

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. LÜTFÜ KIRDAR KARTAL
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
KOORDİNATÖR: DOÇ.DR. AYÇA VİTRİNEL

HİPOTİROİDİLİ VE HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA HbA1c DÜZEYİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.Volkan Sinan

İstanbul 2006

ÖNSÖZ

Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki ihtisas sürem içinde, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen değerli hocalarım; öncelikle Aile Hekimliği Koordinatörü 1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Doç. Dr. Ayça Vitrinel'e, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen 2. Dahiliye Şef Vekili Uz. Dr. Rahmi Irmak' a, 2. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Doç. Dr. Gülnur Tokuç' a, 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Doç. Dr. Orhan Ünal' a, 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Doç. Dr. Cem Turan' a, 2. Cerrahi Klinik Şefi Prof. Dr. Mustafa Gülmen'e, Haydarpaşa Numune Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi Uz. Dr. Mecit Çalışkan' a en içten şükranlarımı sunarım.

Rotasyon yaptığım kliniklerdeki tüm şef yardımcılara, başasistanlara, uzmanlara, asistan arkadaşlarıma ve diğer sağlık çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni her zaman destekleyen eşim Şengül Hanım ve oğlum Ekin'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Volkan Sinan
İstanbul, 2006

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
GİRİŞ VE AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER	
Glikolize Hemoglobin(HbA1c).....	5
Tirotoksikoz.....	8
Hipotiroidi.....	17
MATERYAL VE METOD	23
BULGULAR	24
TARTIŞMA	30
SONUÇ	31
KAYNAKLAR	32

KISALTMALAR:

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

DM: Diabetes mellitus

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

GSH: Glutathione

HbA1c: Hemoglobin A1C

HLA: Human leucosit antigen

MDA : Melondi aldehid

TH : Tiroid hormonları

TBG: Tiroksin bağlayan globülin

TSH : Tiroid sitümülan hormon

GİRİŞ VE AMAÇ

Glikolize hemoglobin ya da HbA1c şeker kalıntılarının enzimatik olmayan bir biçimde proteinlerin amino gruplarına bağlanması ile oluşur (1,2). HbA1c diabetli hastalarda retrospektif olarak uzun vadeli glikoz kontrolü için gereklidir. Bu nedenle yaygın kullanımı vardır(2,3). Diabetli hastalarda uzun vadeli glikoz düzeyinin gösterilmesinde temel index HbA1c düzeyidir (1,2). HbA1c düzeyini belirleyen değişkenler; 2-3 ay önceki ortalama serum glikoz düzeyi, eritrosit ömrü, eritrosit plazma membranının glikoza geçirgenliği, doku oksijen konsantrasyonu ve 2-3 difosfogliseridin hücre içi konsantrasyonuna bağlıdır (8,9,10,11). HbA1c değeri günden güne kan glikoz değişimlerinden, egzersizden ve son dönemde alınan gıdalardan etkilenmez (2,3).

Hipertiroidili hastalarda HbA1c ve lipid peroksidaz düzeyi yüksekliği kanıtlanmıştır(4). HbA1c düzeyi, lipid peroksidaz düzeyi ve açlık kan şekeri düzeyi arasında pozitif korelasyon vardır, bu nedenle hipertiroidili hastalarda HbA1c düzeyi yorumlanırken lipid peroksidaz düzeyi mutlaka değerlendirilmeye alınmalıdır (5,12,,13,14).

HbA1c nin renal yetmezlikde, miyokart enfarktüsü geçirenlerde, sigara içenlerde ve yaşlılıkla birlikte arttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (16,17,18,19). Bir çok deneysel çalışma hipertiroidinin oksidatif stresle direk ilişkili olduğunu ve bu durumun da bütün hücrelerde lipid peroksidasyonunu artırdığını göstermiştir (6,20,21). Hipertiroidili hastalarda; askorbik asid, indirgenmiş glutatyon(GSH), fruktoz amin ve albumin değerlerinde düşüş gözlenmiştir (22,23,24). Melondi aldehidin (MDA) hemoglobinin glikolizasyonunu artırdığını bildiren çalışmalar yapılmıştır (18,19). Hipertiroidili hastalarda ötiroidili hastalara kıyasla albumün yıkımının artması ve plazma konsantrasyonunda düşme düşük serum fruktozamin düzeyini açıklamaktadır (25,26).

Bizde bu çalışmada hipotiroidi ve hipertiroidinin HbA1c düzeyi ile ilişkisini saptamayı amaçladık

GENEL BİLGİLER

Glikolize hemoglobin (HbA1c):

DM'li hastalarda uzun vadeli glikoz kontrolünü takip etmek için HbA1c ölçümü gereklidir (1,2). HbA1c retrospektif olarak plazmadaki total glikoz değeri hakkında bilgi verir. Glikolize hemoglobin konsantrasyonu glisemi kontrolü için gereklidir ve bu nedenle yaygın kullanımı vardır. Fakat HbA1c diabet tanısı koymak için yeterli değildir (2,3).

Glikozilasyon şeker kalıntılarının enzimatik olmayan bir biçimde proteinlerin amino guruplarına eklenmesidir (1). Yetişkin insan hemoglobininin % 97 si Hb A, %2.5 iHbA2 ve %0.5 i HbF den oluşmaktadır , HbA, 2 alfa 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşmaktadır. HbA nın kromotrofik analizi HbA nın çeşitli minör hemoglobinlerden oluştuğunu göstermektedir. Bunlar HbA1a, HbA1b, HbA1c dir. Bunların hepsi HbA olarak anılır. Bunlar hızlı hemoglobinlerdir çünkü elektriksel alanda HbA dan daha hızlı hareket ederler, uluslar arası biyokimya kurulları bu glikoproteinlere (HbA1a,HbA1b,HbA1c) neoglikoprotein, bunların elde edilme proseslerinide glukation olarak tanımlamışlardır bu nedenle literatürde glucozylated hemoglobin olarak kullanılmaktadır. HbA1c HbA nın beta zincirinin N-terminal ucundaki valin kalıntısının glukoz ile kondansiyonu sonucu unstabil şif baz (Pre-HbA1c) ve daha sonra da şif baz ya çözünür ya da Amadori yapılanmasına girerek stabil keto amin olan HbA1c yi oluşturur. HbA1a HbA1a1 ve HbA1a2 nin birleşmesinden oluşur. HbA1b nin yapısı son zamanlarda mas spektrometre yoluyla tanımlanmıştır. HbA1 in %80 nini oluşturan HbA1c HbA1 in major fraksiyonudur. HbA1c düzeyini belirleyen değişkenler;2-3 ay önceki ortalama serum glikoz düzeyi, eritrosit ömrü, eritrosit plazma membranının glikoza geçirgenliği, doku oksijen konsantrasyonu ve 2-3 difosfogliseridin hücre içi konsantrasyonuna bağlıdır (8,9,10,11).

HbA1c nin oluşumu irreversibildir ve kan düzeyi eritrositlerin ömrüne (ortalama 120 gün) ve kan glikoz düzeyine bağlıdır. Çünkü glikolize hemoglobinin oluşum hızı direkt olarak kan glikoz düzeyi ile orantılıdır. Glikolize hemoglobin düzeyi önceki 6-8 haftalık kan glikoz düzeyini temsil eder. Bu durum glukoz kontrolünü sağlamak için ek bir avantaj sağlar çünkü glikolize hemoglobin değeri günden güne kan

glukoz değişimlerinden, egzersizden ve son dönemde alınan gıdalardan etkilenmez . HbA1c nin oluşumunda son dönem kan glikoz konsantrasyonu erken dönem glikoz konsantrasyonundan daha etkilidir. Bir ay önceki kan glikoz konsantrasyonu HbA1c' nin %50 sini oluşturmasına karşın 60 gün ile 120 gün arası plazma glukoz düzeyi HbA1c nin %25 ini oluşturur. Başlangıçtaki 2ayda kan glukoz düzeyindeki ani değişiklikler HbA1c nin değişim oranını hızlandırmasına karşın takip eden 3.aydaki kan glikoz düzeyindeki değişiklikler Hba1c düzeyini neredeyse hiç değiştirmez. HbA1c nin yarılanma düzeyi 35 gündür.

HbA1c nin yorumu normal yaşama süresine sahip eritrositlere bağlıdır. Hemolitik hastalığı yada eritrosit ömrünü kısaltan herhangi bir hastalığı olan bireylerde HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüşler gözlenir. Benzer şekilde son dönemlerde anlamlı kan kaybı olan bireylerde de HbA1c düzeylerinde yanlış düşük değerler saptanmıştır. Bunun nedeni dolaşımdaki genç eritrositlerin oranının yüksek olmasıdır. Demir eksikliği anemisinde de HbA1c oranı yüksek bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni de dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin oranının artması gösterilmiştir (1,2,3). Ayrıca HbF, HbS ve HbC de HbA1c tayininde kullanılan sipesifik yöntemlere göre sonuçlar etkilenebilir. Seçilen yöntemle göre HbA1c düzeyinin yanlış saptanmasının kaynağıda karboksi hemoglobin düzeyidir. Bu durum özellikle diabetik hastalardaki renal yetmezliğe bağlı üre yükselmesi ile oluşmaktadır. Yük farklılığı metoduyla HbA1c düzeyinin sptanmasında labil faktör olan pre-HbA1c (şiff baz) artefakt oluşturmaktadır. Labil faktör kan glukoz miktarının değişimiyle birlikte hızlı bir şekilde değişir. Buda HbA1c düzeyini önemli oranda değiştirir. Pre HbA1c sağlıklı insanlarda HbA1 in %5 ile %8' i arasında bulunmasına karşın, diabetik hastalarda bu oran %8 ile %30 arasında bulunmaktadır. Eğer ortamda aşırı glukoz yoksa pre-HbA1c glikoza ve HbA ya geri dönüşür. Bu nedenle pre-HbA1c' yi elimine etmek için yıkanmış eritrositleri tuzda enkübe etmek gereklidir. İnsülinle tedavi edilenlerde HbA1c en azından 3 ayda bir kontrol edilmelidir.

Diabetik gebeler ve tedavide çok önemli değişikliklerin olduğu hastalarda daha sık (4 hafta aralıkla) HbA1c kontrolü yapılmalıdır. Aslında HbA1c' nin kontrolü tanı testi olarak önerilmesine karşın, bu çocuklarda ve hamile olmayan yetişkinlerde geçerli değildir(2).

HbA1c' nin klinik kullanımı :

Uzun yıllardır iyi glikoz kontrolünün diabetin uzun dönem komplikasyonlarını azaltacağı teorik

olarak bilinmesine karşın 1993 yılında yapılan DCCT çalışmasına kadar bu teori doğrulanamadı (1,2,3,4) . DCCT çalışması komplikasyon gelişmesi bakımından intensiv ve konvansiyonel tedavinin farklarını göstermek için tip 1 diabetli 1441 hasta üzerinde yapılmış çok merkezli ve randomize bir çalışma idi. 7 yıl süren bu çalışmada intensiv tedavide düşük ortalama glikoz düzeyi sağlandı. Konvansiyonel tedavi ile kıyaslandığında intensiv tedavinin retinopati, nefropati ve nöropati riskini % 40 ile %75 oranında azalttığı gözlenmiştir (2,3). Aslında intensiv tedavinin hiperkolesterolemi riskini azaltmasına karşın major KVS ve periferik arter hastalığı riskini azaltmamıştır (3). HbA1c bu çalışmanın köşe taşı olmuştur. Örneğin retinopati riskinin artışı HbA1c düzeyinin artışı ile birlikte olmuştur ve sadece HbA1c düzeyinin ölçümü ile 4 yıl sonra retinopatinin gelişeceği tahmin edilmişti (3). Sonraki analizler göstermiştir ki ortalama HbA1c düzeyi retinopati progresyonu konusunda ana parametredir. HbA1c düzeyinin %10 azalması retinopati riskini %45 azaltmıştır (2,3). Sonuç olarak diabetik hastalarda uzun vadeli glikoz düzeyinin gösterilmesinde temel indeks HbA1c düzeyidir. Tip 2 diabetli hastalarda komplikasyon gelişimi açısından glukoz kontrolü ile ilgili çalışmanın sonuçları 1998 yılının sonunda yayınlanmıştır. Bu çalışma 23 merkezde aynı anda 5102 yeni tespit tip 2 diabet hastasıyla yapılan 10 yıl süren bir çalışmadır (2). Bu çalışma göstermiştir ki intensiv tedavi diet, oral antidiabetikler ve insülin ile kan glukoz düzeyinin düşürülmesi; retinopati, nefropati ve nöropati riskini azaltmıştır. Buna karşın kardiovasküler komplikasyonlarda bir azalma gözlenmemiştir. Sonuç olarak diabetin agresif tedavisi kronik komplikasyonların azaltılması ile mortalite ve morbitede azalmaya neden olmuştur. Bu çalışmada diabet hastalarında HbA1c nin yaklaşık %7.2 civarında tutulması önerilmiştir

HbA1c' yi ölçme metotları:

HbA1c' yi tespit etme yöntemleri; yük farklılığına göre ayrıştırma (ion-exchange chromatography, elektroforez ve izo elektrik odaklanma), yapısal farklılıklara göre(affinity chromatography ve immunoassay) ve kimyasal analiz (colorimetry ve spectrometry), metotların hepsinde sonuç total hemoglobinin yüzdesi olarak ifade edilir. Eğer kuralına uygun yapılırsa bu metotların hepsi ile yapılan ölçümler doğru kabüledilirler. Bu tekniklerden en yaygın kullanılanı affinity cromotography yöntemidir. Laboratuvarlar tarafından yöntem seçimini belirleyen faktörler; alınan kan örneği miktarı, hasta popülasyonu

ve maliyettir. Yöntem seçiminde klinisyenlerle konsulte edilmesi önerilmektedir. ABD’ de en yaygın kullanılan yöntem Afinité kromotografi tekniğidir (2,3).

HbA1c’ nin referans aralığı:

HbA1c total kan hemoglobinin yüzdesi olarak ifade edilir. HbA1c, HbA1 ve total glikolize hemoglobin genellikle ölçülebiliyorlar. Referans aralığı ölçüm yapılan metoda, glikolize hemoglobin metoduna ve labil faktörün bulunup bulunmamasına bağlıdır. Sağlıklı bireylerdeki genel kabul görmüş ortalama referans aralığı aşağıdaki gibidir (2,3).

<u>Hemoglobin örneği</u>	<u>Ortalama (%)</u>	<u>Aralık</u>
HbA1(A1a+b+c)	6.5	5.0-8.0
HbA1c	4.5	3.0-6.0
Total glikolizeHb(A1+Ao)	4.5	4.5-7.0

Referans aralığının yaşla birlikte arttığını gösteren çalışmaların olmasının yanında açlık kan şekeri düzeyi ile de ilgili olduğu gösterilmiştir. İyi takibi yapılmayan diabet hastalarında değerler normal değerlerin üst sınırının iki katına ulaşmasına karşın %20 nin üstüne çıktığı seyrek görülmüştür. HbA1c düzeyi %20’ nin üstünde saptandığı durumlarda HbF nin varlığını araştırmak için derhal bir değerlendirme yapılmalıdır. Diabetin komplikasyonlarını elimine edecek bir HbA1c düzeyi belirlenememiştir. Amaç HbA1c nin düzeyini diabetik olmayan insanlardaki düzey olan %6.5’ un altında tutmak. HbA1c nin ölçümündeki hassasiyet çok önemlidir çünkü HbA1c deki % 1 lik yükselme ortalama kanşekeri düzeyinde %25-35 mg/dl ye karşılık gelir (1,2,3,4,5).

TİROTOKSİKOZ :

Tirotoksikoz, kanda tiroid hormonlarının (T4 ve/veya T3 veya her ikisinin) aşırı miktarlarda yükselmesi sonucu çevre dokuların yüksek seviyedeki hormonların etkisi altında kalması ile ortaya çıkan fizyolojik, biyolojik ve klinik bulguların oluşturduğu tabloyu tanımlayan bir terimdir (1). Bu sendromu tarif

etmek için yazarlar hipertiroidizm yerine genel bir terim olan tirotoksikozu tercih ederler. Çünkü klinik tablonun oluşması için sadece tiroid bezinin hastalanması gerekmez. Bir başka deyişle tirotoksikozda tiroid bezinin mutlaka aşırı salgı yapması söz konusu değildir. Hipertiroidizm terimi ise en sık görülen Graves hastalığında olduğu gibi tiroid bezinin aşırı miktarlarda hormon oluşturup salgılamasıyla ortaya çıkan tirotoksikoz için kullanılır (1). Kanda ve dokularda tiroid hormon düzeylerini artıran her türlü neden tirotoksikoz oluşturur.

Tirotoksikoz nedenleri:

A) Tiroidin I^{131} tutulumunu arttığı koşullar (Hipertiroidizm)

1. Toksik diffüz guvatr (Graves hastalığı)
2. Toksik nodüllü guvatr
3. Toksik multinodüler guvatr.
4. TSH oluşturan hipofiz adenomları ve parsiyel hipofiz resistansı
5. Trofoblastik tümörler

B) Tiroide I^{131} tutulumunun düşük olduğu koşullar

1. Thyrotoxicosis factitia.
2. Ektopik tiroid dokusu (struma ovarii, struma lingualis)
3. Subakut tiroidit.
4. Hashimoto tiroiditi'nin hipertirodi evresi
5. Sessiz ve ağrısız tiroidit
6. Postpartum tiroiditi
7. İyot alımının oluşturduğu tirotoksikoz
8. Amiodaron alımına bağlı tirotoksikoz

GRAVES HASTALIĞI:

Graves hastalığı aşağıdaki bulgulardan bir veya bir kaçının bir arada bulunması ile karakterlidir:

- a.Tirotoksikoz
- b.Diffüz guvatr.
- c.İnfiltratif oftalmopati
- d.İnfiltratif dermopati (pretibial miksödem)
- e.Tiroid akropakisi.

Prevalans:

Graves hastalığının prevalansı kesin belli değildir. Fakat ABD de halkın %0.4, İngiltere'de halkın % 2.2 'sinde hipertiroidizm oluştuğu tahmin edilmektedir. Greves hastalığı 40 yaş altındaki genç insanlarda spontan hipertiroidizmin en sık nedenidir. Kadın erkek oranı 7/1 veya 10/1 dir (1,3)

Patogenez:

Graves hastalığında birkaç patogenez sorumlu tutulmuştur:

1) Yaş ve cinsiyet: Hastalığın yaş ile ilgili insidansı daha önce belirtilmiştir. Hastalığın kadın sekste daha fazla görölmesinin nedeni diğer bazı otoimmün hastalıklardada söz konusu olduğu gibi henüz kesin aydınlatılamamıştır (1,3). Ancak immün cevapsızlık oluşmasında östrojenin rol oynadığı bilinmektedir ve immüniteyi düzenleyen genlerin cinsel kromozomlarda bulunması mümkündür.

2) Genetik faktörler: Graves'li hastaların ortalama %50'sinde otoimmün bir endokrin hastalığa ait aile hikayesi ve birinci derece akrabalarında hipertiroidizm sıklığının arttuğu gösterilmiştir. yapılan aile çalışmalarında hastaların akrabalarında Hashimoto hastalığı ve Graves hastalığının eşite yakın insidansta olduğu saptanmıştır (1). Günümüzde evresel faktörlerin hastalıkla ilgili HLA genlerini etkilediği görüşü hakimdir (1,3).

3) Otoimmünite Graves hastalığının klinik bulguları tiroid otoantikörlerin etkileri sonucu oluşmakta ve Graves hastalığının hipertiroidizmi de TSH reseptör antikörlerinin (TSH-R ab) etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Bu antikörler TSH reseptörlerine karşı oluşmaktadır ve TSH reseptörlerine bağlandığı zaman onları aktive eder. TSH'nin etkilerini taklit eder ve tiroid hormon biyosentezinin uyarılmasına yol açar (1). Graves hastalığı çok sıklıkla HLAB8 ve HLADR3 moleküllerini bulunduran kişilerde oluşur.

Patoloji: _____

Aktif tirotoksikozis evresi esnasında Graves hastalığının tiroid bezi için en uygun tanımı diffüz toksik guvatrdir. Tiroid bezi hem büyümüştür, hemde bütünüyle hastalıktan etkilenmiştir, vasküleritesi artmıştır. Kesilerde renk kırmızı ve parlaktır. Tiroid dokusu lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltridir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Graves hastalığındada hedef hücrelerde HLA sınıf 2 antijenlerinin aberan yerleşimi mevcuttur (1,3).

İnfiltratif oftalmopatik hastalarda, orbita içeriğine ait volüm hem retrobulber yağ dokusu artışı ve hem de extraoküler adele kitlesindeki hiperplazi nedeniyle artmıştır. Bağ dokusu artışının bir kısmı hiyaluronik asit temel maddesinin artışına bağlı ödem nedeniyledir.

Tirotoksikozlu hastalarda semptom ve fizik bulguların insidansı:

<u>Semptomlar</u>		<u>Fizik bulgular</u>	
Sinirlilik	%99	Taşikardi	%100
Terleme	%91	Guvatr	%100
Sıcağa hassasiyet	%89	Deri değişiklikleri	%97
Çarpıntı	%89	Tremor	%82
Yorgunluk	%88	Tiroid üzerinde üfürüm	%77
Kilo kaybı	%85	Göz belirtileri	%71
		Hepatomegali	%68
Taşikardi	%82	Atrial fibrilasyon	%10

Dispne	% 75	Splenomegali	%10
İştah artış	%65	Jinekomasti	%10
Göz şikayetleri	%54		
Bacaklarda şişme	%35		
Diyare	%23		
Anoreksia	%9		

Klinik Bulgular:

Graves hastalığının karakteristik bulguları, hipertiroidizm, diffüz Guvatr, infiltratif oftalmopati ve infiltratif dermopatiden ibarettir.

Hipertiroidizm: Kanda bulunan normalin üzerindeki tiroid hormonlarına bağlı olarak ortaya çıkan klinik bulgular nedeni ne olursa olsun tirotoksikozun çeşitli tiplerinde aynıdır.

Metabolik etkiler: Enerji metabolizmasının ve ısı oluşumunun uyarılması, bazal metabolizma hızını ve iştahı artırır, gıda alımı arttığı halde kilo kaybına neden olur. Sıcağa tahammülsüzlük azalır. Hastada sıcaklık hissi vardır. Aşırı terleme olur.

Kardiyovasküler bulgular: Çarpıntı hissi sıkır ve sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi veya atrial fibrilasyonla birlikte dir.Kalpte sistolik üfürüm duyulabilir. Daha önce iskemik kalp hastalığı olanlarda anjina pektoris şikayeti artar. Sistolik kan basıncı artarken diastolik kan basıncı düşer. Perikard frotmanı duyulabilir.

Derideki etkileri: Derinin ıslak ve nemli oluşu derideki vazodilatasyon ve hiperdinamik dolaşımın bir parçası olarak aşırı terlemeye bağlıdır.Saçlar incedir. Kolay kırılır, zayıftır ve dökülme olabilir.Gravesli

hasta ve akrabalarında saçların erken ağarması söz konusudur.

Gözler: Üst göz kapağı retraksiyonu kapak ve limbus arasındaki skleranın genişlemesine neden olur. Tirotoksikozlu hastalarda bakışlar sabit ve parlaktır. Göz kapağı retraksiyonu ile lid lag fenomeni birlikte görülür. Bu göz bulguları artmış adrenerjik aktivite sonucu oluşur.

Solunum sistemi: Dispne sık görülen bir semptomdur. Kalp yetersizliği ile ilgisi yoktur. Sıklıkla vital kapasite azalır. Dispnenin adele zafiyetine bağlı olduğu bilinmektedir.

Sindirim sistemi: İştah artışı mutlak bir semptomdur. En sık semptomlar barsak hareketleri ile ilgilidir,daire nadirdir. Barsak hareketlerinin sıklığı artmıştır ve sık dışkılama olur. Gravesli hastaların 1/3 ünde mide paryetal hücrelerine karşı otoantikör saptanmıştır. Vakaların %3'ünde pernisiyöz anemi gelişir.

Nöropsikiyatrik bulgular: Sinirlilik emosyonel labilite ve hiperkinezi en sık rastlanan sinir sistemi semptomlarıdır. Nadir vakalarda ağır psikiyatrik bozukluklar oluşabilir.

Adele fonksiyonu: Proksimal myopati siktir ve dikkatlice bir muayene yapılırsa birçok hastada saptamak mümkündür. Atrofi ve bitkinlikle karakterizedir, birçok spesifik bozukluk hemen tüm hastada elektromyografi ile saptanır. Bacakların proksimal adelelerinde sık görülen bitkinlik hali özellikle merdiven basamaklarını çıkarken, oturuş sandalyeden kalkarken kalça adelelerinde hissedilir. Hastalık ilerlemesi halinde progresif adele atrofisini veya polimiyozitisi taklit eder. Hastalarda keratinürü vardır ve kreatin klirensi azalmıştır.

Myopati kadınlardan çok erkeklerde görülür, hastalık ilerlerken distal adeleler, yüz ve göğüs adelelerinde etkilenir, hastalık miyasteniye gravisi taklit edebilir. Graves hastalığında timus büyüklüğünün sıkça görülmeside ilginçtir.

İskelet sistemi: Tirotoksik hastaların idrar ve gaitasında kalsiyum ve fosfor atılımı artmıştır. Aşırı mineral kaybı bazen radyolojik olarak gösterilen kemik demineralizasyonu (osteopeni) ve özellikle yaşlı kadınlarda kemik kırıklarına neden olur(1,2).

Tirotoksikozlu hastaların birçoğunda hiperkalsemi oluşur. Tirotoksikozdaki kalsiyum metabolizmasındaki değişiklikler kemik rezorpsiyonunu uyaran tiroid hormonunun direkt etkisine bağlıdır.

Hematopoetik sistem:Eritrosit sayısı normal fakat eritrosit kitlesi artmıştır. Eritropoetindeki artış tiroid hormonlarının eritroid ilige direkt etkisine ve eritropoetin artışına bağlıdır. Plazma volümündede artış

olur. Hemotokrit değeri normaldir (1). Hipertiroidili hastalarda HbA1c ve lipid peroksidaz düzeyi yüksekliği kanıtlanmıştır (5). HbA1c düzeyi, lipid peroksidaz düzeyi ve açlık kan şekeri düzeyi arasında pozitif korelasyon vardır bu nedenle hipertiroidili hastalarda HbA1c düzeyi yorumlanırken lipid peroksidaz düzeyi mutlaka değerlendirilmeye alınmalıdır (5,11,12,13,14,15,16).

Hastaların %3'ünde pernisiyöz anemi gelişir ve %3'ünde intrinsek faktör otoantikoları vardır. B12 emilimi normaldir. Gravesli hastaların 1/3'ünde mide paryatel hücrelere karşı otoantikolar oluşur.

Reproduktif fonksiyon menstrual kan akımı azalmıştır. oligomenore bazende amenore. Ovulasyon devam eder ancak bazı hastalarda kaybolur ve o zaman infertilite gelişir. Bazı erkek hastalarda jinekomasti gelişir.

Diffüz guvatr: Guvatr veya troidin büyümesi graves hastalığında hemen daima vardır. Ancak hastaların ortalama %3'ünde normal boyutlarda tiroid bezi saptanmıştır. Genelde tiroid bezi normalin 3-4 katı büyümüştür. Büyüme simetrik, diffüzdür, masiftir, nodülasyon yoktur. Bezin yüzeyi genelde düzdür ve vaskülerizasyon artmıştır.

Laboratuvar Bulguları:

Ağır veya orta dereceli graves hastalığında laboratuvar sonuçları anormaldir. Serum total ve serbest T3 ve T4 seviyeleri artarken, TSH seviyeleri normalin altına düşer. Serum T3 konsantrasyonu serum T4 konsantrasyonundan daha yüksektir. Ağır hastalığın birlikte olduğu durumlarda T4 ün T3 e dönüşümünün azalması sonucu total T3 düzeyleri normal bulunabilir(3).

Serum T4 tayinleri vakaların büyük kısmında tanı konulmasında yeterlidir. Ancak serum T4 düzeylerindeki artış kanda hormon bağlayan proteinlerdeki (TBG gibi) artış sonucu olabileceği için, beraberinde serbest T4 konsantrasyonları veya FT4 tayini yapılmalıdır. Bu iki değerde artmış ise tanı kesindir. 0.1Mu/L nin altındaki TSH konsantrasyonu aşırı tiroid hormonları oluşumu için patogemiktir.

Komplikasyonları:

Tirotoksik krizi: Tirotoksik kriz veya tiroid fırtınası tirotoksikoz bulgularının ileri derecede artması sonucu oluşan klinik tablodur. Nadir fakat çok ağır komplikasyondur. Sıklıkla graves hastalığında, fakat

bazende toksik multinodüler guvadır hastalığında oluşur. Tirotoksik kriz hemen daima aniden başlar ve daha önce tirotoksikozu olan, tam tedavi edilmemiş hastalarda oluşur. Daima enfeksiyon, travma, acil cerrahi müdahale gibi krizi başlatan bir neden bulunur. Tiroid hormon seviyeleri normal seyirli tirotoksikozunkinden farklı değildir. Klinik tabloda şiddetli hipermetabolizma belirtileri hakimdir. Ateş vardır, aşırı terleme olur, aşırı taşikardi, pulmoner ödem veya konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Bulantı, kusma ve karın ağrısı en erken semptomlardandır. Tanı konulamaz ve tedavi yapılmaz ise ölüm kaçınılmazdır. Laboratuvar bulguları beklenmeden tedaviye başlanmalıdır.

İnfiltratif Oftalmopati:

Oftalmik değişiklikler graves hastalığının başlıca belirtilerindendir. Hipertiroidizme bağlı göz belirtileri hastalığın düzelmesi ile normale döner. Oftalmopati hastalığın tedavisinden sonra sıklıkla düzelmez. İnfiltratif oftalmopati hastaların %50 sinde sıklıkla vardır. Göz adalelerinde şişme, retroorbital yağ artışı gibi değişiklikler olduğu saptanır. Egzoftalmus sıklıkla asimettiktir; göz kürelerinin arkasında basınç hissi ile birlikte, ağır vakalarda körlüğe doğru giden kornea ülsresyonu veya enfeksiyonu gelişebilir.

İnfiltratif Dermopati:

Vakaların ortalama %5-10 unda oluşur, hemen daima infiltratif oftalmopati ile birlikte. Pretibial alandaki derinin menekşe rengindeki endurasyonu söz konusudur (pretibial miksödem), ayrıca ayağın dış yüzeyinde gelişebilir, portakal kabuğu görünümündedir, çevredeki sağlam dokularda net bir çizgi ile ayrılır. Çomak parmak ve osteoartropati de nadiren bu bulgularla beraber bulunabilmektedir (tiroid akropaksisi).

Tirotoksikoz' un Tedavisi:

Tirotoksik ve oftalmopatik belirtiler için mevcut tedavi yöntemleri palyatiftir ve hastalığın kesin çözümüne ait değildir.

Graves hastalığındaki tirotoksikoz tiroid hormon salınımındaki hıza bağlıdır. Bu nedenle tedavinin bütün tipleri hormon sekresyon hızının azaltılmasına yöneliktir. İlaçlar hormon sentez ve salınımındaki bir veya birkaç evreyi engelleyerek etkili olurlar veya hormon aşırı salınımına neden olan tiroid doku miktarını

azaltmayı hedeflerler.

Tirotoksikoz tedavisi 3 ana grupta incelenmelidir.

- 1)Tıbbi tedavi
- 2)Cerrahi tedavi
- 3)Radyoaktif iyot tedavisi

1) Tıbbi tedavi :

Tirotoksikoz tedavisinde kullanılan ilaçların etkilerinin ilk görüldüğü yer hormon biyosentezinin ilk evresini oluşturan iyod transportudur. Thiocyanatlar ve perchlerate iyodun tiroid bezine girişini engeller. Bu ilaçların etkisi, tiroid bezine iyod girişini azaltarak hormon yapımı için gerekli olan iyot miktarını azaltmaya dayanır. Bu ilaçların en önemli yan etkileri aplastik anemidir.

Thionamidler:

Halen tirotoksikozlu hastaların tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Etki özellikleri şöyle sıralanabilir.

- 1)Tiroid peroksidaz enzimini engeller
- 2)Propiltiourasil periferik dokularda T4' ün T3 e dönüşmesini azaltarak, aktif hormon yapımını önlemiş olur.
- 3)Bu ilaçların son yıllarda saptanan immünosupresif etkileri de özellikle otoimmün bir hastalık olan gravesin tedavisinde önemlidir.
- 4)Thionamidler, tiroid bezinde iyodür pompasını engelleyemediklerinden tiroid hücrelerinde iyodür yoğunluğunu önleyemezler.
- 5)Tiroid bezinde çok büyük bir hormon deposu vardır. Bu nedenle gravesli hastalarda ötiroidizme dönüş ortalama 3 ay gibi bir sürede oluşur.
- 6)Graves hastalığında spontan remisyon ve aktivasyon evreleri vardır. Antitiroid ilaçlar aktivasyon evresinde verildiğinde hastaların 1/3 veya 1/2 sinde uzun remisyonlar elde edilebilmektedir.

İyodürler ve iyod içeren ilaçlar:

Tirotoksikoz tedavisinde 1943 yılına kadar tek ilaç olarak kullanıldı. Etki mekanizması thionamidlerinkinden farklıdır. Etkinliği paradoksaldır. Fizyolojik miktarlarda verilen inorganik iyod tiroid

hormon sentezinde doza bağlı bir artışa neden olur. Farmakolojik dozlarda verilen inorganik iyod ise,tiroid hormon sentezinde akut olarak bir azlmaya sebep olur.

Beta bloker ilaçlar(propranolol):

Yüz yıldan beri hekimler hipertiroidizm ve sempatik hiperaktivite arasındaki benzerlik dikkat edilmesi gereğini vurgulamışlardır. Gelişmelerde tiroid hormonları ile katekolaminler arasında bir sinerjizm olduğu fikrini desteklemektedir,bu tip ilaçların prototipi propranololdür.

Klinik olarak propranolol çabuk ve iyi bir düzelme sağlar. Hipertiroidiye bağlı sinirlilik, tremor ve çarpıntı düzelir, kalp hızı yavaşlar, atrial fibrilasyon varsa sinüs ritmine döner, kalp debisi azalır. Amenoreli kadınlarda menstruasyon tekrar başlar. Propranololün tiroid bezine direkt etkisi yoktur. Sadece tiroid hormon metabolizmasına etkilidir. Ayrıca periferde T4 ün T3 e dönüşümünü önler.

Lityum karbonat:

Lityum tiroid bezinde hormon sentezini engellemesi yanında, asıl etkisini tiroid hormon salınımını engelleyerek gösterdiği saptanmıştır. Lityumun tedavi endikasyonları tam olarak saptanmamıştır, ancak yardımcı bir ilaç olarak kullanılmaktadır.

Deksametazon:

Tirotoksikozun süratla düzelmesi gerektiğinde kullanılan bir ilaçtır. Altı saat aralarla 2 mg dozda verilir.Tiroid hormonlarının bezden salınmasını ve periferde T4' ün T3'e dönüşümünü önleyerek etkili olur.

2)Radyoaktif iyod tedavisi:

I^{131} hipertiroidizm tedavisinde en çok kullanılan ajanlardan biridir. I^{131} verilmesinin gayesi radyasyon tiroiditi oluşturmaktır. optimaldurumda, hipotiroidizm oluşturmadan tiroid fonksiyonunu normale çevirecek seviyede bezde yeteri kadar harabiyet sağlanmasıdır.

3) Cerrahi tedavi:

Graves hipertiroidizminin tedavisinde önemli yeri vardır.Sıklıkla subtotal tiroidektomi uygulanır, amaliyat esnasında hasta ötiroid olmalıdır.

Amaliyat için endikasyonlar;

1-Hastaların RIA'un karsinojenik veya teratojenik etkilerinden korkması

- 2-Çok büyük ve aşırı fibroziz gelişmiş tiroid bezi varlığında
- 3-Üst solunum yolu obstrüksiyonu olan hastalarda
- 4-Graves hastalığı ve soğuk nodül beraberliği olan hastalarda.
- 5-Gebelikte
- 6-Tiroid dokusunun substernal uzanması halinde.

HİPOTİROİDİ:

Genel bilgiler:

Hipotiroidi, tiroid hormonlarının eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir sendromdur ve metabolik bir yavaşlama ile karakterizedir. Ortaya çıktığı yaşa ve tiroid hormonlarının eksikliği veya etkisizlik derecesine bağlı olarak özellikler gösterir.

Hipotiroidi subklinik şekilde olabileceği gibi miksödem koması şeklinde kendini gösterebilir. Hipotiroidi bebeklikte(Kretinizm) ve çocukluk çağlarında(Juvenil hipotiroidizm) ortaya çıktığında kayda değer büyüme ve gelişme geriliğine yol açabilir. Erken tanı ve tedaviye başlanması gerekir. Gecikme geri çevrilemeyecek kalıcı bozukluklara yol açar.

Hipotiroidi primer tiroid patolojisine bağlı olarak(primer hipotiroidi) veya hipotalamustaki bozukluktan (tersiyer hipotiroidi) ileri gelebileceği gibi nadiren tiroid hormonlarının periferik etkisizliğine bağlı olarak ortaya çıkabilir.Guvatlı hipotiroidi ve guvatsız hipotiroidi diye ayrım yapılmaktadır, ancak otoimmün tiroidite bağlı bir primer hipotiroidide tiroid büyük de olabilir veya son dönem atrofisinde guvatr tespit edilmeyebilir.

Klinik Belirtileri:

Tiroid hormonları değişik metabolik fenomenleri etkilediğinden, hipotiroidin geliştiği yaşa ve hormonların eksiklik ve etkisizlik derecesine göre değişik organ sistemlerine ait bulgu ve belirtilerle seyreder.

Deri:

Hipotiroidide hidrofilik aminoglikanların yıkımı azalır ve kappiller permabilitede artışı meydana gelir, bunlar ara dokuda birikmeye başlayarak intertisyel ödeme yol açarlar. Deride ve adelerde belirgin

olmak üzere ara maddenin dağılımı bozulur. Hastalık tedavi edilmez ise su tutulur. PAS pozitif müsinöz bir ödem gelişir . Bu derinin şiş, soluk ve kaba bir görünüm almasına yol açar. Miksödem gelişir. Miksödem gode bırakmaz, göz çevresinde el ve ayakların sırt kısımlarında supraklavikular bölgede belirgindir. İntertisiel birikim dilin büyümesine larinks ve larinks mukozalarının kalınlaşmasına sebep olur.

Sinir sistemi:

Santral sinir sisteminin gelişimi için tiroid hormonları gereklidir. Fetal hayatta veya neonatal dönemde eksikliği beyin gelişiminin duraklamasına yol açar. kortikal nöronlarda hipoplazi myelinizasyonda gecikme ve damarlanmada azalma ile karakterizedir. Post natal dönemde eksikliği düzeltilmez ise irreverzibl zedelenme gelişir. Erişkin yaşda başlayan hipotiroidide SSS deki belirtiler daha siliktir. Entellektüel fonksiyonlarda yavaşlama karakteristiklerinden biridir, sensori motor bir ağırlık vardır. Yaşlılarda demans vardır ve genellikle senil demans ile karıştırılır. Miks ödem komasında epileptik ataklarda görülebilir.

Kardiovasküler sistem:

Tiroid hormonlarının eksikliği nedeniyle kardiovasküler sistemde pozitif inotropik ve kronotropik etkilerin kaybolması atım hacmini ve kalp hızını azaltır. Periferik resistans artmış, kan volümü azalmıştır. Cilde giden kan akımındaki azalma solukluğa ve soğukluğa neden olur. Otopsi çalışmalarında hipotiroidide koroner arter hastalığı insidansı konusunda değişik görüşler bulunmakla beraber, otopsi çalışmalarında hipotiroidide hiperkolesterolemi yanında hipertansiyonunun varlığı gösterilmiştir. Hipotiroidili hastalar tiroid hormonu ile yerine koyma tedavisine alındıklarında sıklıkla angina pektoris ortaya çıkmakta veya mevcut ise şiddetlenmektedir. EKG de sinüs bradikardisi, P-R uzaması, voltaj düşüklüğü, T dalgası düzleşmesi veya negatifleşmesi gözlenir. EKO da perikardiyal sıvı toplanması gözlenabilir.

Solunum sistemi:

Maksimal solunum kapasitesi ve difüzyon kapasitesi azalmıştır. şiddetli hipotiroidide solunum adellerinin miksödemli infiltrasyonu ve solunum merkezinin depresyonu gelişir. Obstrüktif uyku apneleri oldukça sıktır ve ötroid durumun sağlanması ile kaybolur.

Gastrointestinal sistem: İştah azalışı mevcuttur, sınırlı bir ağırlık artışı dokularda hidrofilik mukopolisakkaridlerin birikmesinden ileri gelir. Azalmış besin alımı ve barsak peristaltizminin azalması kabızlığa neden olur. Karsino embriyogenik antijen hipotiroidide artabilir.

Hematopoetik sistem:

Hipotiroidide hematolojik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. O₂ ihtiyacının azalması total eritrosit seviyesinde ve eritropoetin seviyesinde azalma meydana getirir. Normositik normokrom anemi gelişir, hipotiroidide B12 seviyesi düşük bulunmakta ve intrinsik faktör vermekle düzeltilmektedir. Faktör VIII ve IX azalmasına bağlı pıhtılaşmada defekt gelişebilmektedir.

Lokomotor sistem:

Kemiklerin büyümesi ve gelişmesi için tiroid hormonlarının mevcudiyeti şarttır. tiroid hormonları büyüme hormonununun hem sekresyonunu hemde etkisini kuvvetlendirmektedir. Tiroid hormonları kemiğin normal matürasyonu için gereklidir. Alkalan fosfotaz, juvenil ve infantil hipotiroidide karakteristik olarak düşüktür.

Metabolizma:

Enerji metabolizmasında yavaşlama O₂ tüketiminde azalmaya, bazal metabolizmanın düşmesine, iştah azalmasına, beden ısısının düşmesine ve soğuk intolaransına sebep olur. Oral glikoz tolerans testi karakteristik olarak yassıdır ve insülin cevabı gecikmiştir. Glukoz absorpsiyonu yavaşlamıştır. Diabetli hastalarda hipotiroidi gelişirse insülin ihtiyacı azalmaktadır. Kolesterol yüksekliği primer hipotiroidide en sık rastlanan bulgulardan biridir, tirigliseridlerde de artış olabilir(1,6). Sublinik hipotiroidinin hipoglisemik etkisi görülmesine karşın HbA1c düzeyinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir(6,26,27,28,29,30,31).

Endokrin sistem:

Uzun süre devam eden primer hipotiroidide tirotrop hücrelerin hiperplazisi ile adenohipofiz büyür, sella genişler. Primer hipotiroidili hastaların çoğunda TSH artışı ile paralelizim gösteren serum prolaktin yükselmesi gözlenmektedir. Ağır ve uzun süren hipotiroidilerde hipofiz ve adrenal fonksiyonlarında da bir azalma meydana gelebilir. Kronik otoimmün tiroiditis ve adrenal yetmezlik aynı hastada bulunabilir(schimidt sendromu). Hipotiroidide adrenal fonksiyonlar baskılanmıştır.

Reprodüktif sistem:

Her iki cinstede TH seksüel gelişimi ve üreme fonksiyonunu etkiler. Bebeklikte başlayan hipotiroidi tedavi edilmemişse seksüel gelişme olmaz. Uzun süren hipotiroidide sekonder hipofizer yetmezlik gelişebilir. Buda ovaryumda atrofi ve amoneroya yol açar.

Erkeklerde hipotiroidizmde libido azalır, oligospermi ve impotens gelişebilir, androjenlerin sekresyonu azalır. Histolojik incelemeler hem overlerde hemde testislerde dejeneratif değişiklikler bulunduğunu göstermektedir.

Klinik Tipleri Ve Özellikleri:

Erişkin hipotiroidisi:

Erişkinde hipotiroidi sinsi seyirli bir başlangıç gösterir. İlk semptomlar non spesifiktir(kabızlık, soğuk tahammülsüzlüğü, letarji ve menoraji gibi). Daha sonraki aylarda entelektüel ve motor aktivitede yavaşlama başlar, iştah azalır ve ağırlıkta hafif bir artma olur. Hastalar deri kuruluğundan, adelerin sertleşmesinden, kramplardan, saçların dökülmesinden yakınır. Ses kalın ve çatlak bir karakter alır, işitmede keskinlik azalır, yüz ifadelerinde küntlük, deride solukluk ve soğukluk periorbital yumuşak ödem, geniş ve büyük bir dil peltek ve ağır konuşma ile tipik bir miksödem tablosu gelişir.

Bebeklik çağında hipotiroidi ve kretinizm:

Hipotiroidide klinik tablo TH larının eksikliğinin belirlediği yaşa ve eksikliğin şiddetine göre değişir. Hipotiroidi doğumda mevcut olabilir veya ilk birkaç ay içinde ortaya çıkabilir. Bulgu ve belirtiler TH yetersizliğinin derecesi ile orantılıdır. Bebeklikte ağır hipotiroidi mental gelişmede gecikme ile karakterli kretinizme yol açar. Neonatal devrede fizyolojik sarılığın uzun sürmesi, solunum güçlüğü, siyanoz, beslenme problemi, kabızlık, samnolens ve sebat eden umbilikal herni dikkat çeker. Kemik olgunlaşmasında aşırı bir gecikme vardır. Hipotiroidide bebeklikte kemiklere ait en patogonemik belirti epifizer disgenezistir. Yerine koyma tedavisine zamanında başlamakla bu belirtilerin oluşumu önlenir. Tedavi gecikirse mental bozukluklar normale çevrilemez.

Miksödem Koması:

Miksödem koması hayatı tehdit eden acil durumlardan birini oluşturmaktadır. Tedavi edilmemiş hipotiroidinin son evresi olarak gelişebilir. Stupor, koma, şok ve ölümlü sonuçlanabilir. Spontan soğuğa maruz kalmakla, enfeksiyona bağlı olarak, solunum yolları hastalığı sonucu, kalp yetmezliği, vasküler hastalıklar, ileus, aşırı sıvı verilmesi, sedatif ve narkotiklerin verilmesi sonucu açığa çıkabilir. Stupor ve

komaya ilaveten hipotermi vardır, hiper kapni ve hipoksi vardır, hipotansiyon ve hipoglisemi görülebilir. EKG de düşük voltaj ve bradikardi tanıya varmada yardımcı laboratuvar bulgularıdır. Serum ST3 ve ST4 düşüklüğü, yüksek TSH veya düşük TH düzeylerine rağmen düşük veya artmamış TSH tanıyı kesinleştirir.

Hipotiroidi Tanısı:

Hipotiroidi tanısı klinik bulguların laboratuvar olarak desteklenmesi ile konur. Tanıda laboratuvar olarak önemli unsurlar tiroid hormonları (Özellikle serbest fraksiyonları) ve TSH dir. Ancak, primer hipotiroidi de TSH artışı ve buna bağlı stimülasyon ile bu T3 düşüklüğü telafi edilebilir ve klinik olarak hipotiroidili hastaların %20-30' unda T3 normaldir, ayrıca T3 düşüklüğü, normal serum T4 ve TSH ile birlikte, tiroid dışı hastalıkların seyri esnasında ve bazı ilaçların etkileri ile de ortaya çıkabilir. Serum TSH ölçümü, hipotiroidi tanısının vazgeçilmez unsurunu teşkil eder. Hem hipotiroidinin tanısında hemde primer ve sekonder tipleri ayırt etmede yararlıdır. Primer hipotiroidinin açık klinik şeklinde TH düşük, TSH ise yüksektir. Primer hipotiroidinin subklinik şeklinde(kopmansa hipotiroidi) TH normal TSH yüksektir. Hipotalamik veya hipofizer hastalığa bağlı sekonder hipotiroidide ise TH düşük, TSH artmamıştır. TSH düşük ve normal sınırlardadır.

TSH ölçümü sadece primer hipotiroidiyi tanıda çok duyarlı bir laboratuvar testi olmakla kalmaz, hipotalamo-hipofizer bir hastalığa bağlı ve nöroşiroji girişimi gerektirecek bir durumun da tespitini sağlar.

Tedavi:_____

Hipotiroidi tedavisinde genellikle L-Tiroksin(T4) kullanılmaktadır. T4 verilmekle normal T4 ve T3 düzeyi sağlanmaktadır . T4 T3' e dönüştüğünden fizyolojik bir yerine koyma sağlanmakta ve tiroid hormonlarında geniş oynamalar önlenmektedir.

Erişkinde hipotiroidinin klinik ve biyosimik belirtilerini gidermek için yeterli doz 0.1-0.2 mg T4/gündür. 70 yaşın üzerinde doz %20 düşük tutulur.Tedaviye küçük dozla 0.05/mg/gün başlayıp tedricen (4'er hafta arayla) artırmak uygun olur. Yaşlı ve kardiyak hastalarda başlangıç dozu daha küçük olmalıdır. Yüksek TSH ,tedavinin yetersiz olduğunu gösterir, buna mukabil TSH nın normal olması iyi tedaviyi gösterir. Doz ayarlanmasının sadece test sonuçlarına bakarak değil, klinik durumunda dikkate alınarak yapılması uygun olur. T4 'ün yarı ömrü 7 gündür birkaç gün alınmaz ise aşırı belirtiye yol açmaz.

Semptomu olmayan T4'ü normal, TSH sı yüksek, subklinik hipotiroidinin tedavisi yapılmalıdır? Tiroid büyüklüğü bir endikasyon teşkil eder. Tiroid hormonu ile hipotiroidi bulgu ve belirtilerinin pek çoğu birkaç ay içinde kaybolur. Tedaviye ilk cevap diürez artışı, ağırlık ve şişliklerde gerileme ile kendini gösterir.

Miksödem Koması Tedavisi:



Süratle tedavisi gereken acil medikal duruma girer. Tedavi yoğun bakım ünitesinde yapılmalıdır, L-Thyroxin intra venöz olarak verilmelidir, başlangıç dozu olarak 0.3-0.4 mg T4 hemen damardan verilir. Duruma göre günde 0.1-0.5 mg ile hasta ağızdan beslenmeye geçince devam edilir.

MATERYAL VE METOD

Dr.Lütfü Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniklerine baş vuran hastalardan Eylül 2004-Aralık 2004 tarihleri arasında, 20 hipertiroidili, 18 hipotiroidili ve 13 sağlıklı kontrol hastası randomize olarak seçilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- Hematolojik bir hastalığın olmaması.
- Hipo ve hipertiroidi hastalarının yeni tespit olması ve tedavinin başlamamış olması.
- Hastaların diabet hastası olmaması.
- Açlık kan şekerlerinin normal (76-110)mg/dl sınırlarda olması.
- Çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen hastalar olması.
- 20 hipertiroidili, 18 hipotiroidili, 13 sağlıklı kontrol hastası randomize olarak seçilmiştir.

Hastanemizin biyokimya laboratuvarında; açlık kan şekeri, TSH, FT3, FT4, hemoglobin, HbA1c, HbA1c yüzdesi ve MCV tetkikleri yapıldı.

İstatistiksel analiz:

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programıyla yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalar da tek yönlü varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvuran 51 hastadan 20 si hipertiroidi, 18'i hipotiroidili, 13'ü kontrol hastası randomize olarak seçilmiştir. Toplam 51 Hastanın yaş ortalaması $42,27 \pm 11,92$ (minimum yaş 18, maksimum yaş 63), 11 (%21,6) erkek, 40 (%78,4) Kadın hastalardan oluşmaktadır.

Hipertiroidi grubunun yaş ortalaması $45,9 \pm 11,32$ (minimum yaş 18, maksimum yaş 63), 5 (%25) erkek, 15 (%75) Kadın hastadan oluşmaktadır.

Hipotiroidi grubunun yaş ortalaması $40,39 \pm 12,31$ (minimum yaş 18, maksimum yaş 55), 3 (%16,7) erkek, 15 (%83,3) Kadın hastadan oluşmaktadır.

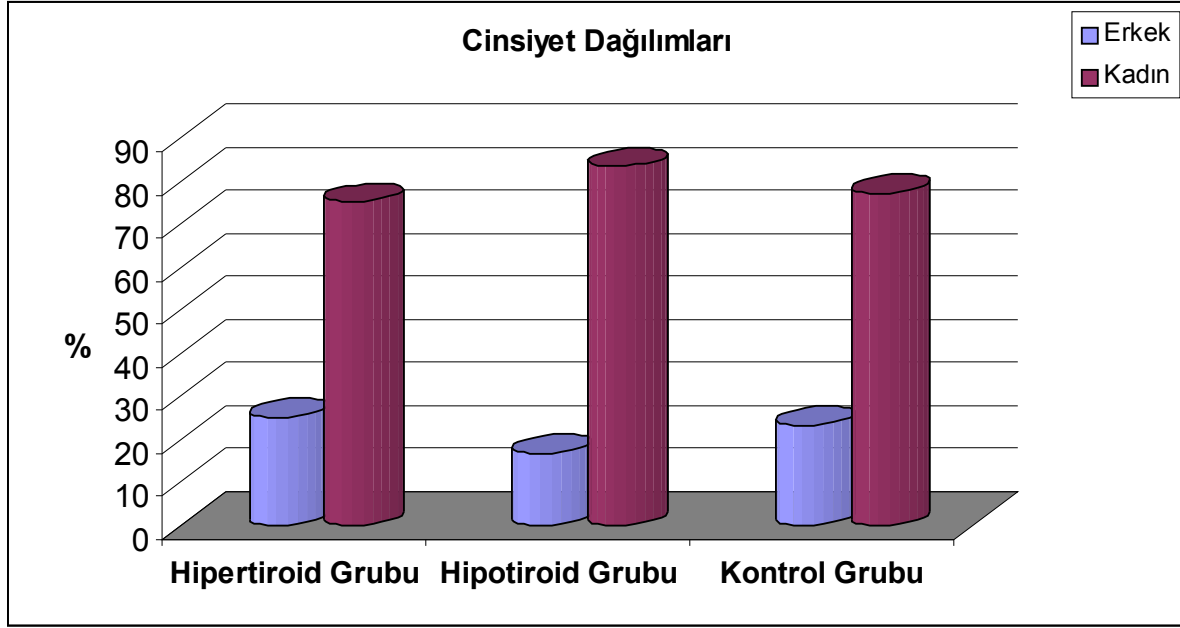
Kontrol grubunun yaş ortalaması $39,31 \pm 11,73$ (minimum yaş 19, maksimum yaş 61), 3 (%23,1) erkek, 15 (%76,9) kadın hastadan oluşmaktadır.

Tablo-I: Hipotiroidi, hipertiroidi ve kontrol gruplarında yaş ortalaması

		Hipertiroid Grubu	Hipotiroid Grubu	Kontrol Grubu		
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
Yaş		45,9±11,32	40,39±12,31	39,31±11,73	F :1,59	p:0,215
cinsiyet	Erkek	5 (%25)	3 (%16,7)	3 (%23,1)		
Cinsiyet	Kadın	15 (%75)	15(%83,3)	10(%76,9)	χ²:0,41	p:0,814

Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (F:1,59 p=0,215).

Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (χ^2 :0,41 p=0,814). (tablo-I).



Şekil-1: Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Tablo-II: hipotiroidi, hipertiroidi ve kontrol gruplarında TSH, FT3 ve FT4

	Hipertiroid Grubu	Hipotiroid Grubu	Kontrol grubu		
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	F	P
TSH	0,18±0,32	7,51±2,55	1,18±0,68	115,21	0,0001
FT3	8,91±5,79	4,68±0,81	5,43±0,6	7,00	0,002
FT4	24,52±15,18	13,97±2,52	17,25±2,12	5,85	0,005

Şekil-2: Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarında TSH, FT3 ve FT4

Tablo-IV: Hipertroidi, hipotroidi ve kontrol grubunda AKŞ, Hb,HbA1C ve MCV

	Hipertroid Gurubu	Hipotiroid Gurubu	Kontrol Gurubu		
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
Açlık Kan Şekeri	92,3±12,43	93,61±10,54	95,08±15,07	0,20	0,824
Hemoglobin	12,81±2,44	12,86±1,39	12,82±1,71	0,00	0,996
HbA1C	0,73±0,37	0,41±0,08	0,42±0,07	8,13	0,001
HbA1C%	6,09±1,1	5,38±0,37	5,15±0,33	7,56	0,001
MCV	78,45±16,3	88,96±3,88	86,26±5,12	4,81	0,013

Tablo-V: Hipertroidi, hipotroidi ve kontrol gruplarında HbA1C ve MCV' nin karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	HbA1C	HbA1C%	MCV
Hipertiroid Grubu / Hipotiroid Grubu	P < 0.001	P < 0.05	P < 0.05
Hipertiroid Grubu / Kontrol Grubu	P < 0.01	P < 0.01	P > 0.05
Hipotiroid Grubu / Kontrol Grubu	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05

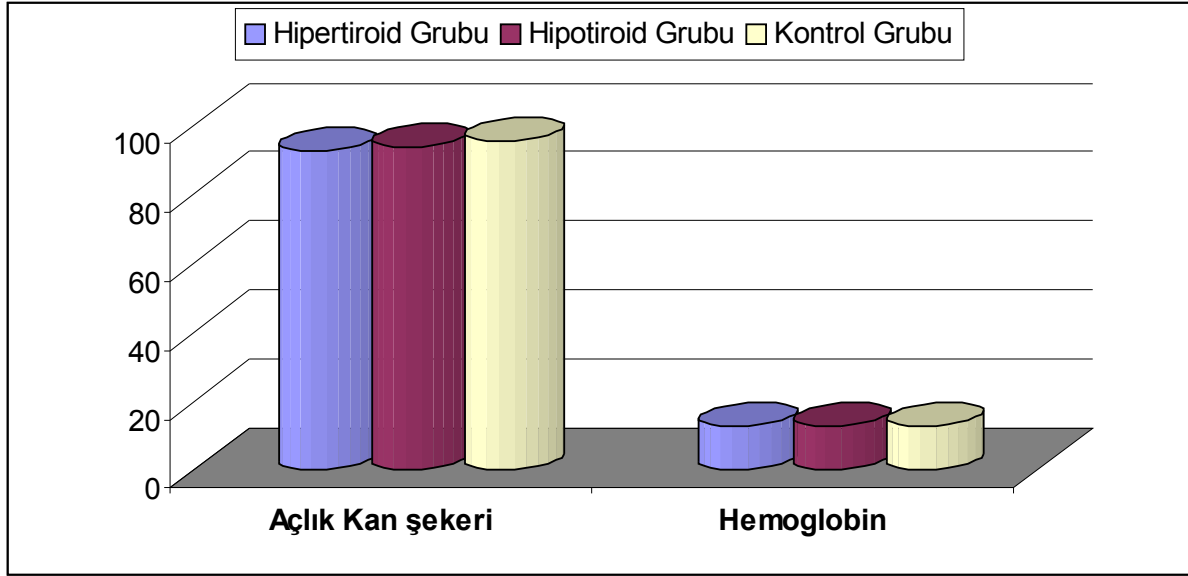
Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının açlık kan şekeri ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (F:0,20 p=0,824).(Tablo-IV).

Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının hemoglobin ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (F:0,00 p=0,996).

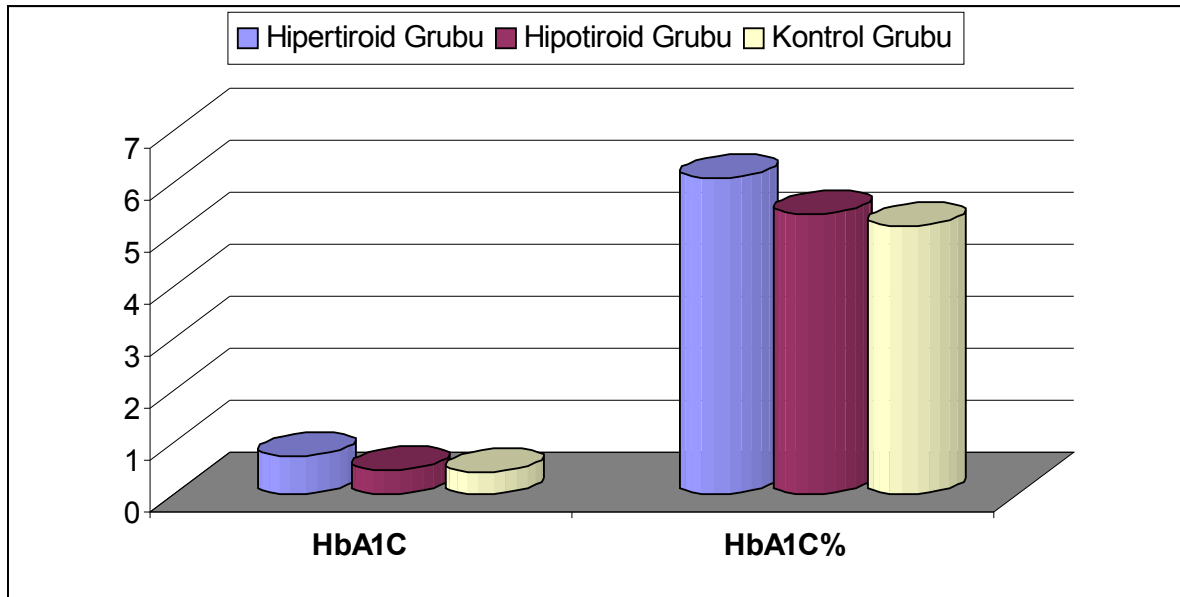
Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının MCV ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir (F:4,81 p=0,013). Hipertiroidi grubun MCV değerleri Hipotiroidi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,05). Hipotiroidi ve kontrol gruplarının HbA1C% değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının HbA1C ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir (F:8,13 p=0,001). Hipertiroidi grubun HbA1C değerleri Hipotiroidi ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001, p<0,01). Hipotiroidi ve kontrol gruplarının HbA1C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05)

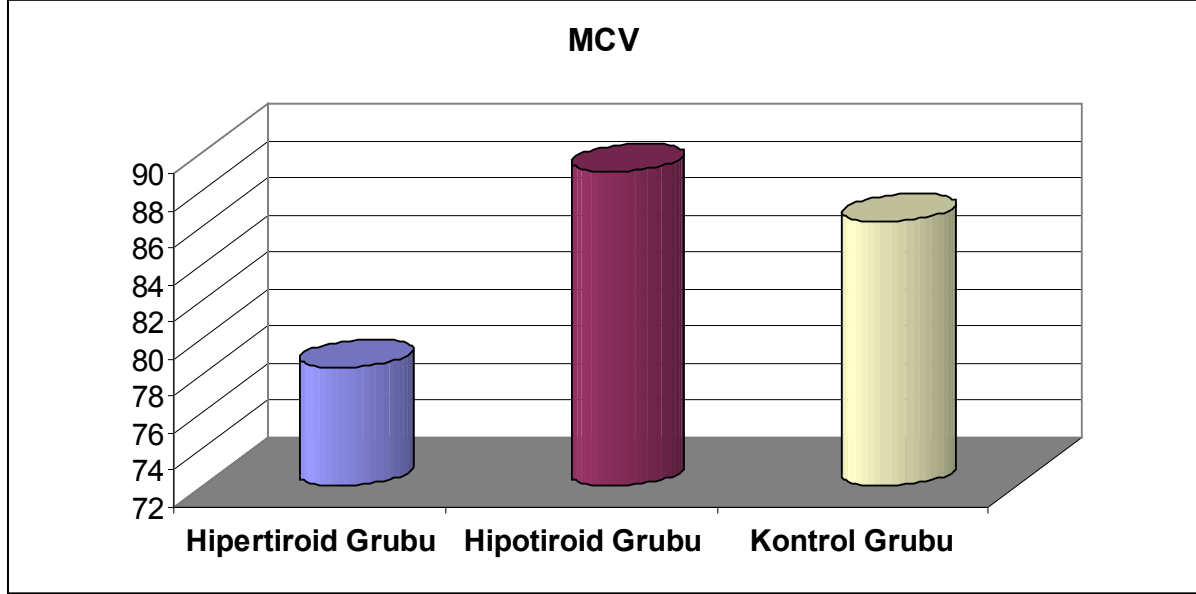
Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının HbA1C % ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir (F:7,56 p=0,001).(Tablo-V). Hipertiroidi grubun HbA1C% değerleri Hipotiroidi ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,01, p<0,05). Hipotiroidi ve kontrol gruplarının HbA1C% değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05)



Şekil-3: Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının AKŞ leri ve Hb değerleri



Şekil-4: Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarında HbA1C ve HbA1C% değerleri



Şekil-5: Hipertiroidi,hipotroidi ve kontrol grubunda MCV değerleri

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki; hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının açlık kan şekeri ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (F:0.20 P=0.824).

Hipertiroidili hastalarda oksijen tüketiminin artması doku oksijen miktarını azaltır, buda eritropoetin uyarılması yoluyla eritrosit kütleini artırır (11,20). Hipertirodi deoksi hemoglobinin yükselmesine neden olur, deoksi hemoglobinde oksihemoglobinden 2 kat daha hızla glikolize olur. Bütün bunlar hipertiroidili hastalarda açlık kan glikozunun yükselme nedenini açıklar (21,22,23,24).

Subklinik hipotiroidin hipoglisemik etkisi görülmesine karşın HbA1c düzeyinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (7,27,28,29,30,31,32).

Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının hemoglobin ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (F:0,00 P=0,996).

Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının HbA1c ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir (F:8.13 P=0.001). Hipertiroidi grubun HbA1c değerleri hipotiroidi ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001, p<0,01$). Hipotirodi ve kontrol gruplarının HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bizim çalışmamız K.M.Mohan Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilen hipertiroidili hastalarda lipid peroksidasyonunun artması ile birlikte HbA1c ninde arttığı bulgusunu desteklemektedir (5). A.Mohn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidizmin hipoglisemik etkisi görülmesine karşın HbA1c düzeyinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir şeklindeki bulguda bizim çalışma sonuçlarımızla örtüşmektedir (7). Henry C.Ford ve arkadaşlarında hipertiroidili hastalarda serum furuktozamin değerlerinin düştüğünü HbA1c'nin düşüklüğünü göstermişlerdir(6).

Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının HbA1c% ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir (F:7,56 P=0,001). Hipertiroidi gurubun HbA1c% değerleri hipotiroidi ve kontrol guruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01, p<0.05$). Hipotiroidi ve kontrol guruplarının HbA1c% değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hipertiroidi, hipotiroidi ve kontrol gruplarının MCV ortalamaları arasında istatistiksel farklılık

gözenmiştir (F:4.81 P=0,013). Hipertiroidi gurubun MCV degerleri hipotiroidi gurubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Hipotiroidi ve kontrol guruplarının HbA1c% degerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki hipertiroidi ile HbA1c yüksekligi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelesyon vardır.

ÖZET

Hipertiroidi gurubun MCV değerleri hipotiroidi gurubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hipotiroidi ve kontrol guruplarının HbA1c % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.. Hipertiroidili gurubun HbA1c % değerleri hipotiroidi ve kontrol guruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular bize Hipertiroidili hastaların büyük çoğunluğunda anormal gılisemik regülasyonun olacağı konusunda yeni kanıtlar sağlanmıştır.

KAYNAKLAR:

- 1 .Endokrinoloji Temel ve Klinik.Prof.Dr.Selahattin Koloğlu.2.Baskı,2005,MN Medikal ve Nobel,İstanbul,155-280.
- 2.Tietz textbook of clinical chemistry. Carl A.Burtis,Ph.D.Edward R.Ashwood,M.D.Third Edition.2003.790-796.
- 3.Harrison's principles of internal medicine. Braunwald, Fauci, Kasper, HouseR,Longo,Jameson,2019-2025,2003. 15th edition.,
4. Textbook of Family Practice.Robert E.Rakel,MD.Sixth edition-2002.1053,1044-1045.
- 5.Possible link between glycated hemoglobin and lipid peroxidation in hyperthyroidism.K.M.Mohan Kumar,Zachariah Bobby,N.Selvaraj,Ashok Kumar Das,Bidhan Chandra Koner,S.K.Sen,R.Ramesh,P.Ranganathan.Clinica Chimica Acta 342 (2004) 187-192.
- 6.Hemoglobin A1 and serum fructosamine levels in hyperthyroidizm.Henry C.Ford,W.Chew Lim and Michael J.Crooke.Clinica chimica Acta, 166(1987)317-321.
7. The effect of subclinical hypothyroidizm on metebolik control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus.A.Mohn,S.Di Michele,R.Di Luzio,S.Tumini and F.Chiarelli.Department of Paediatrics,University of Chieti,Chieti,İtaly.
8. Higgins PJ,Garlick RI,Bunn HF.Glycosylated hemoglobin in human and animal red cells.Role of glucose permeability.Diabetes 1982;31:743-748.
9. Smith RJ,Koenig RJ,Binnerts A,Soeldner JS,Aoki TT.Regulation of HbA1c in human erythrocytes in vitro.J Clin Invest 1982;69:1164-1168.
- 10.McClellan JE, Donegan C,Thorup OA, Leavell BS. Survival time of the erythrocyte in myxedema and hyperthyroidism. J Lab Clin Med 1958; 51: 91-96.
- 11.Muldowney FP, Crooks J, Wayne EJ. The total red cell mass in thyrotoxicosis and myxoedema. Clin sci 1957; 16: 309-314.
- 12.Olufemi s,Talwar D, Robb DA. The relative extent of glycation of hemoglobin and albumin. Clin Chim Acta 1987;163:125-36.

13. Mayer TK, Freedman ZR. Protein glycosylation in diabetes mellitus: a review of laboratory measurements and of their clinical utility. *Clin Chim Acta* 1983;127:147-84.
14. Sabater J, Quereda C, Herrera I, Pascual J, Villafruela JJ, Ortuno J. Nonenzymatic glycosylation of hemoglobin and total plasmatic proteins in end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 1991;11:37-43.
15. Chowdhury TA, Lazker SS. Elevated glycosylated haemoglobin in non-diabetic patients is associated with an increased mortality in myocardial infarction. *Postgrad Med J* 1998;74:480-1.
16. Nilsson PM, Lind L, Polar T, Berne C, Lithell HO. Increased level of hemoglobin A1C, but not impaired insulin sensitivity, found in hypertensive and normotensive smokers. *Metabolism* 1995;44:557-61.
17. Nakashima K, Nishizaki O, Andoh Y. Acceleration of hemoglobin glycation with aging. *Clin Chim Acta* 1993;215:111-8.
18. Jain SK, Palmer M. The effect of oxygen radicals metabolites and vitamin E on glycosylation of proteins. *Free Radic Biol Med* 1997;22:593-6.
19. Jain SK. The effect of oxygen radicals, metabolites and vitamin E on glycation of proteins in red blood cells. *Diabetes* 1993;42:105A.
20. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Dash RJ, Rastogi GK. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:211-220.
21. Lamberg B-A. Glucose metabolism in thyroid disease. *Acta Med Scand* 1965;178:351-362.
22. Doar JWH, Stamp TCB, Wynn V, Audhya TK. Effects of oral and intravenous glucose loading in thyrotoxicosis. *Diabetes* 1969;18:633-639.
23. Levy LJ, Adelman JJ, Spergel G. Studies on the carbohydrate and lipid metabolism in thyroid disease: effects of glucagon. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;36:372-379.
24. Laville M, Riou JP, Bougneres PF, Canivet B, Beylot M, Cohen R, Serusclat P, Dumonet C, Berthezene F, Mornex R. Glucose metabolism in experimental hyperthyroidism: intact in vivo sensitivity to insulin with abnormal binding and increased glucose turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:960-965.
25. Rothschild MA, Bauman A, Yalow RS, Berson SA. The effect of large doses of desiccated thyroid on the distribution and metabolism of albumin-I 131 in euthyroid subjects. *J Clin Invest* 1957;36:422-428.

26.Lewallen CG,Rall JE,Berman M.Studies of iodoalbumin metabolism.II.The effects of thyroid hormone. J Clin Invest 1959;38:88-101.

27.Landing BH, Pettit MD, Wiens RL, Knowles H, Guest GM.Antithyroid antibody and chronic thyroiditis in diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1963;23:119-120.

28.Burek CL, Rose NR, Guire KE, Hoffman WH. Thyroid autoantibodies in black and in white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first degree relatives. Autoimmunity 1990;7:157-167.

29.Roldan MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diab Nutr Metab 1999;12:27-31.

30.Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppolani O, Chiarelli F.Celiac disease in children and adolescents with type1 diabetes:importance on hypoglycaemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:37-40