir verilir.

Potasyum iyod: iyot tek başına tedavi amacıyla kullanılmamaktadır. İyot verildiğinde hastalarda başlangıçta tiroid hormon düzeyleri düşmekte ama 1-2 hafta içerisinde bu etkiden kaçış olmaktadır. Tiroid hormon salınımını hızlı bir şekilde durdurma özelliği nedeniyle hastaların cerrahiye hazırlanması dışında, tirotoksikoz krizinde, ciddi tirokardiyak hastalık veya acil cerrahi müdahaleler sırasında tiroüre ilaçlara ek olarak kullanılmaktadır. Kullanılan preparatlar lugol solüsyonu (8 mg/damla) ve satüre iyot solüsyonudur (35 mg/damla).

İyotlu radyokontrast ajanlar: Sodyum ipodat kolesistografi için kullanılan bir ajandır ve 1 gram/gün dozlarda serum T4 ve T3 seviyelerinde hızlı düşmeye neden olur (53).

Lityum: Lityumun tiroid üzerine etkileri iyodun etkilerine benzemektedir, iyotta olduğu gibi tiroid bezi lityumun etkilerinden kaçabilir. Tedavi edici etki ile toksik etkinin birbirine çok yakın olması hipertiroidizmi olan hastalarda ilacın kullanımını sınırlamaktadır.

Potasyum perklorat: İyot yakalama mekanizmalarını inhibe etmektedir.

Radyoaktif İyot Tedavisi: I^{131} bu amaçla kullanılmaktadır. Bu tedavi özellikle daha önce tiroid cerrahisi geçirmiş hastalarda tercih edilmelidir çünkü ikinci cerrahi sonrasında vokal kord paralizi ve hipoparatiroidizm gibi komplikasyon oranları artmaktadır. Ayrıca eşlik eden ve cerrahi yapılmasını engelleyecek kalp ya da akciğer hastalığı gibi başka bir hastalığı olan hastalarda da yine tercih edilmelidir.

RAİ tedavisinden sonra hipotiroidizm gelişebilir. Ciddi oftalmopatisi olan Graves hastalarında RAİ tedavisi oftalmopatiyi kötüleştirebilir. Bu nedenle önerilmemektedir. Ancak eğer RAİ verilmesi zorunlu ise bu hastalarda tedaviye glukokortikoid eklenmesi uygun olur.

Cerrahi Tedavi: Cerrahi tedavi endikasyonları arasında, uzun süreli antitiroid tedaviye rağmen cevap alınamayan ya da ilaçlara karşı toksik reaksiyon geliştiren ve RAİ tedavisine uygun olmayan hastalar, çok büyük tiroid büyümesi olanlar, kanser şüphesi olan hastalar yer alır. Graves hastalığında tercih edilen yöntem bilateral subtotal tiroidektomidir. Bu şekilde cerrahiye ait vokal kord paralizi ve hipoparatiroidizm gibi komplikasyonlar daha az görülmektedir.

Oftalmopati ve Dermopati Tedavisi: Oftalmopati tedavisinde en önemli basamak, hastanın bir an önce ötiroid hale getirilmesi ve bu durumda tutulmasıdır. Tirotoksikozun, antitiroid ilaçlar ya da subtotal tiroidektomi ile tedavisi oftalmopati seyrini etkilemez.

Radyoaktif iyot tedavisi, ise orbitopatide kötüleşmeye neden olabilir. Özellikle hafif oftalmopati olgularında semptomatik tedavi hastayı rahatlatacaktır. Yüksek yastıkta yatmak ve tuz kısıtlaması yine ödemli hastalarda yararlıdır.

Ciddi ya da ilerleyen egzoftalmos, kemozis ya da optik sinir etkilenimi gibi ağır oftalmopati tedavisinde glukokortikoidler kullanılmaktadır. Ayrıca uzun etkili bir somatostatin analogu olan oktreotid özellikle yumuşak doku bulgularında yararlı olmaktadır. Optik sinir basısı, retinal etkilenim, ya da korneal ülserasyonlara bağlı görme azalıyorsa ve diğer tedavi yöntemleri başarılı olamamışsa, orbital dekompresyon cerrahisi uygulanabilir.

Dermopatinin doğal seyri tam bilinmemektedir. Topikal steroidler uygulanmalıdır. Başlangıçta her gece kapama tarzında uygulama yapılmak, daha sonra sıklık azaltılarak ayda 2-4'e düşürülmelidir.

2.3.3. Subklinik Hipertiroidizm

TSH düzeyini düşüren tiroit dışı bir hastalığın veya ilacın tespit edilmediği şartlarda düşük TSH düzeyine rağmen serbest tiroid hormonlarının normal sınırlar içinde bulunması halidir.

Etyoloji: Subklinik hipertiroidizmde etyolojik nedenlerin klinik hipertiroidizmden farkı yoktur. Klinik hipertiroidiye neden olabilen hastalıkların erken dönemlerinde subklinik bir dönem olabilir (50).

Otoimmün tiroit hastalığında hastalığın erken dönemlerinde subklinik hipertiroidizm ile karşılaşılabilir. Böyle bir durumda, aylar içinde klinik hipertiroidizm gelişmesi beklenebilir. Nodüler tiroit hastalıklarında ise klinik hipertiroidizmin gelişmesi yıllar alabilir. Subklinik hipertiroidizmde klinik hipertiroidi semptomları daha hafif ve seyrek olarak görülebilir.

Nodüler tiroit hastalığı, Graves veya tiroksin tedavisi alan hastalarda, algılama değişiklikleri, kardiyak kasılma bozuklukları ve egzersiz intoleransı

bildirilmiştir..Subklinik tirotoksikozda atrial fibrilasyon sıklığında artış bildirilmiştir.10 yıl izlenen 60 yaş ve üstü hastalarda bu süre içinde atrial fibrilasyon sıklığı TSH <0.1 olanlarda %32 TSH normal olanlarda %8 olarak bulunmuştur.

Subklinik tirotoksikozda normal TSH düzeyi olanlara göre kemik dansitesi azalması tespit edilmiştir. Postmenapozal kadınlarda osteoporoz ve kırık riskinde artış ile baskılı TSH arasında ilişki bulunmuştur (50).

2.3.3.1. Subklinik hipertiroidizmde tedavi

Yaşlı ve kalp hastalığı bulunan hastalar, subklinik tirotoksikozun etkilerine daha duyarlı olurlar, bu yüzden, replasman tedavisi yapılacak hastaların dikkatle seçilmesi ve kullanılacak dozun titizlikle ayarlanması gerekir (50).

Subklinik hipertiroidizme yaklaşımda, TSH düzeyini gözönüne alarak değerlendirme yapılması tavsiye edilir. TSH <0.1 mU/L ise

- TSH düşüklüğüne, yol açan diğer nedenler ekarte edildikten sonra. 6-8 hafta sonra test tekrarlanmalıdır.
- Ayırıcı tanı yapılmalı ve kesin tanı konulmalıdır.
- Otonom nodül veya multinodüler toksik guatr, radyoaktif iyot veya cerrahi yolla tedavi edilmelidir. İleri yaşta küçük dozlarla kontrol edilebiliyorsa uzun süreli antitiroit ilaç kullanımı uygun olabilir.
- Graves hastalığı başlangıcı veya nüksü ise yaşlı hastalarda tedavi başlanmalıdır.
- Sessiz veya postpartum tiroidit gibi geçici tirotoksikozda semptomatik tedavi yapılarak izlenmelidir.

TSH 0.1-0.5 mU/L ise

- Ayırıcı tanı yapılarak kesin tanı konmalıdır.
- TSH 3-6 aylık aralıklarla tekrarlanarak tedavisiz izlenmelidir
- Yaşlı ve kalp hastalığı olanlarda TSH düşüklüğü devam ediyorsa antitiroid tedavi düşünülmelidir.

2.4. TOKSİK ADENOM

Tirositlerden köken alan hormon sentez ve salgı yeteneği olan adenomlardır, yani benign tiroid tümörleridir. 30-50 yaş arası insidansın pik yaptığı yaşlardır.

Her tümör gibi mikroskopik başlar. Seneler boyunda giderek büyür. Henüz 3-5 mm boyuttayken sintigrafik olarak saptamak olasıdır. Tümör küçükken herhangi klinik semptoma sebep olmazken, büyüdükçe salgıladığı hormon miktarı artarak hipertiroidi kliniğine sebebiyet verebilir.

Hipertiroidi belirtisi olarak TSH en erken baskılanır, subklinik hipertiroidi olur. Sonra FT3 yükselir hafif klinik hipertiroidi, daha sonra FT4'de yükselir ve klinik daha şiddetli bir hipertirodi ortaya çıkar. Sintigrafi tanı koydurucudur. Aşırı aktivite tutan bir nodul (sıcak nodul) saptanır. T3 baskılama sintigrafisi yapıldığında nodulun baskılanmadığı otonom olduğu saptanır.

Tedavi de ilk sırayı radyoaktif iyod tedavisi alır. Ancak gençlerde ve yakın gebelik düşünen kadınlarda cerrahi tedavi ön görülür. Temel tedavi olarak antitiroid ilaç tedavisinin yeri yoktur. Sadece cerrahi endikasyon konan olguları, cerrahiye hazırlama da yararlanır (48).

2.5. TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR

Tiroid bezinde hücre proliferasyonunun, düşük boyutta ancak devamlı uyarılmasının zamanla nodüllenmelere sebep olduğu; uyarıcı etkinin devamıyla da

bu nodüllerden bazılarının otonomize olduğu ve hiperfonksiyone olabildiği gösterilmiştir.

Patogeneizde kronik düşük amplitüdümlü uyarı yanı sıra, olguların yarısından fazlasında değişik mutasyonlar gösterilmiştir.

Genelde olgularda seneler boyu kolloid diffuz veya nodüler bir guatr varlığı ve bu zeminde toksik multinodüler guatr geliştiğinde hastalığı pik yaşı geç ellinci yaşlardan sonradır.

Hastalık çok sinsi gelişir. Uzun yıllar subklinik hipotiroiddir. Daha sonra yine uzun yıllar hafif hipertiroid sürer. Sonra hiperfonksiyone nodüllerin daha büyümesi ve yeni hiperfonksiyone nodüllerin ilavesiyle daha ağırlıklı bir hipertiroidi ortaya çıkar. Buna rağmen yaşlı, genelde kardiyak şikayetleri olan hastalarda hastalık apatik (maskelenmiş) seyredebilir, gözden kaçabilir. Tiroid palpasyonla büyük ve multinodülerdir. Deri sıcak nemlidir. Gözler parlak bakar, ancak egzoftalmi yoktur. Taşikardi olmayabilir.

Uzun yıllar sadece TSH baskılanmıştır. Daha sonraki yıllar FT3, daha sonrada FT4 artar. Doppler ultrasonda internal ve periferik kanlanma gösteren değişik çaplarda izo, hiper hatta hipoeoik nodüller saptanır. Sintigrafi tanı koydurucudur. Büyük bir guatr ve değişik çapta hiperaktif nodüller saptanır.

Tedavi, cerrahiye bir engel yoksa, ötiroid duruma getirdikten sonra operasyondur. Tiroid kitlesi çok büyük olmayan olgularda sadece radyoiod tedavisi de yeterli olabilir (48).

2.6. TİROTOKSİK KRİZ

Tiroid krizi nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. Genellikle Graves hastalığı ile birliktedir ancak toksik multinodüler guatrda da gözlenebilir. Daha önce tedavi edilmemiş ya da yetersiz tedavi edilmiş bir hastada ani gelişen bir tablodur.

Genellikle infeksiyon, travma, cerrahi aciller, ameliyatlar, RAİ tedavisi diabetik ketoasidoz, gebelik toksemisi ya da doğum gibi bir olay krizi tetikler.

Serum tiroid hormonu düzeyleri ile kriz arasında korelasyon yoktur, kriz anındaki hormon seviyeleri sıklıkla komplikasyonsuz tirotoksikozdaki hormon seviyeleri ile aynıdır. Klinik tablo tirotoksik bulguların daha da belirgin hale gelmesi şeklindedir. Ateş mutlaka vardır ve terleme çok fazladır. Sinüs kaynaklı ya da ektopik taşikardi çok belirgindir ve aritmiler, konjestif kalp yetmezliği veya pulmoner ödem görülebilir. Başlangıçta tremor ve huzursuzluk vardır, deliryum veya psikoz olaya eklenebilir. Yine erken dönemde bulantı, kusma ve karın ağrısı vardır. Hastalık ilerledikçe apati, stupor ve koma gelişebilir ve hipotansiyon gözlemlenebilir. Eğer tanı konmazsa öldürücüdür

Tedavide hormon sentezi, hormon salınımı ve periferde hormon dönüşümü engellenmeye çalışılmalıdır. Ayrıca adrenerjik aktivite de durdurulmalıdır. Propiltiourasil 4 saatte bir 300-400 mg dozda ağızdan veya nazogastrik sondadan verilecek tarzda başlanmalıdır. Propiltiourasil'in ilk dozundan 1 saat kadar sonra iyot başlanmalıdır. Bu amaçla Lugol 10 damla/ altı saatte bir veya satüre Ki solüsyonu 5 damla/ 6 saatte bir başlanabilir. Adrenerjik semptomları düzeltmek için kontrendikasyon yoksa propranolol 40-80 mg/6 saatte bir oral başlanmalıdır.

Dehidratasyon ve hipernatremiyi düzeltmek için sıvı tedavisi başlanmalıdır. Hiperpreksi için hafif olgularda parasetamol kullanılabilir ancak ciddi durumlarda ıslak çarşaf, vantilatör veya buz gerekebilir.

2.7. TİROİDİTLER

Değişik etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen, tiroid bezinin inflamatuvar veya inflamatuvar benzeri tipte bozuklukları "tiroidit" olarak adlandırılır. Tiroid fonksiyonlarında çeşitli tipte etkilenmeler görülen tiroiditler dört alt grup altında incelenebilir(51)

1. Otoimmün tiroidit

2. İnfeksiyöz tiroidit

3. Subakut tiroidit

4. Riedel tiroiditi

2.7.1. Otoimmün Tiroidit

Bu tanım, genellikle Hashimoto tiroiditi ile eşanlamli olarak kullanılır. Ancak otoimmün tiroid hastalığı, hipertiroidizmden hipotiroidizme uzanan geniş bir spektrum içinde değerlendirilebilir. Aynı aileler içinde hem Graves, hem Hashimoto hastalığının görülebilmesi, Graves hastalığında hipotiroidi, Hashimoto hastalığında hipertiroidi gelişebilmesi ve her iki grup hastada da tiroglobulin (TG), tiroperoksidaz (TPO) ve tirotropin (TSH) reseptör antikorlarının bulunması, bu durumu desteklemektedir.

İlk kez 1912 yılında Hashimoto'nun adını verdiği Hashimoto tiroiditi, en sık görülen tiroidit formudur. Diyetle iyot ilavesi ile, sıklığı artmaktadır. Kadın/erkek oranı 6-20/1'dir. Özellikle 30-50 yaşları arasında sıktır ancak çocukluk çağı da dahil her yaşta görülebilir.

Graves Hastalığı'nda olduğu gibi Hashimoto tiroiditinde de atrofik formda HLA-DR3 ve guatr ile seyreden formda HLA-DR5 ile ilişki gösterilmiştir.

Hashimoto tiroiditinde, dolaşımda tiroid otoantikorlarının olması ve tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu, patogeneizde immünolojik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir.

Tiroid bezi genellikle diffüz büyümüştür, orta sertlikte, lastik kıvamındadır, sıklıkla nodülerite göstermez, piramidal lob belirgin büyümüş olabilir. Bir tiroid lobunda neoplazm düşündürecek şekilde asimetric büyüme olabilir. Ağrı ve hassasiyet genellikle yoktur.

Ani başlangıç nadir olmakla birlikte birkaç hafta içinde guatr gelişebilir. Genellikle tiroid bezi normalin 2-4 katı büyüklüktedir.

Hastanın metabolik durumu normal iken, tiroid rezervinde azalma kendisini TSH yükselmesi ile gösterir. Erken dönemde serum T3, T4 düzeyleri normal iken inaktif iyodoproteinlerin artmış salınımına bağlı olarak, tiroid bezinin radyoaktif iyot alımı (RAIU) artmış bulunabilir. Hastaların %95'inde TPO, %80'inde TG antikorları pozitifdir. Klinikte tiroid yetmezliği ilerledikçe TSH yükselmesini takiben önce serum T4, sonra serum T3 düzeylerinde azalma olur ve bezin RAIU azalır.

Hashimoto tiroiditi olan birçok hastada, hastalık asemptomatik ve guatr küçük olduğundan tedaviye gerek yoktur. Klinik durum değişmeksizin hastalık uzun yıllar stabil kalabilir. Hipotiroidi gelişme riski yönünden düzenli aralıklarla takip yeterlidir. Kadınlarda 75-125 mg/gün, erkeklerde 75-200 mg/gün dozunda L-tiroksin verilmesi gerekir. İlaç dozu tedrici olarak artırılmalıdır. Tedavi ömür boyudur ancak başlangıçta hipotiroid olan hastaların bir kısmında yıllar içinde spontan düzelme görülebilir ve hormon replasman ihtiyacı ortadan kalkar. Tiroid hormon tedavisi altında büyüyen guatr ve bazı semptomlarının oluştuğu durumlarda cerrahi tedavi gerekebilir (51).

2.7.2. Enfeksiyöz Tiroidit

Tiroid bezinin virüsler dışındaki organizmalarla akut veya kronik enfeksiyonlarının tümüne enfeksiyöz tiroidit adı verilir.

Klinikte tiroid bölgesinde ağrı, sıcaklık ve hassasiyet vardır. Yutkunma ağrılıdır, hasta boynunu ekstansiyona getirmede zorlanır. Boyunda lenfadenopati, tiroid bezi üzerinde fluktuasyon, ateş yüksekliği saptanabilir. Hastalık genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben sonbahar ve kış aylarında görülür. Genellikle hipo-hipertiroidi semptom ve bulguları gözlenmez.

Laboratuvarında, lökositoz, formülde sola kayma, sedimentasyon hızı yüksekliği vardır. Subakut tiroiditle ayırımında en önemli nokta, akut enfeksiyöz tiroiditte RAIU normalken, subakut tiroiditte RAIU'nin çok düşük olmasıdır.

Tedavide antibiyotikler kullanılır. Bazı abselerde cerrahi eksplorasyon ve drenaj gerekebilir (51).

2.7.3. Subakut Tiroidit (Dequervain Tiroiditi)

Granülomatöz tiroidit olarak da adlandırılan subakut tiroidit, spontan gelişen, tekrarlama eğilimi olan, haftalar aylar arasında sürebilen bir tiroid glandı inflamasyonudur.

Genellikle üst solunum yolu infeksiyonları ve soğuk algınlığı sonrası ortaya çıktığından etiyolojisinde viral ajanlar suçlanmaktadır.

Subakut tiroiditte, tiroid glandı genellikle bilateral ve diffüz büyümüştür. Patolojik olarak en belirgin özelliği, dejenere tiroid follikülleri etrafında kümelenmiş dev hücrelerden oluşan granülomlardır.

Klinikte, hastanın tiroid bölgesinde ciddi ağrı ve hassasiyeti vardır, yutma güçlüğü mevcuttur. Ağrı tiroidin bir ucundan başlayarak hızla tüm glandı kapsar, çeneye ve kulaklara vurabilir. Halsizlik, yorgunluk, myalji ve artralji tipiktir. Değişken bir ateş mevcuttur.

Tiroid glandı, palpasyonda normalin 2-3 katı kadar büyümüştür, yumuşak ve dolgundur. İnflamasyonun erken dönemindeki fazla tiroid hormonu salımına bağlı olarak, hastaların yaklaşık yarısında, ilk haftalarda tirotoksikoz semptomları vardır.

Laboratuvarda sedimentasyonun yükselmesi (özellikle 100 mm/saat üzeri) tanı için en önemli ipucudur. Artmış serum T4, T3, TG düzeyleri, azalmış tiroidal RAIU ve tiroid oto antikorlarının negatif veya düşük titrede olması, tanı için en tipik kombinasyondur.

Subakut tiroidit, bazı hastalarda tedavi gerektirmez ancak birçok hastada semptomların düzeltilmesi için analjezik tedavi gereklidir. Bu amaçla nonsteroidal anti-inflamatuvar ajanlar veya aspirin kullanılır. Ciddi semptomların varlığında prednizon tedavisi uygulanmalıdır.

Tirotoksik semptomlar 6 saatte bir 10-40 mg dozunda propranolol ile tedavi edilir. Akut inflamasyon sonrası hipotiroidi fazında, geçici olarak tiroid hormon replasman tedavisi (L-tiroksin 50-100 mg/gün) gerekebilir (51).

2.7.4. Riedel Tiroiditi

Riedel tiroiditi, en nadir görülen tiroidit formudur. Kadın/erkek oranı 2/1'dir ve genellikle orta ve ileri yaşta kadınlarda görülür. Tiroid glandı normal veya genellikle asimetrik büyümüş ve ileri derecede serttir. Patolojik olarak fibrozis gösterir. Fibrozis sonucu tiroid, çevre dokulara, kaslara ve trakeaya yapışıklık gösterir.

Hastalık yıllarca stabil kalabileceği gibi ilerleyerek hipotiroidi ve hipoparatiroidiye yol açabilir. Bası sonucu dispne, disfaji, ses kısıklığı, stridor ortaya çıkabilir. Tiroid fonksiyonları genellikle normaldir, olguların üçte birinde hipotiroidi görülür, RAIU normal veya azalmıştır. Riedel tiroiditinin spesifik bir tedavisi yoktur, bazı semptomlarının giderilmesi için cerrahi gerekebilir (51).

2.8. GLİKOZİLE HEMOGLOBİN

Karbonhidrat molekülleri protein moleküllerine enzimatik ve nonenzimatik reaksiyonlarla bağlanırlar. Nonenzimatik olarak proteinlerin N-terminal amino ve lizin amino asitlerinin epsilon amino gruplarına glukoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, riboz, sialik asitler ve bazı heksozların fosforillenmiş şekilleri, serbest karbonil grupları ile bağlanırlar. Genel olarak in vivo olduğu gibi in vitro da gerçekleşen bu olay glukozun bağlanması halinde nonenzimatik glikozillenme olarak adlandırılır. Nonenzimatik glikozillenme ile in vitro ve in vivo değişime uğradığı ilk olarak gösterilen protein, hemoglobindir (52).

Glikozile Hemoglobin: Glukohemoglobin, glukoz ile hemoglobin molekülünün her iki beta zincirlerinin N-terminal aminoasitlerinin birleşmesiyle ortaya çıkan bir ketoamin reaksiyonudur.

Glukohemoglobinin majör formu, Hemoglobin A1c'dir ve normalde total hemoglobinin %4-6'sını oluşturur. Glukozile hemoglobinlerin yan ömrü, dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi ile yakından ilgilidir. Bundan dolayı glukohemoglobin, önceki 8-12 haftadaki kan glukoz durumunu yansıtır.

Eritrositler glukozu serbest geçirgen olduğundan HbA1c oluşma hızı da bu yzden eritrositlerin dolaşımda bulunduğu srece ortamda var olan glukoz konsantrasyonuna ve maruz kalma sresine bağlıdır. HbA1c son haftalardaki glukoz dzeylei ile daha yakından ilişkilidir. Son aydaki glukoz dzeylei HbA1c'nin %50'sini oluştururken 60-120. gznler %25, 30-60.gznler diğer %25'ini oluşturur. Kan glukozunda hızlı değişim olduğundan HbA1c ilk 2 ayda hızla değişir. 3. ayda ise daha kademeli bir değişim gsterir

HbA1c dzeyleini etkileyen faktrler: Hemolitik anemiler, ciddi kan kaybı geiren hastalarda genç eritrositlerin artmasına bağlı olarak HbA1c yanlış olarak dűřk, demir eksikliği anemisinde yaşlı eritrositlerin artmasına bağlı olarak yksek HbA1c bulunur (52).

Renal yetmezlikli diyabetiklerde renin hemoglobine bağlanmasıyla oluşan karbamillenmiş hemoglobin ya da fazla miktarda aspirin kullanan hastalarda oluşan asetilenmiş hemoglobin, HbA1c 'ye benzer bir izoelektrik noktaya sahiptir. Bu nedenle yke dayalı olm yapan (katyon exchange kromatografisi, elektroforez ve izoelektrik fokuslama gibi) metodları daha yksek oranda interfere eder. Bunun yanında immunoassay ve boranate affinite kromatografisinin karbamillenmiş hemoglobinden etkilenmediği gsterilmiştir.

Vitamin C ve E'nin hemoglobin glikozillenmesini engelleyerek yanlış dűřk sonuçlara neden olabilir. Orak hcre hastalığı, Hb F yksekliği ve Beta talaseminin de dahil olduğu pek çok hemoglobinopatide HbA1c olm metodları farklı oranlarda interfere olur. Hastanın kliniği ile uyumsuz sonuç bulunduğunda HbA1c sonucunu etkilediği bilinen hemolitik anemi, üremi, demir eksikliği anemisi, hemoglinopati ve benzeri hastalıklar sorgulanmalıdır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniklerine başvuran diyabetik olmayan ve ilk kez tanı alan 43 hipertiroidi ve 20 hipotiroidi hastasıyla 29 ötiroidili kontrol grubuyla yapıldı. Olguların 62'si kadın ve 30'u erkekti.

Hastalar kronik hastalık açısından soy geçmişleri ve anamnezleri alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Diayebets mellitus, anemi, akut ya da kronik böbrek hastalığı, astım bronşiale, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, obezite, bilinen tiroid hastalığı ve bu nedenle ilaç kullanımı, hipertansiyon ve sigara içimi olan vakalar çalışmaya alınmadı.

Kan basıncı düzeyi 140/90 üstü olanlar hipertansif ve beden kitle indeksi 30 ve üstü olanlar obez olarak kabul edildi ve çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya katılan tüm olguların açlık kan şekeri, üre, kreatinin, hemoglobin, HbA1C,TSH,FT3 FT4,albümin değerlerine bakıldı. HbA1C boranate affinite kromotografisi ile ölçüldü.

İstatiksel analiz: Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans analizi ile ortanca değerler yönünden farkın anlamlılığı ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Cinsiyet grupları arasında HbA1c ve AKŞ ortancaları yönünden anlamlı farkın olup olmadığı ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile değerlendirildi. HbA1c ve AKŞ üzerinde tanı gruplarının yanında istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olan faktörler ile çoklu değişkenli analizlerde anlamlı etkiye sahip olabileceği düşünölen faktörlere göre düzeltme yapıldığında hipertiroid grubuna göre ötiroid ve hipotiroid gruplarının HbA1c ve AKŞ düzeylerindeki anlamlı azalmanın devam edip etmediği Çoklu Doğrusal Regresyon analizi ile araştırıldı. Her bir risk faktörüne ait regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve önemlilik düzeyleri hesaplandı. HbA1c ve AKŞ düzeyleri normal dağılmadığı için regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm değerleri kullanıldı.

$p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 43 hipertiroidili, 20 hipotiroidili ve 29'da kontrol grubu olmak üzere toplam 92 kişi dahil edildi. Hipertiroidili hastaların 20'si (%46,5) erkek ve 23'ü (%53,5) kadındı. Hipertiroidili hastaların yaş ortalaması $57,8 \pm 20,0$ idi.

Hipotiroidili hastaların 3'ü (%15,0) erkek ve 17'si (%85,0) kadındı. Hipotiroidili hastaların yaş ortalaması ise $55,4 \pm 17,2$ idi.

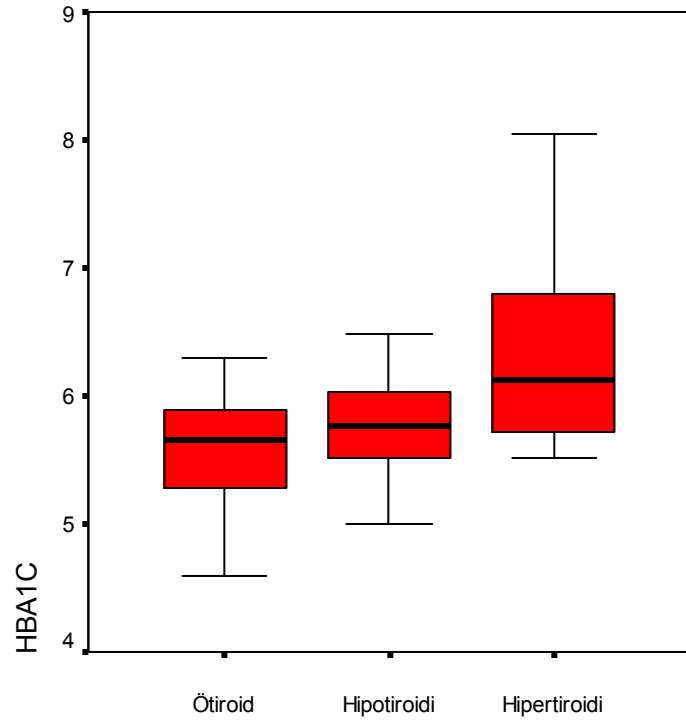
Ötiroidili olguların ise 7'si (%24,1) erkek ve 22'si (%75,9) kadın idi. Ötiroidili olguların yaş ortalaması ise $50,6 \pm 17,5$ idi. Toplamda ise çalışmaya katılanların 30'u erkek ve 62'si kadındı (Tablo 2).

Hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroidi olguların yaş ortalamaları ($p=0,271$) ve cinsiyet dağılımları ($p=0,023$) açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 2. Demografik Veriler

Değişkenler	Ötiroid (n=29)	Hipotiroidi (n=20)	Hipertiroidi (n=43)	p
Yaş	$50,6 \pm 17,5$	$55,4 \pm 17,2$	$57,8 \pm 20,0$	0,271
Cinsiyet				0,023
Erkek	7 (%24,1)	3 (%15,0)	20 (%46,5)	
Kadın	22 (%75,9)	17 (%85,0)	23 (%53,5)	

HbA1c açısından gruplara baktığımız zaman hipertiroidi grubunda HbA1c 6,1 (5,5-8,8) hipotiroidi grubunda 5,8 (5,0-6,5) ve ötiroidi grubunda 5,6 (4,6-6,3) idi. Hipertiroidi grubunda HbA1c seviyesi hipotiroidi ve ötiroidi gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$) (Şekil1) (Tablo3).



Şekil 1. Gruplara Göre HbA1c Düzeyleri

TSH,FT3,FT4 değerleri bakımından hipertiroidi grubunda TSH 0,1 (0,01-0,34),FT3 2,6 (1-29,7),FT4 1,3 (0,6-4,08)'tü. Hipotiroidi ve ötiroidi grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Hipotiroidi grubunda TSH 9,6 (4,97-100) FT3 2,4 (1-2,8) FT4 0,8 (0,2-1,3)'di ve kontrol grubu ile arasında istatistiki olarak anlamlı derecede farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Kontrol grubunda ise TSH 0,8 (0,2-1,3) FT3 3,1 (2-3,9) FT4 0,9 (0,7-1,2)'du (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara Göre HbA1c, TSH, FT3, FT4 Ölçüm Düzeyleri

Değişkenler	Ötiroid (n=29)	Hipotiroidi (n=20)	Hipertiroidi (n=43)	p
HbA1c	5,6 (4,6-6,3)	5,8 (5,0-6,5)	6,1 (5,5-8,8)	<0,001
TSH	0,8 (0,2-1,3)	9,6 (4,97-100)	0,1 (0,01-0,34)	<0,001
FT3	3,1 (2-3,9)	2,4 (1-2,8)	2,6 (1-29,7)	<0,001
FT4	0,9 (0,7-1,2)	0,8 (0,2-1,3)	1,3 (0,6-4,08)	<0,001

Açlık kan şekeri açısından gruplara baktığımız zaman hipertiroidi grubunda açlık kan şekeri seviyeleri hipotiroidi ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.018).

Albümin seviyeleri açısından her 3 grup arasında da istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,363) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplara Göre Açlık Kan Şekeri ve Albümin Ölçüm Düzeyleri

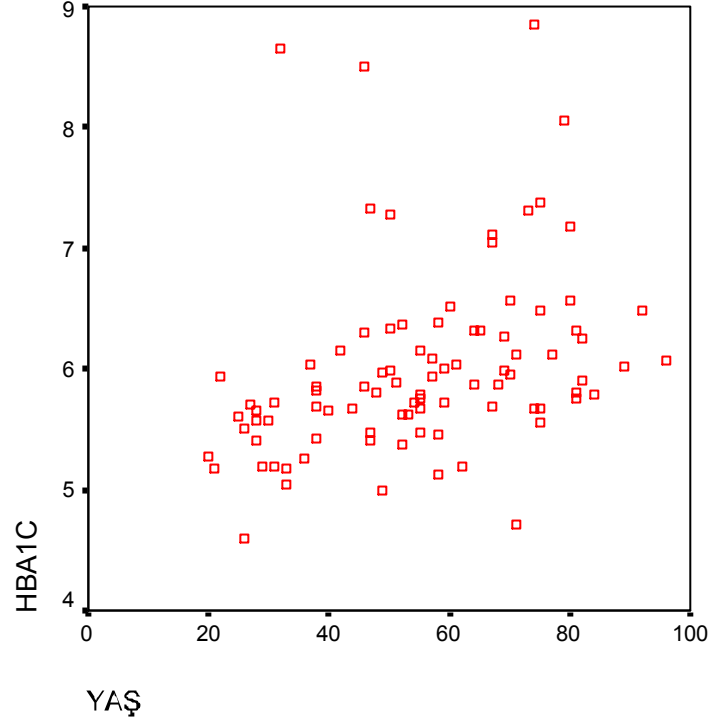
Değişkenler	Ötiroid (n=29)	Hipotiroidi (n=20)	Hipertiroidi (n=43)	p
Açlık Kan Şekeri	82	82	95	0,018
Albümin	42	43,5	42	0,363

HbA1c ve açlık kan şekerinin birbirleri ve yaş arasındaki ilişkiye baktığımız zaman artan yaş ve açlık kan şekeriyle beraber HbA1c seviyeleri de istatistiki olarak anlamlı derecede artış göstermiştir (Tablo 5).

Tablo 5. HbA1c ve Açlık Kan Şekerinin Hem Birbiri ile Hem de Yaş Arasındaki İlişki Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	HbA1c		Açlık Kan Şekeri	
	R	P	r	p
HbA1c	-	-	0,387	<0,001
Açlık Kan Şekeri	0,387	<0,001	-	-
Yaş	0,468	<0,001	0,178	0,089

HbA1c ile yaş arasında saçılım grafiği çizildiğinde de artan yaşla beraber HbA1c seviyelerinin de arttığı bulunmuştur (Şekil 2).



Şekil 2. Yaş ile HbA1c Arasındaki Saçılım Grafiği

Yaş, cinsiyet, albümin düzeylerine göre düzeltme yapıldığında HbA1c düzeyindeki değişime tanı gruplarının etkisi ise tablo 7’de gösterilmiştir.

Cinsiyete göre HbA1c düzeylerinde ise istatiski olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Cinsiyete Göre HbA1c Düzeyleri

	Erkek (n=30)	Kadın (n=62)	p
HbA1c	5,9 (5,1-8,6)	5,8 (4,6-8,8)	0,096

Tablo 7. Yaş, Cinsiyet, Albümin Düzeylerine Göre Düzeltme Yapıldığında HbA1c Düzeyindeki Değişime Tanı Gruplarının Etkisi

Bağımsız Değişkenler	Regresyon Katsayısı (B)	P değeri	%95 Güven Aralığı (B)	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Hipotiroidi	-0,094	<0,001	-0,151	-0,037
Ötiroid	-0,126	<0,001	-0,179	-0,074
Yaş	0,002	0,005	0,001	0,003
Kadın Faktör	-0,011	0,666	-0,059	0,038
Albümin	-0,0005	0,782	-0,004	0,003

5. TARTIŞMA

Tiroid hormonları normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi, enerji ve ısı üretimi başta olmak üzere çok çeşitli homeostatik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynarlar (4,6,9).

Tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak hastalıkları görülen tiroid glandı vücutta birçok organ ve sistemi etkileyebilmektedir (6).

Çalışmamızda hedeflediğimiz tiroid hormon seviyeleri ile kan glukozu arasındaki ilişkiye yönelik olarak tüm dünyada çeşitli ölçeklerde yapılmış sonuç ve rakamsal olarak birbirinden farklı pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda hem tiroid hormon seviyeleri ile kan glukoz seviyesi arasındaki ilişki ortaya konmaya çalışılmış hem de muhtemel mekanizmalar açıklanmaya çalışılmıştır.

Hipertiroidide glukoz intoleransı sıkça karşılaşılan bir durumdur (15,35,37,38,39,45).

Hipertiroidide gliserol, laktat, amino asitlerden glukoneogenez artmıştır. Glukoneogenezin yanı sıra glukojenoliz de artmıştır (8,13).

Hipertiroidide insülin sekresyonu bozulmuş olup periferik insülin sensitivitesi azalmıştır (35,37).

Tiroid hormonları oksijen tüketimini ve ısı üretimini arttırmaktadırlar (4,6,8,9).

Diyabeti olan ve subklinik hipotiroidisi olan hastalar artmış semptomatik hipoglisemi riskine sahiptirler (34).

Karbonhidrat metabolizma bozuklukları hipertiroidide sıklıkla belirtilmiştir ve bu durumun sebebi olarak hepatik glukoz üretiminde artış, değişmiş olan insülin

metabolizmasına, beta adrenerjik stimulusa artmış cevaba artmış serbest yağ asidi miktarı gösterilmiştir (39).

Bozulmuş glukoz toleransı olan gravesli hastalarda insülin rezistansını telafi etmek için insülin sekresyonu artmış olarak bulunmuştur (43).

Hipertiroidisi olan hastalarda hepatik insülin rezistansı bulunmaktadır. Ayrıca hipertiroidide kaslarda insülinin stimüle ettiği glukoz uptake' i de bozulmuştur (42).

Tayland'da 38 hipertiroidizmi olan ve 26 sağlıklı gönüllüyle yapılan araştırmaya göre hipertiroidisi olan hastalarda glukoz intoleransı %39.4 olarak tespit edilmiştir.(bozulmuş glukoz toleransı %31.5 ve diyabet ise %7.9'dur).Yine bu çalışmaya göre glukoz intoleransı hipertiroidizmde yaygındır ve hipertiroidisi olan hastalardaki anormol glukoz intoleransına hem bozulmuş insülin sekresyonu hem de azalmış periferik insülin sensitivitesi katkı sağlamaktadır (35).

Hipertiroidizmi olan hastalarda glukoz durumunu belirlemek için yapılan başka bir çalışmada ise glukoz intoleransı tirotoksik hastaların %72.3'ünde tespit edilmiştir. Graves'i olan hastaların %11 inde diyabet tespit edilmiştir.

Toksik multinodüler guatrı olan hastalarda ise diyabet %5 'ti, buna karşılık bozulmuş glukoz toleransı gravesi olan hastalarda %54 iken toksik multinodüler guatrı olan hastalarda ise %85 olarak tespit edilmiştir. Graves'i olan hastalarda plazma glukoz seviyesi ile FT4 arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktaydı. Yine bu çalışmaya göre glukoz intoleransı tirotoksikozu olan hastalarda sıklıkla bulunmaktadır (38).

1856 diffüz toksik guatrı olan hastayı kapsayan ve glukoz toleransını inceleyen başka bir araştırmada ise hastaların %8.6 sinde diyabet tespit edilmiş olup bu genel popülasyonla kıyaslandığında yüksek bir değerdir. Bu çalışmada hastaların %55'inde de glukoz tolerans bozukluğu tespit edilmiştir (45).

13 hipertiroid ve 16 sağlıklı kontrol bireyleriyle yapılan çalışmaya göre ise tiroid hiperfonksiyonu hastaların %2-57'sinde bozulmuş glukoz toleransı bulunabilmektedir (37).

9 subakut tiroidit hastasının tedavi öncesi ve sonrası dönemde karbonhidrat metabolizması açısından inceleyen bir araştırmaya göre; glukoz intoleransı sıklıkla hipertiroidizmle ilişkilidir. Bu çalışmada hipertiroidisi olan hastaların %57 sinde diyabetik glukoz toleransı tesbit edilmiş ve %30 hastada ötiroidizm sağlandıktan sonrada glukoz intoleransı devam etmiştir. Hastaların çoğunda glukoz intoleransı geçici karakterde tespit edilmiştir ama; diyabet açısından aile öyküsü olan 2 kişide ise ötiroidizm sağlandıktan 6 ay sonrasında da diyabet devam etmekteydi. Muhtemelen bu iki hastada latent diyabet subakut tiroiditin başlangıcına kadar gizli kalmıştı. Yine bu çalışmaya göre glukoz intoleransı ile hipertiroidizmin ciddiyeti arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Subakut tiroiditi olan hastalarda insülin sekresyonu relatif olarak düşüktü (11).

Hipertiroidizm ve glukoz metabolizmasını inceleyen ve farklı sonuçlara varan başka bir araştırma; 10 yılı aşkın sürede L-tiroksinle TSH süpresyon tedavisi alan 25 diferansiye tiroid karsinomlu hastayla yapılmış olup çalışmanın sonuçları diferansiye tiroid karsinomu ve uzun süreli subklinik hipertiroidisi olan hastalarda genel olarak glukoz ve lipid metabolizmasının etkilenmediğini ortaya koymuştur. Bu hastalarda ötiroidizmin sağlanması da genel olarak glukoz ve lipid metabolizmasını etkilememiştir. Aşık hipertiroidizmde bozulmuş glukoz toleransı ve artmış insülin rezistansı uzun zamandan beri bilinen sık görülen komplikasyonlardır. Bu durumun nedeni tam belli olmamakla beraber öngörülen sebepler pankreastan insülin sekresyonunda azalma, glukozca glukagon süpresyonun azalması ve artmış adrenerjik aktivitedir (14).

Mooy ve arkadaşları Hollanda popülasyonunda subklinik hipertiroidide bozulmuş glukoz toleransını %10.3 olarak bulmuşlardır (14).

Harris ve arkadaşları ise Amerika Birleşik Devletlerinde subklinik hipertiroidide bozulmuş glukoz toleransını %15.6 olarak bulmuşlardır (14).

Çeşitli çalışmalardaki subklinik hipertiroidizmde glukoz metabolizmasına yönelik farklı sonuçların sebebi subklinik hipertiroidizmin süresi olabilir (14).

Hipertiroidizm sıklıkla bozulmuş glukoz intoleransı ve insülin yüksekliği ile beraberdir.. Bazı çalışmalar hipertiroidide insülin sensitivitesinde azalma olduğunu göstermiştir. Hipertiroidideki insülin rezistansı glukagon hipersekresyonu, glukagon reseptör sayısında artış ve kasta azalmış glukoz uptake'i ile açıklanmıştır (15).

Hipertiroidide artmış enerji ihtiyacını karşılayabilmek için doku glukoz kullanımı artmıştır.

Tirotoksikozda intestinal absorpsiyonu ve insülin degradasyonun artması ile diyabeti olan hastaların insülin ihtiyacı artabilir (4,6).

Hipertiroidide bazal monosit yüzey GLUT1, GLUT3, GLUT4 taşıyıcıları artmıştır. İnsülin özellikle GLUT3 ve GLUT4 translokasyonu üstünde etkilidir. GLUT3 ve GLUT4 hipertiroidide hücre yüzeyinde artmaktadır. Bu bulgular periferik dokularda glukoz kullanımındaki artışı açıklamaya sağlayan mekanizmalara katkı sağlamaktadır (41).

Bizim çalışmamızda da açlık kan şekeri açısından gruplara baktığımız zaman hipertiroidi grubunda açlık kan şekeri seviyeleri hipotiroidi ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.018$).

Çalışmamızda araştırdığımız tiroid hormon seviyesi ve HbA1c arasındaki ilişkinin bir ayağını oluşturan HbA1c normal insanlarda total hemoglobinin %3.4 ile %5.8'ini oluşturmaktadır. Hemoglobinin glikozilasyonu eritrositlerin yaklaşık olarak 120 günlük hayatları boyunca gerçekleşen yavaş non-enzimatik reaksiyondur (25).

HbA1c günümüzde hem diyabetik hem de diyabeti olmayan popülasyonda sıkça üzerinde durulan ve araştırmalar yapılan bir moleküldür ve her iki popülasyonda çeşitli komplikasyonlara yönelik olarak bir risk faktörü olarak kullanılabilir.

HbA1c diyabeti olanlarda uzun süreli glisemik tabloyu değerlendirmede en önemli markerdir (47).

HbA1c hemoglobin molekülünde valin ve lizin rezidülerinin yavaş irreverzibl non-enzimatik glikozilasyonu ile oluşmaktadır. HbA1c ortalama bir 2-3 aylık glisemi periyodunu yansıtmaktadır (18,22).

Diyabetik popülasyonda HbA1c de %1'lik bir artış yaş, kan basıncı, sigara içim alışkanlığı, serum kolesterolu, beden kitle indeksinden bağımsız olarak mortalitede %28'lik risk artışıyla beraberdir. Diyabeti olanlarda sıkı kan şekeri kontrolüyle HbA1c ya da kan şekerinin azaltılması mikrovasküler komplikasyon riskini de azaltmaktadır. Diyabeti olmayan popülasyonda HbA1c konsantrasyonu koroner hastalık ve karotis intimal kalınlığı ile ilişkili olarak bulunmuştur (40).

253 diyabeti olmayan ve akut miyokard infarktüsü geçirmiş olup hastalardan 46'sinin bir yıl içerisinde öldüğü bir çalışmaya göre artmış HbA1c diyabetik olmayan kişilerde miyokart infarktüsü sonrası kısa dönem mortalitesi için bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler mortalite glukoz intoleransı olan hastalarda da artmıştır. Akut myokart infarktüsü sonrası hiperglisemi yaygındır, bu muhtemelen daha önce tanı almamış diyabet ya da stresin indüklediği katekolamin salınımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Akut myokart infarktüsü süresince yüksek kan şekeri düzeyleri artmış mortaliteyle ilişkilidir. Kan şekeri yüksekliği stresin indüklediği katekolamin salınımına bağlı yükselebilmektedir, bu nedenle büyük infarktlar daha fazla katekolamin salınımına ve buda kan şekerini daha fazla yükseltebilmektedir (16).

Acil ya da elektif vasküler cerrahi işlemler yapılan 165 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada diyabetik olmayan hastaların %58'inde, diyabeti olan hastalarinsa %51'inde suboptimal HbA1c değerleri tespit edilmişti. Diyabeti olmayan bu suboptimal HbA1c (%6-7) seviyeleri olan hastalarda 30 günlük morbidite HbA1c seviyesi %6 ve altında ($p<0.001$) olanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Benzer şekilde diyabeti olan HbA1c(%7>) seviyelerine sahip hastalarda 30 günlük morbidite HbA1c seviyeleri %7 ve altında ($p=0.018$) olanlara göre anlamlı derecede yüksekti.

Tip1 ve Tip 2 diyabeti olan hastalarda yüksek HbA1c seviyeleri artmış mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile birliktedir. Son zamanlardaki çalışmalar göstermiştir ki; diyabeti olsun ya da olmasın yüksek HbA1c seviyesi olan

hastalarda kardiyak cerrahi ve perkutanöz koroner girişim sonrası olumsuz sonuç görülme oranı yüksektir.

HbA1c diyabet durumundan bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar ve ateroskleroz gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür.

Khaw ve arkadaşları HbA1c’de %1’lik bir artışın mortalite veya kardiyovasküler olayda %20- 30 artışa sebep olduğunu belirtmişlerdir (18).

İn vitro olarak eritrositlerle yapılan ve lipid peroksit ve antioksidanların hemoglobinin glikozilasyonu üzerine olan etkilerini değerlendiren bir çalışmaya göre; glikozilasyon ve peroksidasyon pekçok patofizyolojik prosesin komplikasyonlarında anahtar rol oynadığı bilinen iki önemli prosesdir. Eritrositlerdeki glikozile hemoglobin seviyeleri eritrositlerin sadece glukozla inkübe edilmelerine kıyasla malondialdehidin varlığında inkübe edilmelerinde daha yüksek bulunmuştur. Lipid peroksitler hemoglobinin glikozilasyonunda önemli rol oynarlar ve antioksidanlar parsiyel olarak lipid peroksit seviyelerini azaltmak suretiyle glikozile hemoglobin formasyonunu inhibe ederler. Glikozilasyon glukozun; proteinlerin uygun amino asid rezidüleri (sıklıkla lizin) non-enzimatik reaksiyonudur. Hipertiroidizm ve kronik renal yetmezliği olan hastalarda glikozile hemoglobin ile malondialdehid arasında paralel bir yükseklik vardır. İn vitro çalışmalar vitamin E ve C’nin protein glikozilasyon prosesini inhibe edebileceğini göstermiştir; ama buna karşılık iv vivo çalışmalar bu hipotezle diskordans göstermektedir.

Vitamin C protein glikozilasyonun potent bir inhibitörüdür. Vitamin C’nin bu etkisinin mekanizması tam bilinmemekle beraber muhtemelen vitamin C, glukoz ile proteinlerin serbest amino asit grupları için yarışmaya girmektedir.

Ceriello ve arkadaşları vitamin E alımı ile glikozile hemoglobin seviyeleri arasında ters ilişki olduğunu göstermişlerdir. Literatürde benzer şekilde vitamin C alımı ile glikozile hemoglobin seviyelerine ilişkin çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Hemoglobinin glikozilasyonu bir lipid peroksid olan malondialdehidçe modülasyonunda altta yatan sebebi açıklamaya yönelik henüz bir konsensus bulunmamaktadır. Öngörülen mekanizma malondialdehidin aldehid gruplarının şeker

ve hemoglobin parçaları arasında köprü görevi gördüğüdür. Patolojik konsantrasyonlardaki malondialdehit lizin ile etkileşime girmekte ve β -LAA oluşmaktadır. Malondialdehit ve lizinin etkileşimi ortaya çıkan β -LAA (β lizil amino akrolin) glukoz molekülünün aldehid grubuyla etkileşime girme potansiyeline sahiptir ve böylelikle lizin ile şeker molekülleri arasında köprüleşme olmaktadır (17).

Diyabeti olmayan 30 hipertansif ve 25 normotansif hastayla yapılan ve bu hastalarda lipid peroksit ile glikozile hemoglobin arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya göre ise; Malondialdehid hemoglobin glikozilasyonunu arttırabilmektedir. Lipid peroksidasyonu proteinleri, karbonhidratları ve nükleik asitleri hasarlayabilmektedir ve plazma membranları lipid peroksitlerin kritik hedefleridir.

Mevcut çalışma göstermiştir ki HbA1c düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığı zaman hipertansif grupta belirgin bir şekilde artmıştı. Pek çok protein non-enzimatik glikozilasyona uğramakla beraber hemoglobin bunlardan en çok çalışandır. Bu nedenle çalışmamıza hipertansiyon öyküsü olan ve muayenemizde hipertansiyonu olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

HbA1c ve lipid peroksitler birbirleriyle anlamlı derecede ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca lipid peroksitler HbA1c ile hipertiroidi, kronik renal yetmezlik ve astımı olan kişilerde çok yakın olarak ilişkili bulunmuştur. Malondialdehid ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Malondialdehitin hangi mekanizma ile glikozile hemoglobin formasyonunu arttırdığı tam olarak izah edilmemiş olsa da öngörülen; malondialdehitin aldehid grubu şeker ve hemoglobin parçacıkları arasında bir köprü görevi görmektedir. Patolojik konsantrasyonlardaki malondialdehit lizin ile etkileşime girmekte ve β -LAA oluşmaktadır. Malondialdehit ve lizinin etkileşimi ortaya çıkan β -LAA glukoz molekülünün aldehid grubuyla etkileşime girme potansiyeline sahiptir ve böylelikle lizin ile şeker molekülleri arasında köprüleşme olmaktadır (21).

18 astımı olan hasta ve 16 kişilik kontrol grubuyla yapılan bir araştırmaya göre astımı hastalarında proteinlerin glikozilasyonu artmıştır. Astım hastalarında

lipid peroksit ve glikozile hemoglobin seviyeleri artmıştır. Bu nedenle çalışmamıza astımı olan olgular dahil edilmemiştir.

Yüksek konsantrasyonlarda glikozile hemoglobin seviyeleri nefrotik sendrom, kronik renal yetmezlik ve miyokard infarktüsü olan ve kan glukoz seviyeleri normal olan hastalarda da tespit edilmiştir. Benzer yüksek fruktozamin konsantrasyonları diyabeti olmayan kronik renal yetmezlikli ve romatoid artritli hastalarda da tespit edilmiştir bu nedenle glukolizasyon reaksiyonunda glukoz konsantrasyonlarının yegane faktör olup olmadığı açık değildir veya şu söylenebilir ki diyabeti olmayanlarda glukoz konsantrasyonlarından bağımsız faktörler glikozilasyonu arttırmaktadır (23).

Genel olarak çeşitli doku hasar forlarının patolojisinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Malondialdehitin aldehid grubu şeker ve hemoglobin parçacıkları arasında bir köprü görevi görmektedir.

İn vitro olarak glukozun varlığında ortama H₂O₂ eklenmesinin etkilerinin araştırıldığı çalışmanın sonucuna göre HbA_{1c} seviyeleri eritrositlerin glukoz (50mmol/l) ve H₂O₂ ile birlikte inkübe edilmesi ile sadece glukoz ile inkübe edilmesine göre istatiki olarak daha yüksekti. Ayrıca malondialdehid seviyeleri de eritrositlerin glukoz(50mmol/l) ve H₂O₂ ile birlikte inkübe edilmeleri ile sadece glukoz ile inkübe edilmesine göre daha yüksekti. Malondialdehid seviyeleri hücreler 50 mmol/l glukoz ile inkübe edilmeleri ile yalnızca 5 mmol/l glukoz ile inkübe edilmelerine göre anlamlı derecede daha yüksekti. Bu tespit şunu göstermedir ki; artmış glukoz konsantrasyonları insanlarda membran lipidlerinin peroksidasyonuna sebebiyet verebilmektedir. Her ne kadar in vitro çalışmalar askorbik asit ve redükte glutatyonun glukolizasyon reaksiyonunda önemli rol oynadığını gösterse de astımı olan hastalarda HbA_{1c} ile bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmemiştir (23).

Kronik renal yetmezliği olan glikozile hemoglobin ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaya göre; artmış glukolize hemoglobin seviyeleri diyabetik olmayan durumlarda da görülebilir. Kronik renal yetmezliği olan hastalarda hemoglobinin glikozilasyonu artmıştır (24,32).

Renal yetmezlikle ilişkili kronik komplikasyonların patogeneğinde proteinlerin non-enzimatik glikozilasyon prosesinin önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Non-enzimatik glikozilasyon, proteinlerin amino grupları ile şekerler arasındaki bir seri kompleks reaksiyonlardır. Glikozile hemoglobin(HbA1c) eritrositlerin yaşamı boyunca meydana gelen geri dönüşümsüz ve yavaşça meydana gelen bir reaksiyonun ürünüdür.1970'lerden beri 2-3 ay önceki ortalama kan şekeri seviyelerini yansıtan bir marker olarak kullanılmaktadır. HbA1c'nin tespiti diyabetik hastalarda geriye dönük kan şekeri kontrolünün değerlendirilmesinde en güvenilir göstergedir. Hemoglobinin glikozilasyonun derecesini etkilediği bilinen iki geleneksel faktör glukoz konsantrasyonu ve proteinin yarı ömrüdür.

Diyabeti olmayan kronik renal yetmezlikli hastalarda HbA1c yüksekliği ortaya konmuştur. Kronik renal yetmezliği olan hastalarda eritrosit yaşam süresinin kısalmış olmasına rağmen glikozile hemoglobin seviyeleri artmıştır, bu durumu açıklamak için çeşitli formüller öne sürülmüştür. Bazı araştırmacılara göre diyabetik olmayan kronik renal yetmezlikli hastalardaki artmış hemoglobin glikozilasyonu esas olarak hemoglobinin karbamilasyonuna bağlanmıştır.

De Marchi ve arkadaşları kronik renal yetmezlikte üremik asidozun glikozile hemoglobin seviyelerinin artmasına katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca kronik renal yetmezlikte altta yatan bir glukoz intoleransinin hemoglobin glukolizasyonunu kolaylaştırabileceği belirtilmiştir.

Haley ve arkadaşları kronik renal yetmezlikle ilişkili geçici hiperglisemisi olan ve sık dialize giren hastalarda bu durumun glikozile hemoglobin artışının sebebi olabileceğini belirtmişlerdir.

Üre kronik renal yetmezlikte biriken pek çok metabolitten biridir. Fizyolojik şartlarda üre spontan olarak siyanat ve amonyağa dönüşmektedir, siyanat ve izosiyanik asitin reaktif formları birçok proteinle etkileşime girebilmektedirler. Mesela izosiyanik asit hemoglobin ile karbamilasyon denen non-enzimatik kimyasal reaksiyonu vermekte ve karbamile hemoglobin oluşmaktadır (karb-hb).

Flückiger ve arkadaşları üremideki karbamide hemoglobinin non-enzimatik formasyonu ile diyabette hemoglobinin non-enzimatik glukolizasyonu arasında benzerlikler saptamışlardır. Proteinlerin karbamilasyonu ise; LDL, polimorfnükleer lökositlerin sitoplazmik proteinleri, optik lensin kristalin proteinleri... vs. biyolojik aktivitelerini değiştirmektedir. Karbamide hemoglobin standart kromatografik yöntemlerle glukolize hemoglobinde ayırt edilemez.

Tesio ve arkadaşları ilk olarak aralıklı dialize giren kronik renal yetmezlikli hastalarda glikozile hemoglobin ile arterial pH arasındaki korelasyonu ortaya koymuşlardır fakat; Tesio ve arkadaşları Flückiger ve arkadaşlarının aksine kan üre nitrojeni ile glikozile hemoglobin arasında korelasyon tespit etmemişlerdir.

De Marchi ve arkadaşları kronik renal yetmezliği olan hemodializ veya konservatif tedavi alan hastalarda arterial kan pH ve plazma bikarbonat seviyeleri ile glikozile hemoglobin arasında anlamlı korelasyon bulmuştur.

Oimomi ve arkadaşlarının in vitro çalışmaları da bu gözlemleri desteklemiştir. Şöyle ki; pH 7'de inkübe edilen eritrositlerde glikozile hemoglobin pH 7.45 ve pH 7.7'de inkübe edilenlere göre daha yüksekti.

Asidik ortamda hemoglobin glikozilasyonun modülasyonunun altında yatan mekanizmalara ilişkin bir konsensus bulunmamaktadır.

Tüm bu bulgulara karşılık bazı yazarlar hemodialize giren kronik renal yetmezliği olan hastalarda glikozile hemoglobini düşük olarak raporlamışlardır.

Williams ve arkadaşları büyük bir grup hemodialize giren son dönem böbrek yetmezliği olan hastayla yapmış oldukları çalışmada HbA1c ile random açlık glukozu arasında zayıf korelasyon bulmuşlardır.

Okada ve arkadaşları da HbA1c ile plazma açlık glukozu arasında zayıf korelasyon bulmuşlardır.

Kronik renal yetmezliği olan hastalarda glikozile hemoglobindeki bu düşüş hem eritrositlerin yaşam sürelerinin kısalmasına hem de eritropoetin kullanımı ile eritrositlerdeki oranın yaşlı eritrositlerden genç eritrositlere kaymasına bağlanmıştır.

İnaba ve arkadaşları da hemodializ tedavisi gören diyabetik kronik renal yetmezlikli hastalarda anlamlı derecede düşük HbA1c düzeyleri tespit etmişlerdir.

Bu bulgular dializ tedavisi gören popölasyonda glikozile hemoglobinin glisemik kontrolün monitorizasyonunda kullanımının uygun olamayabileceğini göstermektedir.

Kronik renal yetmezlikte insülin ve glukoz metabolizma bozuklukları bildirilmiştir. Kronik renal yetmezliği olan hastalarda ılımlı açlık hiperglisemisi, anormal oral glukoz tolerans testi ve intravenöz glukoz tolerans testleri bulunmaktadır. Üremide glukoz intoleransı hastaların %50'sinden fazlasında görölmektedir.

Bazı araştırmacılar kronik renal yetmezlikte insülin rezistansının glikozile hemoglobin artışında altta yatan sebep olabileceğini öngörmektedirler.

Kovarik ve arkadaşları kronik renal yetmezlikte glukolize hemoglobini yüksek bulmuştur ve glikozile hemoglobin ile plazma glukozu arasında kuvvetli ilişki bulamamışlardır.

Joy ve arkadaşları da son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda eritrosit yaşam süresinde kısalma olmasına rağmen glikozile hemoglobin seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır.

Literatür kanıtlarına göre lipid peroksidasyon ürünleri glikozilasyon arttırabilmektedir.

Jain ve arkadaşlarının in vitro çalışmalarında malondialdehid varlığında glukozun indüklediği glikozile hemoglobin formasyonu malondialdehid yokluğuna göre çok daha fazla olmuştur. Bu çalışma göstermiştir ki malondialdehid tek başına hemoglobin glikozilasyonunu arttırabilmektedir.

Glikozile hemoglobin hipertiroidizm, anemi, nefrotik sendrom, miyokart infarktüsü gibi diyabet dışındaki hastalıklarda da artabilmektedir.

Malondialdehid ve glikozile hemoglobin ile nefrotik sendrom, astım, hipertansiyon ve hipertiroidizm arasında kuvvetli korelasyon bulunmaktadır. Benzer bir korelasyon malondialdehid ve glikozile hemoglobin ile obez kişilerde arasında tespit edilmiştir (24,36).

Artmış glikozile hemoglobin seviyeleri diyabeti olmayan sigara içen kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda da tespit edilmiştir.

İnouye ve arkadaşları lipid peroksidasyonunun değişik markerları ile glukolize hemoglobin arasında anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir.

Yüksek düzeylerdeki vitamin C proteinlerin glikozilasyonunu inhibe etmektedir (20).

Bu literatür çalışmaları göstermiştir ki serbest radikaller, özellikle glikozile hemoglobin gibi erken glikozilasyon ürünlerinin temelinde yatmaktadır.

Non-enzimatik glikozile proteinlerin ileri ürünleri progresif renal hasarın mekanizmalarından biri olarak görülmektedir (24).

28 diyabetik olmayan kronik renal yetmezlikli hasta ve 23 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuyla yapılan lipid peroksitlerin rolünü araştıran başka bir çalışmada ise yüksek HbA1c seviyeleri diyabeti olmayan kronik renal yetmezlikli hastalarda da tespit edilmiştir. Hipertiroidide glikozile hemoglobin artışı ile malondialdehid arasında paralellik bulunmaktadır. Ayrıca bazı in vitro çalışmalar malondialdehin glikozilasyonun artmasındaki rolünü ortaya koymuşlardır. Anti oksidanların proteinlerin glikozilasyonunu süprese edebilirler. Kronik renal yetmezliği olan hastalarda eritrosit yaşam süresinin kısalmış olmasına rağmen HbA1c seviyeleri artmıştır. Bu hastalarda bu durumu açıklayabilmek için pek çok hipotez öne sürülmüştür. Kronik renal yetmezliği olanlarda altta yatan bir glukoz intoleransinin glikozile hemoglobin artışına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir.

Bazı araştırmacılar diyabetik olmayan kronik renal yetmezlikli hastalarda HbA1c artışını hemoglobinin karbamilasyonuna atfetmektedirler.

Bununla birlikte;

Sabter ve arkadaşları üremide proteinlerin non enzimatik glikozilasyonunun hemoglobin karbamilasyonundan bağımsız olduğunu raporlamışlardır. Malondialdehid ile HbA1c arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Kronik renal yetmezliği olanlarda malondialdehid ile kreatinin arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. ($r=0.39, p=0.04$) Malondialdehitin hangi mekanizma ile glikozile hemoglobin formasyonunu arttırdığı tam olarak izah edilmemiş olsa da öngörülen; malondialdehitin aldehid grubu şeker ve hemoglobin parçacıkları arasında bir köprü görevi görmektedir. Patolojik konsantrasyonlardaki malondialdehit lizin ile etkileşime girmekte ve β -LAA oluşmaktadır. Malondialdehit ve lizinin etkileşimi ortaya çıkan β -LAA glukoz molekülünün aldehid grubuyla etkileşime girme potansiyeline sahiptir ve böylelikle lizin ile şeker molekülleri arasında köprüleşme olmaktadır (22).

Literatürde üremik hastaların HbA1c seviyeleri açısından değerlendirilmesinde ortaya çıkan bu çelişkili veriler nedeniyle çalışmamıza bilinen böbrek hastalığı olan veya bizim tespit ettiğimiz böbrek hastalığı olan olgular dahil edilmemiştir.

20 demir eksikliği anemisi olan hasta ve 16 kişilik kontrol grubuyla yapılan bir çalışmaya göre ise glikozilasyon ve lipid peroksidasyonu pek çok klinik bozuklukta anahtar rol oynadığına inanılan spontan reaksiyonlardır. Diyabet öyküsü olmayan demir eksikliği anemisi olan hastalarda glikozile hemoglobin seviyeleri artmış olarak saptanmıştır. Anemisi olan hastalarda malondialdehit seviyeleri yüksek olarak bulunmuş ve bir aylık demir tedavisi sonrasında malondialdehit seviyeleri anlamlı şekilde düşmüştür. Artmış glikozile hemoglobin seviyeleri kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, miyokard infarktüsü ve anemik hastalarda tespit edilmiştir. Hayvan deneyleri bakır eksikliğinin de glikozilasyonu arttırdığını göstermiştir. Malondialdehit protein glikozilasyonunu arttırmaktadır (12,19). Malondialdehit ile astım, nefrotik sendrom, hipertiroidi, renal yetmezlik, romatoid

artrit arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. Ayrıca h.pylori ile enfekte anemik hastalar ile malondialdehit arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur. Malondialdehitin aldehid grubu protein glikozilasyonu glukoz ve protein parçacıkları arasında bağlantı sağlayarak arttırmaktadır.

Patolojik konsantrasyonlardaki malondialdehit lizin ile etkileşime girmekte ve β -LAA oluşmaktadır. Malondialdehit ve lizinin etkileşimi ortaya çıkan β -LAA glukoz molekülünün aldehid grubuyla etkileşime girme potansiyeline sahiptir ve böylelikle lizin ile şeker molekülleri arasında köprüleşme olmaktadır. Anemisi olan şahıslarda eritrositlerin yaşam sürelerinin kısalmış olmasına rağmen glikozile hemoglobin seviyelerinin arttığı belirtilmiştir. Bu durumu açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Öngörülen demir eksikliğinde hemoglobin molekülünün kuaterner yapısında değişiklik meydana gelmekte ve böylelikle β -globin zincirinin glikozilasyonu hızlanmaktadır (19).

Bu nedenle bilinen anemisi olan yâda anemi nedeniyle tedavi gören olgular ile bizim tespit ettiğimiz anemili olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Tedavi edilmemiş 22 hipertiroidi hastası ve 17 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuyla yapılan çalışma göstermiştir ki; HbA1c seviyeleri artan glukoz konsantrasyonlarıyla beraber artmaktadır. Hemoglobinin glikozilasyonu ayrıca lipid peroksitler, askorbik asit ve redükte glutatyon tarafından da modüle edilmektedir. Bu çalışmada hipertiroidisi olan hastalarda HbA1c ve lipid peroksit seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Açlık glukozu ve lipid peroksit seviyeleri ile HbA1c arasında korelasyon bulunmaktadır. Hemoglobin gibi proteinlerin non enzimatik glikozilasyon seviyesi glukoz konsantrasyonuna bağımlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte HbA1c seviyeleri renal yetmezlik miyokard infarktüsü gibi diyabetik olmayan durumlarda da yükselebilmektedir. Diyabeti olmayan sigara içicilerinde de HbA1c yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre hemoglobin glikozilasyonu yaşla beraber atmaktadır. Hipertiroidili hastalarda açlık plazma glukozu, vitamin C redükte glutatyon, HbA1c, lipid peroksit seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklılık göstermiştir. HbA1c hipertiroidili grupta kontrol grubuna göre ($p<0.001$) anlamlı olarak yüksekti.

Lipid peroksit hipertiroidili grupta kontrol grubuna göre ($p<0.05$) anlamlı olarak yüksekti. Mevcut çalışmada açlık plazma glukozu ile HbA1c seviyeleri arasında korelasyon bulunmuştur. Malondialdehit lipid peroksidasyonun majör ürünlerindendir. Aynı zamanda hipertiroidi oksidatif stresle ilişkili olup tüm dokularda lipid peroksidasyon ürünlerini arttırma eğilimindedir. Lipid peroksitler oksidatif stresin sensitiv markırlarıdır ve sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığı zaman hipertiroidide lipid peroksitleri artmıştır. HbA1c ve lipid peroksidasyonları arasında güçlü ilişki bulunmaktadır.

Jain ve arkadaşları malondialdehitin hemoglobin glikozilasyonunu artırdığını göstermişlerdir. Bunun mekanizması açık olmamakla beraber malondialdehit Maillard reaksiyonundaki erken basamaklardan olan glukozun dikarbonil ara ürünlerine otooksidasyonunu arttırmaktadır. Ayrıca malondialdehit glukoz ve hemoglobin parçacıkları arasında köprü görevi görmektedir. Vitamin C protein glikozilasyonun potent inhibitörüdür ve glukoz otooksidasyonunu önlediği varsayılmaktadır. Yine glutatyonda protein glikozilasyonunu inhibe etmektedir. Bu çalışmada plazma T3 ve lipid peroksitler arasında ve plazma açlık glukozu ile T3 arasında korelasyon bulunmaktaydı (10).

Bizimde 92 (43'ü yeni tanı almış ve ilaç kullanmayan hipertiroidili olgu) olguyla yapmış olduğumuz çalışmamız bu çalışmaları desteklemiştir.

HbA1c açısından gruplara baktığımız zaman çalışmamızda hipertiroidi grubunda HbA1c 6,1 (5,5-8,8) hipotiroidi grubunda 5,8 (5,0-6,5) ve ötiroidi grubunda 5,6 (4,6-6,3) idi. Hipertiroidi grubunda HbA1c seviyesi hipotiroidi ve ötiroidi gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).

28 obez ve 20 obezitesi olmayan kişiyle yapılan bir çalışmada obez olmayanlarla kıyaslandığı zaman glikozile hemoglobin, lipid peroksitler obezlerde anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada malondialdehid ile beden kitle indeksi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş ve sonuçta lipid peroksitlerin tek başlarına plazma proteinlerinin ve lipid peroksitlerin glikolizasyonunda rol oynayabileceği belirtilmiştir.(36) Bu nedenle obez hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Hipertiroidi ile HbA1c ve fruktozamin ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada ise hipertroidisi olan grupta anlamlı HbA1c yüksekliği ($p=0.002$) ve fruktozamin ortalama değerlerinde anlamlı düşme vardı ($p=0.0003$). Ortalama fruktozamin seviyesindeki düşüklük ortalama albümin konsantrasyonunda ki azalmaya bağlandı ($p=0.001$). Ortalama glukoz seviyeleri hipertiroid grupta yüksek olma eğilimdeydi fakat bu 0.05 anlamlılık seviyesinde değildi. ($p=0.09$) (26) Bu nedenle hipoalbuminemi olan olgular çalışmaya dahil edilmediği gibi bizim çalışmamızda albümin seviyeleri açısından her 3 grup arasında da istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,363$).

HbA1c ve yaş ilişkisini irdelleyen ve 93 diyabetik olmayan hastayla yapılan bir çalışmaya göre yaşlanmanın glikozilasyon üzerine etkisi olmayabileceği önceki çalışmalarda yaşlı popülasyondaki glikozile hemoglobin artışı gözleminin yaşlanma dışındaki faktörlere bağlı olabileceği belirtilmiştir (31). Buna karşılık literatürde HbA1c seviyesinin yaşla beraber arttığını belirten yayınlarda bulunmaktadır (30).

Literatürdeki HbA1c ve yaş arasındaki çalışmalar ile bizim çalışmamız artan yaşla beraber HbA1c’inde arttığı şeklinde uyumaktadır. Çalışmamızda HbA1c ve açlık kan şekerinin birbirleri ve yaş arasındaki ilişkiye baktığımız zaman artan yaş ve açlık kan şekeriyle beraber HbA1c seviyeler ide istatistiki olarak anlamlı derecede artış göstermiştir. HbA1c ile yaş arasında saçılım grafiği çizildiğinde de artan yaşla beraber HbA1c seviyelerinin de arttığı bulunmuştur.

Tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olan sigara içimi glukoz ve glikozile hemoglobin seviyelerini etkileyebilmektedir.

Urberg ve arkadaşlarına göre diyabeti olmayan sigara içicilerinde glikozile hemoglobin seviyeleri sigara içmeyenlere göre yüksektir. Nikotin plazma epinefrin ve norepinefrin düzeylerini artırmaktadır artan katekolaminler de kan glukozunu arttırmaktadırlar (29).

Frati ve arkadaşlarına göre sigara içimi akut olarak glukoz toleransını ve insülin sensitivitesini bozmaktadır (27).

Sigara içenlerde insülin rezistansı raporlanmıştır ve sigara içenlerde HbA1c seviyeler sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (28).

Bridges ve arkadaşlarına göre malondialdehid seviyeleri sigara içenlerde artmaktadır (33). Bu nedenle sigara içen olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir.



6. SONUÇLAR

Yeni tanı 43 hipertiroidili, 20 hipotiroidili ve 29 ötiroidili kontrol grubu olmak üzere toplam 92 vakayla yapılan bu çalışmanın sonucunda;

- 1- HbA1c açısından hipertiroidi grubunda HbA1c 6,1 (5,5-8,8) hipotiroidi grubunda 5,8 (5,0-6,5) ve ötiroidi grubunda 5,6 (4,6-6,3) idi. Hipertiroidi grubunda HbA1c seviyesi hipotiroidi ve ötiroidi gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti. ($p<0,001$)
- 2- Açlık kan şekeri açısından hipertiroidi grubunda açlık kan şekeri seviyeleri hipotiroidi ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p=0.018$)
- 3- Artan yaş ile HbA1c artışı arasında istatistiksel korelasyon bulunmuştur.
- 4- Cinsiyete göre HbA1c düzeylerinde ise istatistiki olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır

7. ÖZET

Yeni tanı konmuş olan ve ilaç kullanmayan non-diyabetik hipertiroidili hastalarda hipertiroidi ile HbA1c arasındaki ilişkiyi araştırdığımız bu çalışma 43 hipertiroidi, 20 hipotiroidili hasta ve 29 ötiroidili kontrol grubuyla yapıldı. Bilinen kronik hastalığı olan veya bizim tespit ettiğimiz ve HbA1c seviyesini etkileyebilecek hastalığı olan hastalar çalışma kapsamında değildi. Çalışmanın demografik verileri kadın (n:62) ve erkek (n:30) olarak sonuçlandı ve cinsiyet ile HbA1c arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroidi olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Açlık kan şekeri açısından gruplara baktığımız zaman hipertiroidi grubunda açlık kan şekeri seviyeleri hipotiroidi ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Albümin seviyeleri açısından her 3 grup arasında da istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır

HbA1c ve açlık kan şekerinin birbirleri ve yaş arasındaki ilişkiye baktığımız zaman artan yaş ve açlık kan şekeriyle beraber HbA1c seviyeleri de istatistiki olarak anlamlı derecede artış göstermiştir

HbA1c açısından gruplara baktığımız zaman hipertiroidi grubunda HbA1c 6,1 (5,5-8,8) hipotiroidi grubunda 5,8 (5,0-6,5) ve ötiroidi grubunda 5,6 (4,6-6,3) idi. Hipertiroidi grubunda HbA1c seviyesi hipotiroidi ve ötiroidi gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları literatür bilgileriyle de uyumlu olarak bulunmuştur.

Bu sonuçlarla hipertiroidinin HbA1c düzeyini yükselttiğini ve bu yüksekliğin istatistiki olarak anlamlılık derecesinde olduğunu söyleyebiliriz.

8. KAYNAKLAR

1. **Güllü S.**Hipotiroidizm. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi.2.Baskı,2003:2183-2192.
2. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Topliss DJ,Eastman CJ.Med J Aust.2004 Feb 16;180(4):186-93.
3. Treatment of hypothyroidism.William J,Hueston,M.D., Am Fam Physician 2001;64:1717-24.
4. **Koloğlu S,Erdoğan G.**Genel Görüş ve Bilgiler.Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik.MN Medikal & Nobel.2.Baskı.2003.155-172.
5. **Kamel N.**Tirotoksikoz. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet.İstanbul Medikal yayıncılık. 1. Baskı.2006:123-139.
6. **Sayinalp S.**Tiroid Hastalıklarına Giriş.İç Hastalıkları.Güneş Kitabevi. 2. Baskı, 2003:2167-2174.
7. Nutritional epidemiology and thyroid hormone metabolism.Vanderpas J.Annu Rev Nutr.2006; 26:293-322.
8. **David S.Cooper, MD,Francis S.Greenspan, MD,FACP** ve Paul W. Ladenson, MA (Oxon), MD. Tiroid Bezi.Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji.Güneş Tıp Kitapevleri.8.Baskı.2009:227-229.
9. **F.M.Anne McNabb.**Thyroid hormones,their activation,degradation and effects on metabolism.J Nutr. 1995 Jun;125(6Suppl):1773S-1776S.
10. **K.M Mohan Kumar, Zachariah Bobby, N.Selvaraj, Ashok Kumar Das, Bidhan Chandra Koner, S.K.Sen, R.Ramesh, P.Ranganathan.** Possible link between glycated hemoglobin and lipid peroxidation in hyperthyroidism.Clinica Chimica Acta 342 (2004) 187-192.

11. **Keigo Yasuda, Shintaro Saito, Makiko Yamamoto, Makio Okuyama, Kaoru Yoshinaga, Kiyoshi Miura.** Carbohydrate metabolism in subacute thyroiditis:Effect of acute elevation of thyroid hormones.Tohoku J.exp.Med.,1981,134,411-416.
12. **Nivedita Nanda, Zachariah Bobby, Abdoul Hamide.** Oxidative stress and protein glycation in primary hypothyroidism.Male/female difference.Clin Exp Med(2008) 8:101-108.
13. **Tokutaro Sato, Shintaro Saito, Masaru Kokubun, Tsuyoshi Saito, Masaaki Ito, Makiko Yamamoto, Kazuo Kaise, Nobuko Kaise.** Carbohydrate metabolism in thyrotoxicosis,with special reference to it relation to calorie intake.Tohoku J.exp.Med.,1982,136,343-348.
14. **K.Aheemstra, J.WA.Smit, C.F.Aeustatia Rutten, A.C.Heijboer, M.Frölicht, J.A.Romjin, E.P.M.Corssmit.**Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial.Clinical Endocrinology (2006) 65,737-744.
15. **Satoshi Ohguni, Kazumi Notsu, Yuzuru Kato.**Correlation of plasma free thyroxine levels with insulin sensitivity and metabolic clearance rate of insulin in patients with hyperthyroid graves' disease.Intern Med 1995 May ;34(5):339-341.
16. **T A Chowdhury, S S Lasker.** Elevated glycated haemoglobin in non-diabetic patients is associated with an increased mortality in myocardial infarction.Postgrad Med J 1998;74:480-481.
17. **N. Selvaraj, Zachariah Bobby, V.Sathiyapriya.** Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: An in vitro study on human erythrocytes.Clinica Chimica Acta 366 (2006) 190-195.
18. **C.J.O'Sullivan, N.Hynes, B.Mahendran, E.J.Andrews, G.Avalos, S.Tawfik, A.Lowery and S.Sultan.** Haemoglobin A1c (HbA1C) in non-diabetic and diabetic vascular patients.Is HbA1C an independent risk factor and predictor of adverse outcome?Eur.J Vasc Endovasc Surg 32,188-197 (2006).

19. **R.C.Sundaram, N.Selvaraj, G.Vijayan, Z.Bobby, A.Hamide, N.Rattina Dasse.** Increased plasma malondialdehyde and fructosamine in iron deficiency anemia:Effect of treatment.Biomedicine & Pharmacotherapy 61 (2007) 682-685.
20. **Barry J. Gould, Sarah J.Davie, John S.Yudkin.** Investigation of the mechanism underlying the variability of glycated haemoglobin in non-diabetic subjects not related to glycaemia.Clinica Chimica Acta 260.(1997)49-64.
21. **Viswanathan Sathiyapriya, Nambiar Selvaraj, Hanumanthappa Nandeesha, Zachariah Bobby, Aparna Agrawal, Purushothaman Pavithran.** Enhanced glycation of hemoglobin and plasma proteins is associated with increased lipid peroxide levels in non-diabetic hypertensive subjects.Archives of Medical Research 38 (2007) 822-826.
22. **N.Selvaraj, Zachariah Bobby, Bidhan Chandra Koner, Ashok Kumar Das.** Reassessing the increased glycation of hemoglobin in nondiabetic chronic renal failure patients:A hypothesis on the role of lipid peroxides.Clinica Chimica Acta 360 (2005) 108-113.
23. **V.Sathiyapriya, Zachariah Bobby, S.Vinod Kumar, N.Sevaraj, V.Parrthibane, Swapnil Gupta.** Evidence for the role of lipid peroxides on glycation of hemoglobin and plasma proteins in non-diabetic asthma patients.Clinica Chimica Acta 366 (2006) 299-303.
24. **Nambiar Selvaraj, Zachariah Bobby, Magadi Gopalakrishna Sridhar.** Increased glycation of hemoglobin in chronic renal failure patients and its potential role of oxidative stress.Archives of Medical Research 39 (2008) 277-284.
25. **Masayuki Inouye, Takaya Mio. Kimiaki Sumino.** Glycated hemoglobin and lipid peroxidation in erythrocytes of diabetic patients.Metabolism, Vol 48, No 2 (February), 1999: pp 205-209.
26. **Ford HC, Lim WC, Crooke MJ.** Hemoglobin A1 and serum fructosamine levels in hyperthyroidism.Clin Chim Acta.1987 Jul 15;166(2-3):317-21.

27. **Fрати AC, Ñniestra F, Ariza CR.** Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*. 1996 Feb; 19(2):112-8.
28. **Nilsson PM, Lind L, Pollare T, Berne C, Lithell HO.** Increased level of hemoglobin A1c, but not impaired insulin sensitivity, found in hypertensive and normotensive smokers. *Metabolism*. 1995 May; 44(5):557-61.
29. **Urberg M, Shammass R, Rajdev K.** The effects of cigarette smoking on glycosylated hemoglobin in nondiabetic individuals. *J Fam Pract*. 1989 May; 28(5):529-31.
30. **Arnetz BB, Kallner A, Theorell T.** The influence of aging on hemoglobin A1c(HbA1c). *J Gerontol*. 1982 Nov; 37(6):648-50.
31. **Kabadi UM.** Glycosylation of proteins. Lack of influence of aging. *Diabetes Care*. 1989 May; 11(5):429-32.
32. **De Marchi S, Cecchin E, Basile A, Donadon W, Lippi U, Quaia P, Tesio F.** More on the increase of hemoglobin A1 in chronic renal failure: the role of acidosis. *Nephron*. 1983; 35(1):49-53
33. **Bridges AB, Scott NA, Parry GJ, Belch JJ.** Age, sex, cigarette smoking and indices of free radical activity in healthy humans. *Eur J Med*. 1993. Apr; 2(4):205-8.
34. **Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F.** The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2002 Jan; 19(1):70-3.
35. **Roubsanthisuk W, Watanakejorn P, Tunlakit M, Sriussadaporn S.** Hyperthyroidism induces glucose intolerance by lowering both insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *J Med Assoc Thai*. 2006 Nov; 89 Suppl 5:s133-40.

36. **Sathiyapriya V, Selvaraj N, Nandeesh H, Bobby Z, Agrawal A, Sridhar MG,** Pavithran P, Rattina Dasse N. Increased glycation of hemoglobin and plasma proteins in normotensive, non-diabetic obese Indian subjects: putative role of lipid peroxides. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(8):996-9.
37. **Pandolfi C, Pellegrini L, Dede A.** Blood glucose and insulin responses to oral glucose in hyperthyroidism. *Minerva Endocrinol.* 1996 Jun;21(2):63-5.
38. **Paul DT, Mollah FH, Alam MK, Fariduddin M, Azad K, Arslan MI.** Glycemic status in hyperthyroid subjects. *Mymensingh Med J.* 2004 Jan;13(1):71-5.
39. **Gasinska T, Wawrzyniak L.** Glucose tolerance and insulin secretion in patients with hyperthyroidism. Pathogenesis of disturbances and therapeutic consequences. *Pol Tyg Lek.* 1994 Jan 3-17;49(1-3):43-5.
40. **Kay-Tee Khaw, Nicholas Wareham, Robert Luben, Sheila Bingham, Suzy Oakes, Ailsa Welch, Nicholas Day.** Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ.* 2001 January 6;322(7277):15.
41. **Dimitriadis G, Maratou E, Alevizaki M, Boutati E, Psara K, Papasteriades C, Raptis SA.** Thyroid hormone excess increases basal and insulin stimulated recruitment of GLUT3 glucose transporters on cell surface. *Horm Metab Res.* 2005 Jan;37(1):15-20.
42. **Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Koukkou E, Panagiotakos D, Tountas N, Economopoulos T, Raptis SA.** Insulin stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2413-5. Epub 2008 Mar 18.
43. **Liang Z, Luo GC, Hu QH, Li MZ, Chen N, Yan DW, Chai J, Chen ZL, Li HY, Ou HT.** Evaluation of insulin secretion and insulin resistance by hyperglycemic clamp in Graves disease patients with impaired glucose tolerance. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2007 Jul;46(7) 559-61.

44. **Empson M, Flood V, Ma G, Eastman CJ, Mitchell P.** Prevalance of thyroid disease in an older Australian population. *Intern Med J.* 2007 Jul; 37(7):448-55.
45. **Pavliuk PM.** Disordered glucose tolerance in diffuse toxic goiter. *Probl. Endokrinol (Mosk).* 1990 Mar-Apr; 36(2):17-21.
46. **George R. Wilson, M.D, R. Whit Curry, JR., MD.** Subclinical thyroid disease. *Am Fam Physician* 2005; 72:1517-24.
47. **Cas Weykamp, W Garry John, Andrea Mosca, Tadao Hoshino, Randie Little, Jan-Olof Jeppson, Ian Goodall, Kor Miedema, Gary Myers, Hans Reinauer, David B. Sacks, Robbert Slingerland, Carla Siebelder.** The IFCC reference measurement system for HbA1c: A 6 year progress report. *Clin Chem.* 2008 Feb; 54(2) 240-8.
48. **Gündoğdu A.S, Kabalak T, Kamel N, Erdoğan G.** Tiroid Hastalıkları. *MN Medikal & Nobel.* 1. Baskı. 2008: 3703-3738.
49. **Uzunaliıoğlu A.** Hipotiroidi. *Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik.* MN Medikal & Nobel. 2. Baskı. 2003. 217-226.
50. **Alagöl. M.F.** Subklinik Tiroid Hastalıkları. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet.* İstanbul Medikal Yayıncılık. 1. Baskı. 2006: 203-208.
51. **Yıldız B.O.** Tiroiditler. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi. 2. Baskı, 2003: 2217-2221
52. **Alıcı S. Dülger H.H,** Hemoglobinlerin Nonenzimatik Glikozilasyonu. *Van Tıp Dergisi* Cilt: 8, sayı 3 Tem/2001: 105-110.
53. **Güllü S.** Hipertiroidizm. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi. 2. Baskı, 2003: 2193-2210.