

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Bakırköy Dr. Sadi Konuk
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Doç. Dr. Baki Kumbasar
İç Hastalıkları Kliniği Şefi

**TEDAVİYE DİRENÇLİ HİPOTİROİDİ HASTALARINDA
HELİCOBAKTER PYLORİ ERADİKASYONUNUN
L-TİROKSİN EMİLİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Aydın Çiltaş

İstanbul – 2007

Önce teşekkür ;

Rikkatli gülümsemesi ve kalbinde açan bahar çiçekleri için anneme, varlığı için babama, gözlerindeki sevgi, dudaklarındaki dua, kalplerindeki sıcaklıklarını hep yanımda hissettiren kardeşlerim Beyza, Ümit ve Harun'a, ailemize yeni katılan Afranuran ve Ali Said'e,

Mesleki görgü ve bilgimin yanısıra "naif" bir kalbe sahip olmayı yaşayarak öğreten , ustacıran sanatının kadim sanatkarı, binlerce harf öğreten hocam Sn.Doç.Dr.A.Baki KUMBASAR'a, çalışma azmi, disiplin ve fikri takibi yaşayarak öğreten hocam Sn.Doç.Dr.Mesut BAŞAK'a, asistanlığımın her aşaması ve tezimin hazırlanmasında tecrübe ve "abla"lığını paylaşan Sn.Uzm.Dr.Aliye SOYLU'ya, alçakgönüllülüğü ile bizlerle zaman geçiren Sn.Doç.Dr.Özlem HARMANKAYA'ya, Sn.Uzm.Dr.Zeynep Öner Özcan ve Sn.Uzm.Dr.Kürşat KOZOK ve serviste birlikte çalıştığım uzman abi ve ablalarıma,

Mesleki yaşamlarına benimle birlikte ilk adımını atan, acili, servisi, hayatı paylaştığım, kader birliği ettiğim kardeşlerim Alpay, İtır, Hüseyin, Habibe, Nur, Eşref, Hakan, Mustafa, Necati,Ugur ve Betül'e;

Bizlere aile sıcaklığını aratmayan servisteki hemşire ablalarıma, koroner yoğun bakım hemşirelerine, servis personeline, inanılmaz sabrı, yüzünden eksik olmayan gülümsemesi için Bircan abla'ya;

Tezimin oluşumunda alınteri ve yüreğini ortaya koyan, bakışlarında rahmet, kalbinde merhamet adlı çınar taşıyan güzel insan Nurten Hemşire hanıma;

Ve önden giden güzel insanlar, Abdullah ve Kadir dedem, Hatun anneannem ve Adnan amcama;

Önce söz vardı, hayat sonradan geldi. Sözün bittiği yer mürekkebin kağıda düştüğü andı, mürekkebin kağıtta kuruduğu demlerdeyim...

Sonrası minnet duygularımla.....

22 Ekim 2007/Esenler

KISALTMALAR

LT4	:	Levothyroxine sodium
TSH	:	Tiroid stimulan hormon
Hp	:	Helicobacter pylori
PPI	:	Proton pompa inhibitörü
WHO	:	World Health Organisation
NHL	:	Non Hodgkin Lenfoma
MALT	:	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
vac A	:	Vakuolizasyon sitotoksin geni
cag A	:	Sitotoksin ilişkili gen
hpaA	:	Adhesin geni
flaA ve flaB	:	Flagellin genleri
DA	:	Dalton angstron
Cag A	:	Cytotoxin asosciated gene A
HSP	:	Heat shock protein
LeX	:	Lewisx
NH3	:	Amonyak
BHIA	:	Beyin kalp infuzyon agarı
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PCR-RFLP	:	Kısıtlayıcı parçacık uzunluk polimorfizmi
ELİSA	:	Enzyme-linked immunosorbant assay
DÜ	:	Duodenal ülser
MÜ	:	Mide ülseri
CBS	:	Kolloidal bizmut subsitrat
BBS	:	Bizmut subsalisilat
A	:	Amoksisilin
M	:	Metranidazol
T	:	Tetrasiklin
K	:	Klaritromisin
O	:	Omeprazol
MIC	:	Minimal inhibitör konsantrasyon
TH	:	Tiroid hormonları
T3	:	Triiodotironin
T4	:	Tiroksin
TRH	:	Tirotropin salgılatıcı hormon
HGG	:	Hidrofilik glikozamin glikan
SSS	:	Santral sinir sistemi
ACE	:	Angiotensinkonverting enzim
c-AMP	:	Siklik adenozinmonofosfat
E2	:	Östradiol
LH	:	Luteinizan hormon
sT4	:	Serum serbest tiroksin
sT3	:	Serum serbest triiodotironin
ADH	:	Antidiüretik hormon
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
TBG	:	Tiroid bağlayıcı globulin
RT3	:	Revers T3

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HELİCOBACTER PYLORİ	3
2.1.1. HELİCOBACTER PYLORİ TARİHÇESİ	3
2.1.2. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER.....	3
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.1.4. BULAŞMA YOLLARI	6
2.1.5. GENETİK ÖZELLİKLER	7
2.1.6. PATOGENEZ.....	8
2.1.7. HELİCOBACTER PYLORİ TANISI	12
2.1.8. TEDAVİ	16
2.1.9. KORUNMA	19
2.2. HİPOTİROİDİ.....	19
2.2.1. KLİNİK BELİRTİLERİ	22
2.2.2. KLİNİK TİPLERİ VE ÖZELLİKLERİ	27
2.2.3. HİPOTİROİDİ TANISI.....	35
2.2.4. TEDAVİ	37
3. MATERYAL VE METOD	42
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Tiroid hastalıkları endokrinoloji polikliniğine sık başvuru sebebidir (1). Erişkinde hipotiroidi prevalansı 15.9/1000 dir (1). Klinikte çok farklı tablolar ile karşımıza gelmekte olan hipotiroidide spesifik tedavi replasmandır. Bu nedenle Levothyroxine sodium sık reçetelenen ilaçlar arasındadır (2).1950'lerin ortalarında sentetik L-Tiroksin preparatları kullanımıyla eşzamanlı daha sensitif ve spesifik tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümlerinin yapılmaya başlanması, hipotiroidi tedavi ve takiplerini kolaylaştırmıştır. Takipler birtakım faktörlerin hormon seviyesini ötiroid düzeyine getirmenin zorluklarını göstermiştir (3,4). Preparatların intestinal emiliminin kişisel farklılıklar göstermesi (5), diğer ilaçlarla (4) ve lifli gıdalarla etkileşimi (6), tiroid hormonuna karşı gelişen otoantikorlar önemli faktörlerdir (7). Ayrıca preparatların aktif içeriği ile gerçek konsantrasyonları arasındada farklılıklar bildirilmiştir (8).

Ortalama günlük replasman dozu 100-125 uq (~1.5 uq/kg/gün) ve TSH supresyon dozu 100-200 uq (2-2.2 uq/kg/gün) yeterli olmaktadır (9). Hipotiroidizm replasman tedavisinde kullanılan günlük L-Tiroksin dozu uzun yıllar birçok çalışmaya konu olmuştur (10-15). Optimal tedavinin en önemli basamağı oral tiroksinin gastrointestinal sistemden emilimidir (16-17). Oral tiroksinin gastrointestinal sistemden emilimini, hastanın yaşı (16,18), tedaviye uyumu (15), emilim kinetiği (16,17), diğer ilaçlarla etkileşimi (15,19-22), diet (15) ve malabsorpsiyon (15-23) etkiler . Mide asitidesine etkili ilaçlar oral tiroksin emilimini etkiler (19,20). Tiroksinin intestinal emiliminde mide asit sekresyonu önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda mide asit sekresyonunu bozan hastalıklarda özellikle Helicobacter pylori (Hp) enfeksiyonunun eşlik ettiği atrofik gastritlilerde oral L-Tiroksin ihtiyacında artışlar tesbit edilmiştir. Atrofik gastritli (24) hastalardaki ciddi hipoklorhidri L-Tiroksin ihtiyacını artırmıştır

Hp enfeksiyonuna sekonder gastrit, atrofik gastrit ve proton pompa inhibitörü (PPI) kullanan hastalarda mide asiditesi bozulur (24-27). Atrofik gastritlilerde tiroid hastalıklarına daha sık rastlanılması ve son yıllarda PPI ile tedavi edilen Hp vakalarında artış tesbit edilmesi, dirençli hipotiroidi vakalarında Hp'nin etkilerini tartışmalı hale getirmiştir (28-29). Tiroid hastalıklarına eşlik eden gastrik hastalıklar L-Tiroksin ihtiyacında artışa neden olabilmekte, hastalar tedavi ve takip konusunda sıkıntılar yaşayabilmektedir (25,30) .

Klinik verilerle desteklenmesine rağmen hipoklorhidri hastalardaki L-Tiroksinin intestinal emilimindeki bozuklukların patogenezi açıklanamamıştır. Bu bilgiler ışığında demir, B12 vitamin emiliminin bozulduğu (31) kanıtlanmıştır.

Çalışmamızda emiliminde asit faktörün gerekli olduğu kabul edilen L-tiroksinin emiliminde, gastrik asit üzerine etkili Hp enfeksiyonunun etkili olup olmadığı, yoğun medikasyona rağmen TSH süpresyonun sağlanmadığı hastalarda araştırıldı. Hp enfeksiyonlu hastalarda eradikasyon öncesi ve sonrası replasmana verilen yanıtı karşılaştırmalı araştırdık.

Helicobacter pylori çeşitli emilim bozukluklarının sebebi olmaktadır. Bu çalışmanın amacı Hp enfeksiyonunun tiroid hormon emilimine direkt etkisi olup olmadığını göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HELİCOBACTER PYLORİ

2.1.1. HELİCOBACTER PYLORİ'NİN TARİHÇESİ

Mikroorganizma hayvanların mide mukozasında 1893 yılında Bizzozero ve daha sonra 1896 yılında Slamon tarafından bulunmuştur (32). 1983'de Barry Marshall ve Robin Warren tarafından gastrik biyopsi örneklerinde Hp'nin üretildiğinin bildirilmesi ile yeniden güncel hale gelmiştir (33, 34, 35).

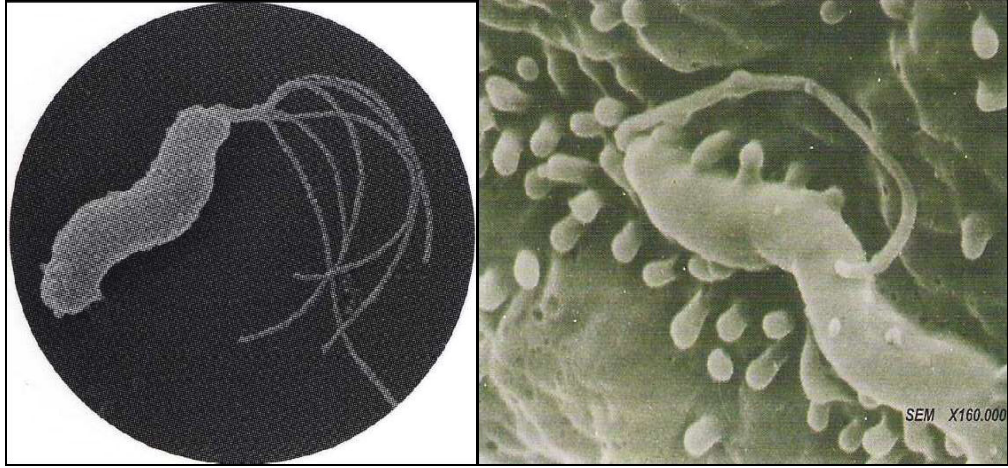
1980'li yıllarda Warren (36), aktif gastritli 135 hastanın mide mukozasında, Campylobacter jejuni benzeri kıvrımlı spiral basili gözlemiştir. 1982'de Warren ve Marshall, standart Campylobacter kültür ortamında, biyopsi materyalini ekerek bakteriyi izole etmeyi başarmışlardır (34, 32, 37). Önceleri, Campylobacter türlerine morfolojik benzerliği nedeni ile, Campylobacter benzeri mikroorganizmalar olarak adlandırılmıştır. Bu mikroorganizma sıklıkla antral mukozada bulunduğu için önce, Campylobacter pyloridis, sonraları ise biyolojik tiplere göre Campylobacter pylori olarak tanımlanmıştır (34, 38). Mikroorganizmanın fonksiyonel ve enzimatik özelliklerinin farklı olmasının saptanması ile Campylobacter cinsinde yer alamayacağına karar verilmiş, Wolinella cinsine benzetilmiş, 1989'da ise Goodwin, Campylobacter genusunda olmadığını bildirerek, en çok midenin pilorik bölgesinde izole edilmesi ve in vivo helical (spiral) görünümünden dolayı Helicobacter pylori denilmiştir (39). 1994'te National Institute of Health konsensusunda Hp'nin peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğu ve tedavi için eradikasyonun olması gerektiği kabul edilmiştir (32, 37). İleriki çalışmalar gastrik kanser ve Hp infeksiyonu arasındaki ilişkinin bulunduğunu 1991 yılında göstermiştir (37, 39). World Health Organisation'nın bir kolu olan International Agency for Cancer Research mevcut veriler eşliğinde Hp'yi insanlar için clas I karsinojen olarak kabul etmiştir (32, 37, 39).

Hp infeksiyonunun gastrik Non Hodgkin Lenfoma, diğer lenfoproliferatif hastalıklar ve MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) lenfoma gelişmesiyle de ilişkisi bulunmuştur (37, 40). Hp önceden bilinmeyen bir mikroorganizma iken, şimdi gastrointestinal hastalıkların çoğuyla ilişkisi tespit edilmiştir.

2.1.2. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Hp, Gram (-), unipolar, spiral veya kıvrımlı, hareketli, künt ve yuvarlak uçlu, 4-6 adet unipolar kamçıya sahip, mikroaerofilik, 0.5-1µm genişliğinde 2,5-4µm boyunda bir

bakteridir. Hp, canlıda spiral şekillidir, üremesi için uygun olmayan koşullarda yuvarlak, düzensiz çubuk şeklinde, yada küremsi şekilde görülürler (Şekil-1a). Diğer Campylobacterlerin tersine flagellası kılıflıdır ve distalde campylobacterlerde görülmeyen uç şişkinlikler (terminal bulb) ve disklere sahiptir. Bu yapı, bakterinin gastrik mukus gibi viskoz ortamlarda tirbişon tarzı hareketi için gereklidir (Şekil-1b). Hp enerjisi muhtemelen aminoasit ve yağların metabolizmasından sağlamaktadır (38, 32, 37, 41).



(Şekil-1a-b)

Çomak yada virgül şeklindeki bu bakteri, üreaz, katalaz, oksidaz pozitif (42) ve zorunlu mikroaerofildir. Hp'nin üremesi için ortama eklenen karbondioksitin yanında gereken optimal oksijen konsantrasyonu ise % 2-8 dir (38). Hp'yi doku kesitlerinde ve smearde görüntüleyebilmek için Warthin-Starry gümüş boyası, Hematoksilen-Eosin, Akridin oranj, Gram boyama ve Giemsa kullanılmaktadır. Dokuda mukus altında, epitel hücre yüzeyinde ve lümende görülürler, spiral şekildedirler, kültürde ise basil yapıda, kıvrık, sirküler şekildedirler (38,42). Kültür için ideal olanı, biyopsi materyalinin hemen kanlı zengin besi yerine ekilmesidir. Bu besi yerlerinde materyal oda ısısında veya +4 derecede 4-5 saat saklanabilir (38,42,43). Hp oldukça zor kültüre edilir. Bu amaçla zengin besi yeri olarak Brucella agar, Mueller-Hinton, tripticase soy beyin-kalp infuzyon bazal besi yerine % 7-20 taze kan eklenerek hazırlanan besi yerleri kullanılır. Hp oral alınımından sonra, mukus içinde artan hareketi ile kendisine uygun ortama ulaşmakta, adezinleri ile yapışıp üreaz enzimi ile çevresindeki asit ortamı nötralize etmektedir. Mikroaerofilik özelliği nedeni ile kolayca üreyebilmektedir. Ortaya çıkan klinik tablo, konağın verdiği yanıtla oluşmaktadır (38,42,43).

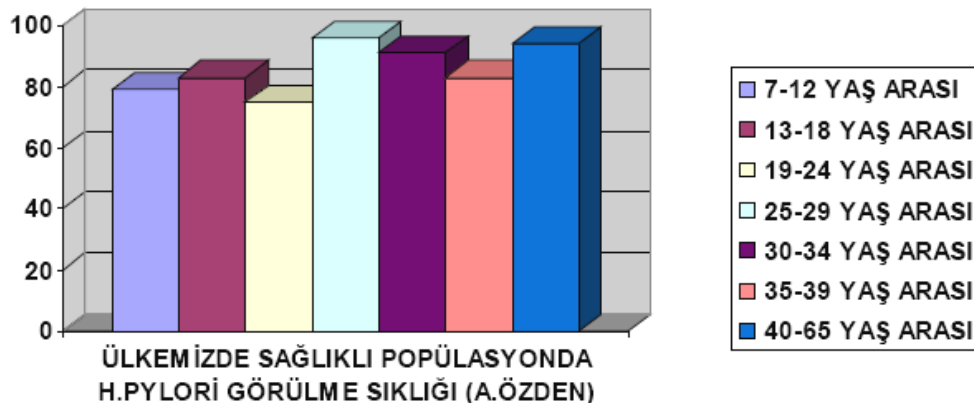
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİSİ

Hp infeksiyonu dünyada yaygın olarak görülür ve seroprevalansı, yaşla birlikte artma göstermektedir. Yaşa özgü seroprevalans ayrıca aynı ülkedeki değişik topluluklar arasında farklılık göstermektedir (44). Hem erişkinde hem de çocuklarda infeksiyonun yatay olarak geçtiği düşünülmekte olup; Hp'nin fizyopatolojisi ve virülansının etkileride vardır. Yinede infeksiyonun ne zaman ve nasıl edinildiği hala tam olarak bilinmemektedir (44). Sosyoekonomik durumlar, genetik özellikler, hijyen seviyeleri, aile içi yaşam alışkanlıkları, Hp'nin farklı popülasyonlardaki dağılımını etkilemektedir (45, 46).

Hp'nin rastlanma oranı, sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha fazla bulunmuştur (47,48). Batılı ülkelerde 40 yaşın altındaki kişilerin % 20'si, 60 yaşın üzerindekielerde %50'si enfektedir. 20 yaşın altında prevalans % 20'nin altındadır. Gelişmiş ülkelerde 20 yaşına gelmiş kişilerin %10'unda ve 50 yaş civarı erişkinlerin %40-50'de tesbit edilmiştir (49).

Gelişmekte olan ülkelerde ise prevalans % 80 olup (47,37,45,50) çocukların yaklaşık % 50'si 5 yaşına kadar %70-90'ı 10 yaşına kadar; 50 yaş civarı erişkinlerin %90-100 Hp ile kolonize olurlar, bunların çoğunda daha sonra gastrit oluştuğu tesbit edilmiştir (47,37,45,50). Brezilya, Afrika, Doğu Avrupa gibi gelişmemiş ülkelerde Hp infeksiyonunun toplumda bir pandemi şeklinde kontrolsüz olarak yayılım gösterdiği, araştırmacılar tarafından yapılan incelemelerde bu toplumlarda her yıl 2-8 yaş arası çocukların % 10 kadarının enfekte olduğu, böylelikle genç erişkin yaşlarda Hp enfeksiyonunun bulunduğu saptanmıştır (47).

Ülkemizde de Hp enfeksiyonu oldukça sık rastlanmaktadır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da Hp prevalansının azalmakta olduğu ileri sürülmüştür (22). Ülkemizde Hp(+) seroloji sıklığının yaş gruplarına göre dağılımını, Özden ve arkadaşları çalışmasındaki (24) veriler aşağıdaki grafikte verilmiştir (Grafik-1).



2.1.4. BULAŞMA YOLLARI

Hp'nin doğal kaynağı henüz bilinmemektedir. Veterinerler ve mezbaha işçilerinde Hp prevalansının yüksek olması nedeniyle öncelikle zoonotik bir rezervuar olabileceği düşünülmüştür. Ancak herhangi bir hayvanın rezervuar olduğuna dair objektif deliller yoktur. Ayrıca evcil hayvan besleyenlerde prevalans düşüktür. Bu durum sosyoekonomik düzeyin önemini doğrulamakta ve hayvan rezervuarı olasılığını azaltmaktadır. Vejetaryenlerde de prevalans bakımından bir fark yoktur. Bazı hayvanlarda Hp dışı Helicobacter türleri saptanmış olmasına rağmen, Hp için doğal hayvan rezervuarı henüz ortaya konamamış ve doğal rezervuarın insan olduğunu düşünülmektedir (37,45). Hp'nin esas bulaşma yolunun ne olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Bulaşmanın, insandan insana direkt yolla ve su kaynaklı olduğu yönündeki veriler son yıllarda giderek artmaktadır. Direkt bulaşmada olası yollar; oral-oral ve fekal-oraldır (37,45). Bugüne kadar Hp'nin oral flora elemanı olduğu gösterilememiştir. Bir kısım araştırmacı, özellikle diş plağı olmak üzere ağız boşluğundan alınan örneklerde Hp'nin izole edildiğini göstermiştir (51). Bazı araştırmacılar ise bunun her zaman mümkün olmadığını savunmuşlardır.

Genel olarak Hp, yalnız insanlar için patojendir. Kişiden kişiye bulaşmanın kesin biçiminin bilinmemesine karşılık, iatrojenik endoskopik bulaşma konusu bildirilmektedir. Endoskopların yeterince dezenfekte edilmesi ve temizlenmesi, bulaşma riskini ortadan kaldırmaktadır. Enfekte kişilerin diğer aile fertlerinde Hp infeksiyon oranının yüksek saptanması, Mitchell ve ark. (52) nın çalışmalarında da endoskopi personeline Hp sıklığının arttığının bildirilmesi, insandan insana bulaşmayı destekleyen bulgulardandır.

Gastroenterologlar ve üst gastrointestinal sistem salgılarıyla temas eden sağlık çalışanlarında saptanan yüksek seropozitiflik oranları bu kişilerin risk grubunda yer aldıklarını düşündürmektedir (45,53). Fakat diş hekimlerinde yüksek prevalans bulunamamıştır (45). Ağız boşluğunun infeksiyon için rezervuar olduğu, reinfeksiyonların oral-oral bulaşma sonucu geliştiği düşüncesi genel kanıdır (37,45,54).

Hp'nin eşler arasında geçmesi olasıdır. Ancak infeksiyonun cinsel ilişki ile bulaştığına dair herhangi bir kanıt yoktur (37). Enfekte kişilerin diğer aile fertlerinde H.pylori infeksiyon oranının yüksek olması insandan insana bulaşmanın mümkün olabileceğini göstermektedir.

Enfekte kişilerin dışkılarından Hp kültürde üretilmiştir. Feçesle kontamine su infeksiyon kaynağı olabilir. Fakat etken sudan izole edilememiştir. Hp' nin sularda canlılığını koruyabilmesi, arıtılmamış kanalizasyon atıklarında ve sularda özgül nükleik asit

sekanslarının saptanması, suyun bulaşmadaki rolünü desteklemektedir (37,45,55). Besin kaynaklı bulaşma da gösterilememiştir (56). Tüm çalışmalara rağmen Hp'nin esas kaynağı ve geçiş şekli tam olarak açıklanamamıştır. Epidemiyolojik veriler enfeksiyonun alınmasında en belirleyici faktörün çocukluk çağı, sosyoekonomik koşullar olduğunu ortaya koymaktadır.

SINIFLANDIRMA

Günümüzde bilinen 18 *Helicobacter* türü vardır ve bunların 7'si gastrik orjinli olup geri kalan 11'i hayvan türlerinin intestinal sistemlerinin farklı bölgelerinde bulunmaktadır (57,41). İnsanlarda ise en sık görülen tür Hp' dir. Ayrıca diğer *Helicobacter* türlerinin bir kısmı da az bir yüzdeyle insanlarda gösterilmiştir.

Hp dışında bir türle oluşan insan enfeksiyonunu ilk kez Dent ve arkadaşları rapor etmiştir. *H.heilmanni*, Hp dışında insan midesinde kolonize olan ve gastritle ilişkisi bulunan tek türdür. *H.cinaedi* ve *H.fenneliae* proktit vakalarında HIV varlığında ya da yokluğunda homoseksüellerde görülebilir (58,41). Yapılan çalışmaların sonucuna göre insanlarda bu helikobakterlerin yaptıkları enfeksiyonlarda artma saptanmıştır.

2.1.5.GENETİK ÖZELLİKLER

Hp'nin komple gen dizi sırası Tomb ve arkadaşları tarafından 1997'de açıklanmıştır (59). Hp'nin 26695 nolu suşu G + C oranı % 39 mol olan, 1,667,867 baz çiftine sahip tek bir sirküler yapıda kromozom içermektedir. Toplam gen sayısı 1590 olup her biri ortalama 1091 baz çifti taşımaktadır. Bu çalışma ayrıca Hp suşunun hareket, Fe ++ iyonlarını yakalama ve gelişmiş DNA restriksiyon enzim sistemine sahip olduğunu göstermiştir. Birçok gen bölgesinin virulansla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında, dış membran proteinleri ve lipopolisakarit moleküllerini kodlayan genler, vakuolizasyon sitotoksin geni (*vac A*), sitotoksin ilişkili gen (*cag A*), adhesin geni (*hpaA*), flagellin genleri (*flaA* ve *flaB*), üreaz gen kümesi (yapısal alt birimleri kodlayan *üreA* ve *üreB* geni, fonksiyonu bilinmeyen *üreC* ve *üreD* genleri ile üreaz aktivitesi için gerekli olan *üreE*, *üreF*, *üreG*, *üreH* ve *üreI* genleri) bulunmaktadır (57,41). Hp suşlarının yaklaşık % 50'si, büyüklükleri 1,5-40 kb arasında değişen plazmid içerirler. Ancak bu plazmidlerin herhangi bir virulans faktörü taşıyıp taşımadıkları henüz belirlenememiştir (32).

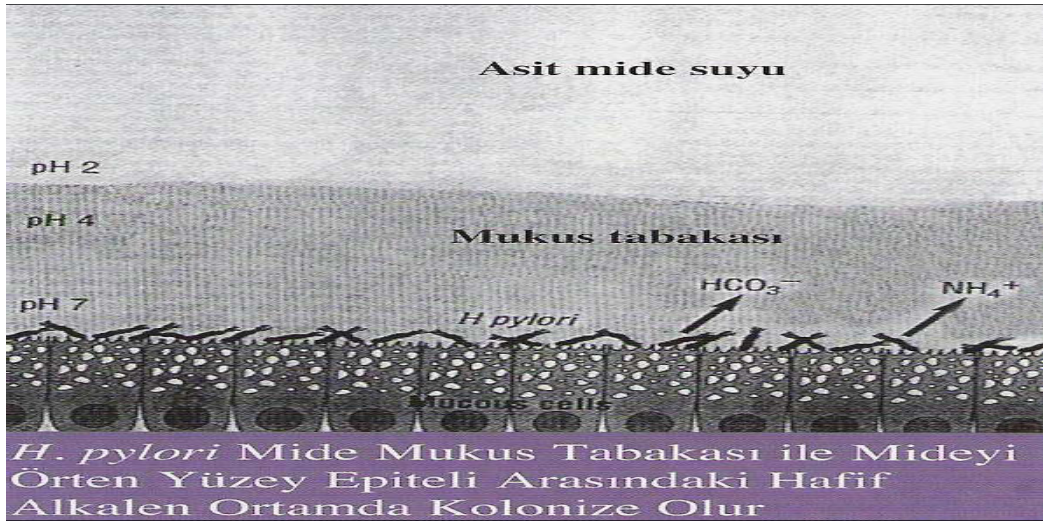
Hp'nin genetik çeşitliliğinin boyutları, bakteriler arasında benzersizdir. *VacA* geninin mozaikliği, farklı *VacA* alelleri arasında *in vivo* koşullarda rekombinasyon olduğunu göstermekte, bu da geçici poliklonal enfeksiyonun şu anda saptanabilenden daha sık

olabileceğini düşündürmektedir (60). VacA geninin mozaik yapısı, iki farklı işaret sırası ve orta bölge tipinden oluşmaktadır, bir genotip (VacA s1) görünürde ülserojenik kapasite açısından CagA durumuna göre daha iyi bir göstergedir (61). Doğal olarak konağın tekrar tekrar maruz kalması (ve arada sırada değişik suşlarla geçici enfeksiyon) organizmanın sınırsız genetik çeşitliliğinden de sorumlu gibi görünmektedir.

2.1.6. PATOGENEZ

Patogenetik mekanizmalarda spiral şekil ve motilite, flajella, spesifik fosfolipidlere bağlanma, üreaz, katalaz, fosfolipaz, proteaz, vakuolize eden sitotoksinler ve otoimmünite rol oynamaktadır (62,63,64,65).

Hp, salgıladığı enzim ve antijenik maddeler ile varlığını sürdürebilmekte ve doku hasarına neden olabilmektedir. Bakterinin patojenik özellikleri, bakterinin konakçıda yerleşmesini sağlayan kolonizasyon faktörleri, kolonizasyonun devamını ve bakterinin yaşamını sağlayan süreklilik faktörleri ve gastrik mukozada hasara yol açan hastalık oluşturuçu faktörler olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil-2). Hp'nin farklı fenotiplere sahip çeşitli alt grupları tanımlanmıştır. Suşlar arasındaki patojenik özellikler ve konakçıya ait immunolojik faktörler taşıyıcılık ile hastalık arasındaki klinik sonucu belirlemektedir (62).



Şekil-2

Sadece mide epitelinde kolonize olabilen Hp, midenin yanısıra, özefagus, duodenum, meckel divertikülü gibi metaplazik yerleşimli mide epiteli bulunan herhangi bir yerde, mukus tabakasının altında mide epiteline bitişik konumda yerleşebilir. Böylece nötrale yakın bir ortamda yaşayarak bakterisidal nitelikte olan mide sıvısından korundukları bildirilmektedir.

Yine hücre dışı süperoksit dismutaz ve katalazın nötrofillerin fagositoz etkilerine karşı mikroorganizmanın canlılığını sürdürmesine yardım ettiği düşünülmektedir (48,62).

Hp'nin hangi mekanizmalarla mide epitelinde hasara yol açtığı tam anlaşılamamıştır. Organizma, sitotoksin, üreaz, musinaz, lipaz, fosfalipaz A, hemolizin gibi bir çok enzim ve toksin salgılamaktadır (48,62,63,64). Organizmanın ayrıca kişinin mukus bikarbonat bariyerini zayıflatan müsin eritici bir proteaz ve doku kültür hücre dizilerinde vakuolizasyona yol açan sitotoksin salgıladığı bilinmektedir (Vac A). Hp vakalarının yaklaşık % 60'ında gösterilen 87 DA (dalton angstrom) ağırlığında bir protein olan bu sitotoksin, elektron mikrograftarla invivo olarak görülmekte, invitro şekli ise hücre kültürlerinin inkübasyonu ile gösterilebilmektedir. 128 kDA deneni ikinci bir protein daha vardır. Buna gene bağlı sitotoksin A veya Cag A (Cytotoxin associated gene A) denmektedir. Cag A proteini taşıyan suşlar daha virülandırlar (62,63). Gelecekte Hp genotiplerinin bilinmesi farklı hastalık gruplarında risk altında bulunan kişilerin saptanmasına olanak sağlayacaktır.

Elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalarda bakterinin gastrik hücrelerin arasına penetre olabildiği gözlenmiştir (63). Son yıllarda mekanik etkiler ve salgılanan toksinlerden çok enfeksiyon sırasında ortaya çıkan enflamasyon ve enflamasyon mediatörlerinin hücrel hasara neden olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (62).

Bakteriyel patojenik etmenler:

1-Spiral şekil, flagella ve motilite: Hp yoğun viskoz solüsyonlarda oldukça iyi hareket kabiliyetine sahiptir. Aktif motilite ile asid ortamdan hızla geçerek gastrik mukus tabakasını penetre eder (62,63). Mukus tabakasında aktif hareketi sağlar. Flagellar kılıf membranının tipik yapısı olan proteinler ve lipopolisakkaritlerden oluşur. Büyük bir olasılıkla bu kılıf, flagella filamentlerini gastrik asiditeden korumaktadır (32,65,37,66,41). Bu hareketliliği ve spiral şekli sayesinde kolaylıkla mukoza tabakasını delip altına geçebilmektedir. Hp'nin hareketliliği en önemli virulans etmeni olarak kabul edilmektedir (64).

2-Spesifik fosfolipidlere bağlanma (Adhezinler): Mukus tabakasının penetrasyonunu takiben burada bulunan fosfotidilethanolamin, ganglioizid GM3 ve O kan grubu taşıyan kişilerde bulunan LewisX antijeni gibi özel bazı fosfolipidlere bağlanarak mukus sekrete eden epitelyal hücrelerin arasındaki sıkı bileşkelerde selektif olarak kolonize olurlar (62).

3-Üreaz: Üreyi katalize ederek amonyak ve bikarbonat oluşumunu sağlayan yüksek molekül ağırlıklı üreaz gastrit oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır (48,62,64). Bakteri

etrafında bazik bir ortam (amonyak, H⁺ iyonu akseptörü olduğundan pH'yı arttırır) oluşturarak midenin asid ortamından korunmayı sağlar. Ayrıca bu bazik ortam negatif feedback etkiyi ortadan kaldırarak antrumda bulunan G hücrelerinden gastrin salınımının artması ile asid sekresyonunda artmakta, böylelikle gastrite uygun bir zemin oluşmaktadır. Üreaz aktivitesinin bakterinin metabolizması için gerekli azot kaynağını da sağladığı bilinmektedir. Bu enzim, mikroorganizmayı lümeninden geçişi esnasında çok duyarlı olduğu mide asidinden koruması nedeni ile kolonizasyonun ilk basamaklarında gerekli olduğu için önemli bir virulans etmenidir. Ayrıca enzimin mide hücrelerine karşı doğrudan etki eden bir sitotoksin olarak davranabildiği, hücre bileşke noktalarını ayırarak iyon akışında artmaya yol açtığı bilinmektedir. Üreaz reaksiyonu ile “amonyak” ve “karbondioksit” oluşur. Oluşan amonyak, mitokondrial ve hücre sel solunumu bozarak hücrenin hayatta kalabilme yeteneğini azaltır ve mukozal hasara neden olur. Ayrıca amonyak bakteriyel adhezyonu arttırıp, komplemanı inaktif hale getirir (65-67,41).

Üreaz ve doku zararı:

1)-Direkt doku zararı:

Amonyum hidroksid oluşumu

Monokloramin oluşumu

2)-İmmünolojik doku zararı:

Polimorf nüveli lökosit ve mononükleer hücre aktivasyonu

Sitokin sekresyonu

Reaktif oksijen radikalleri

Lökositler üzerinde kemotaktik etki

3)-Isı şoku proteinleri (Heat shock protein, HSP): Hp iki ısı şoku proteini sentezler. Bunlar, HspA ve HspB olarak adlandırılır (1,11).

4-Katalaz: Bakteri bu enzim sayesinde nötrofillerde biriken reaktif oksijen metabolitlerin toksik etkilerinden korunabilmektedir (64).

5-Fosfolipaz ve proteaz: Epitelyal hücre membranları ve mukus tabakasının sindirimini sağlanması yanında mukusun çözünebilirliğini arttırırlar. Hp'nin salgıladığı lipaz ve fosfolipazlarla mukoza lipidlerini parçaladığı, bununda patogeneizde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (64).

6-IceA: Bu gen genetik yapı bakımından restriksiyon endonükleaza benzer. Allel varyantları IceA1 ve IceA2'dir. IceA1 sıklıkla peptik ülserli hastalarda gösterilmiştir (37,66).

Yapılan çalışmalar CagA, VacA S1/m1, IceA1 geni taşıyan Hp suşlarının daha virulan olduğu ve peptik ülserli hastaların sıklıkla bu suşlar ile enfekte olduğunu ortaya çıkarmıştır.

7-Vac A (Vacuolating cytotoxin) ve Cag A(Cytotoxin associated protein): Hp ile ilişkili çok sayıda virülans faktörü yanında klinik tablo ile yakın ilişki gösteren iki loküs saptanmıştır. Vakuol oluşturan sitotoksin, Hp türlerinin yaklaşık %50-60'ında sekrete edilir. Hp ile ilişkili DÜ'lerin hemen hemen tümünde rastlanmaktadır. Vakuolize edici toksin etkisinin bir işaretleyicisi, 120-128kDa ağırlığında bir diğer proteini sentezleyen CagA geni, sadece VacA sitoksik etki varlığında gözlenmektedir (62,68). DÜ'li hastaların ve aktif gastritli hastaların bir çoğunda bu toksine karşı mukozal IgA yanıtı saptanmış, ancak klinik önemi henüz gösterilememiştir (69).

Midede Hp bulunması, mide mukozasında enflamasyon ile yerel ve sistemik antikor yanıtlarına yol açar. Bu nedenle Hp birincil patojendir. Ancak patogeneizde bir çok nokta karanlıktır. Hp enfekte olan insanların yalnızca küçük bir azınlığında ciddi gastroduodenal lezyonlar geliştirebilmektedir. Bunun açıklaması, söz konusu hastaların virulan Hp suşları ile basit kronik gastrit bulunup ülser yada kanser gelişmeyenlerin ise patojenik potansiyeli düşük organizmalarla enfekte olmalarıdır (70). CagA/VacA fenotipleri üzerine yapılan çalışmalar, peptik ülser ve mide kanseri bulunan hastaların cagA/vacA suşlar tarafından enfekte edilmiş olma olasılığının daha yüksek olduğu yönündeki gözlemi desteklemektedir (71). Toksinin düşük Ph değerlerine maruz kalmasının in vitro koşullarda hücre vakuolizasyonunu arttırdığı ve vacA bir kez etkinleştik'ten sonra pepsin saldırısına karşı direnç kazandığı yönündeki gözlem (72), Hp'nin mide koşullarına uyum sağlamak için özelleştiğini gösteren bir kanıttır. Hp enfeksiyonu tedavisinde asit salgısını azaltan ilaçların oynadığı rolün açıklanması da bu olabilir. Asid salgısının azalmasının, toksin etkileşmesi düzeyini düşürerek toksine bağlı mukoza zedelenmesini hafifletmesi, böylece de Hp lehindeki koşulların değişmesini sağlaması olasıdır.

8-Diğer patojenik etmenler: Son zamanlardaki araştırma alanı, virülans genlerindeki genomic çeşitliliğin ayrıntıları ile açıklanması ve bunun gen ekspresyonu ve hastalık durumu ile olan ilişkisidir. Birçok vacA geni çeşidi bulunması, enfeksiyonun klinik sonlanımı ile ilişkili bulunmuş ve hemoliz ile üreaz genlerinde de böyle bir durum olabileceği ileri sürülmüştür. Hp'nin mukozaya tutunmasında ve konağın bağışıklık yanıtında LeX antijeninin oynadığı rolün öneminin belirlenmesi için daha ileri araştırmalara gerek vardır (62). Hp hemolitik geninin klonlanması ve özelliklerinin belirlenmesi, hücre hasarında ve enfeksiyon sırasındaki enflamatuvar süreçte hemolizinlerin önem taşıyabileceği iddiasına olanak

tanımıştır. Bu hemolizinlerin mide mukozasında ekspresyonu yapılan Lewis b kan grubu antijenleri ile ilişkisinin öğrenilmesi ilgi çekici bilgiler sağlayacaktır. Boren ve ark (73), Hp'nin mide mukozasına tutunmasının mide epitelinde ekspresyonu yapılan kan grubu antijenleri tarafından yönetildiğini ve buna uyan adezinlerin Hp hücre yüzeyinde bulunması gerektiğini göstermişlerdir. Yakın zamanda, Hp lipopolisakkaridi üzerinde insan hücre yüzeyi glikonjugatlarını taklit eden karmaşık karbonhidrat yapıları bulunduğu gösterilmiş ve bunlar Lewisx (LeX) antijenleri olarak tanımlanmışlardır (62,74). Söz konusu antijenler, mide epitel hücrelerinde ekspresyonu yapılan insan kan grubu antijenlerine benzer yapıdadır. LeX yapısı, Hp'nin özel alanlarda uygun kan grubu antijenleri ile birlikte mide epitel hücrelerine tutunmasını düzenlemektedir (74). Hp tarafından uyarılarak ortaya çıkarılan ve enfekte hastalarda insan mide mukozası ile çapraz reaksiyon gösteren otoantikör prevalansının yüksekliğinin açıklaması bu olabilir. Bu otoimmün mekanizma, hücre zedelenmesine ve zamanla gastrit gelişmesine yol açabilir (74). Hp lipopolisakkaridinde Lewis kan grubu antijeni varlığı, bakterinin tutunması ve konakta otoimmünite gelişmesinde önemli bir rol oynuyor olabilir (60, 62, 74).

Bakteriler tarafından konaktan demir alınması virulansa büyük katkıda bulunmaktadır. Hp'de uyarı ile ortaya çıkarılabilen dış zar proteinleri bulunduğu belirlenerek, bunların organizma tarafından tutulmasına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (75). Ayrıca Hp'ye ait bir proteini tanıyan mukozal T hücreleri ve Hp ile gastrik hücreler arasındaki immünolojik krosreaktivite Hp patogenezinde immün mekanizmaların önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

2.1.7. HELİCOBACTER PYLORİ'NİN TANISI

Hp enfeksiyonunun yaygınlığı, gastroduodenal hastalıklar da ve bazı başka hastalıklarla yakın ilişkisi basit ve doğru tanı testlerine duyulan ihtiyacı arttırmıştır. Tanı için kullanılan testleri invaziv ve noninvaziv testler olarak iki grupta toplayabiliriz.

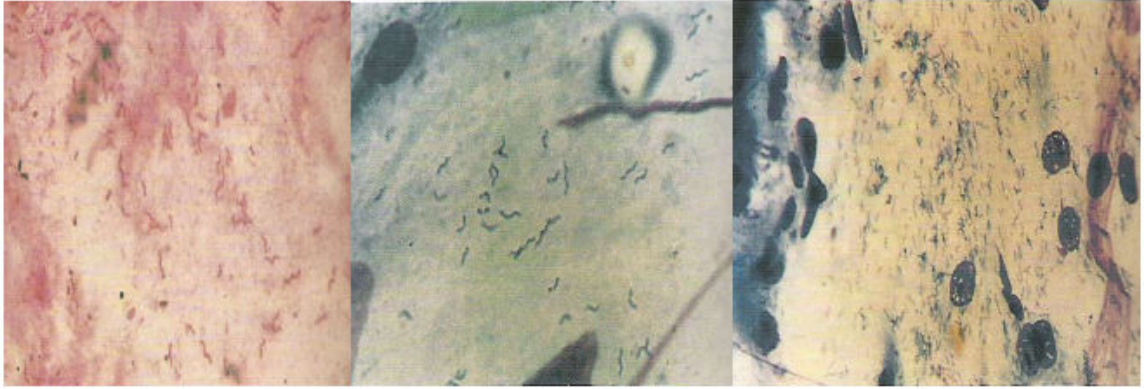
I-İNVAZİV TESTLER:

1a-Hızlı Üreaz testi: Endoskopik biyopsi gerektirir ve bakterinin üreaz aktivitesinden yararlanarak yapılır. Endoskopik biyopsi ile alınan doku örneği, içinde pH'yı gösteren bir belirteç (en sık fenol kırmızı) bulunan bir üre jeli veya sıvı besi yerine konulur. Üreaz enzimi ile üreden amonyak (NH₃) oluşur. Ve çevredeki hidrojen iyonlarının varlığı ile NH₄⁺'e dönüşerek ortamın pH'sını yükseltir. Üre substratı ve pH duyarlı bir işaretleyici içeren kitler

(CLO test, Pylori Tek, Hpfast) şeklinde kullanıma sunulmuştur. pH artışını renk değişikliği olarak yansıtır (75,76,77).

Testin 2/3'ü 30 dakikada pozitifleşmektedir. Testin duyarlılığı %90-98, özgüllüğü %97-100 olarak bildirenler vardır (78,79,80,81). Doku örneğinde bakteri sayısının azlığına bağlı olarak yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir. Üreaz testleri genellikle hızlı incelemeler arasında sınıflandırılır. Ancak sonuçların erken okunması durumunda duyarlılık zayıf olmaktadır (82). CLO test, ilk kullanıma çıkan üreaz testidir. Alman mide biyopsileri agar kuyularına konular, 24 saat içinde okunur. Hp Tek kiti, oluşan amonyum iyonlarının difüzyonla geçebileceği yarı geçirgen bir membran içerir. 2 saat içinde sonuç alınabilen bu testin ilk saat içinde yanlış pozitif sonuçlar verdiği saptanmıştır, halen 1 saatlik türleri geliştirilme aşamasındadır (75).

1b-Histolojik inceleme: Antrumdan alınan 2 yada daha fazla sayıda biyopsi örneğinin Hemotoxilen-Eozin boyası ile incelenmesi tanı için yeterlidir. Ancak intestinal metaplazi veya atrofi gibi tanıyı zorlaştırıcı bir takım patolojik faktörlerin varlığında Genta, Giemsa ve Warthin-Stany gibi özel boya teknikleri ile tanıyı kesinleştirmek gerekebilir (Şekil-3) (75,77,78).



Şekil-3: Üstteki şekillerde Genta, Giemsa ve Warthin-Stany gibi özel boya teknikleri ile Hp'nin tesbiti görülüyor.

Hp, mide mukozasında yaygın olarak yerleşmesine karşın yamalı bir dağılım gösterir. Bu nedenle endoskopik biopsi örneklerinin alındığı alan ayrıca öneme sahiptir. Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda biopsilerin korpus ve antrumun ortaları ile bu iki alanın küçük ve büyük kurvatura yakın bölümlerinden alınması gerekliliği üzerinde durulmaktadır. Biyopsi forsepsi ile mideden alınan materyal, 5cc formalin içine konarak histopatoloji laboratuvarına gönderilir. Biyopsi materyalinde Hp'nin belirlenmesi için değişik boyama yöntemleri

kullanılır. Modifiye giemsa yönteminde Hp, pembe-soluk mavi görülür, bu yöntem ile %98 duyarlılık ve özgüllükten bahsedilir (75,80,37).

1c- Kültür: Özellikle tedaviye dirençli suşların ortaya çıkması nedeni ile suşa ve hastaya özel antibiyogram olanağı veren kültür, histolojiye göre daha zor ve daha pahalıdır. Kültürden iyi sonuçlar elde etmek ve izolatların canlılığını sürdürebilmek için biyopside alınan doku örneğinin laboratuvara taşındığı bir besiyeri kullanılmalıdır. Hp için pek çok kültür ortamı mevcuttur. Koyun kanlı agar, beygir kanlı agar, çikolatalı agar, Columbia besi yeri, Skirrov besi yeri ve Tayer-Martin Besi yeri. Hp'nin üremesi için en uygun ortam, ılık, nemli, mikroaerofilik bir çevredir (35,38,77,78). Kültürün duyarlılığını %70-95, özgüllüğünü %100 olarak bildirilmektedir. Doku örneğinde bakteri sayısının az olduğu durumlarda üreme olmayabilir.

Hp'yi üretmede kullanılan farklı besi yerlerinde, % 7 oranında defibrine edilmiş taze tam at kanıyla desteklenen beyin kalp infuzyon agarında (BHIA) üretme oranının % 96 olarak bulunmasına karşılık, aynı oran % 5 koyun kanlı triptikaz soya agarında % 78, yumurta sarısı agarında % 64, siklodekstrinli Columbia kanlı agarda % 32 gibi düşük bir değer vermiştir (83).

1d-Polimeraz zincir reaksiyonu: Mukoza biyopsi örneklerinin PCR ve faz kontrast mikroskopi ile incelenmesi maliyetinin yüksek olması ve koşulların zorluğu yüzünden daha çok araştırmaya yönelik çalışmalarda kullanılmaktadır (77,84). Dışkıda, mide sıvısında ve biyopsi örneklerinde PCR ile Hp tesbit edilebilir. Duyarlılığı ve özgüllüğü % 95'in üzerindedir (75,80). Yanlış pozitif sonuçlar saptanabilir (85). Moleküler tipleme: Kullanılan teknikler arasında PCR-RFLP (kısıtlayıcı parçacık uzunluk polimorfizmi), yüksek yinelenebilirlik özelliği nedeni ile belki de en yararlılardan biridir. Esas olarak üreaz genleri kullanılmıştır (86).

II-NONİNVAZİV TESTLER:

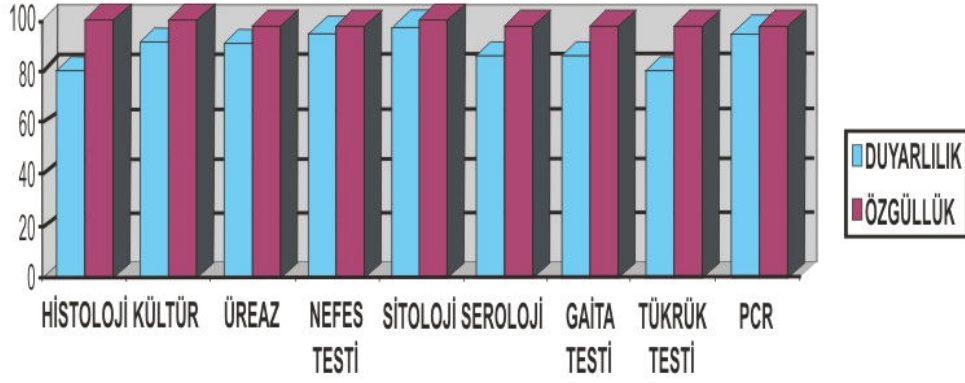
IIa-Seroloji (Serum antikor tayini): Serolojik testler, bakteriye karşı oluşan sistemik immün yanıtı dayanır. Kronik Hp enfeksiyonu IgG ve IgA sekresyonu ile karakterize bir dizi lokal ve sistemik immün yanıt vardır. Enfeksiyon varlığını belirleyici bir faktör olarak serum IgG seviyesi daha çok tercih edilmektedir. Ig düzeyini kantitatif olarak ölçmek için enzymlenmiş immunosorbant assay (ELİSA) veya kalitatif değerlendirme olanağı sunan immunoassay'ler bulunmaktadır. Ayrıca tükürük salgısında antikor testleri ve idrarda serolojik testleri ise geliştirilmektedir. Antikor düzeyleri tedavi sonrası oldukça kısıtlı kullanıma sahiptir. Kalitatif testler tedavi sonrasında da pozitif kaldıkları için, bakteri eradikasyonunu

değerlendirmede kullanılamazlar. Ancak kantitatif ölçme imkanı veren ELISA testleri, tedaviden 4-6 ay sonra antikor düzeylerinde azalmayı göstererek, eradikasyonun tanısında kullanılabilir. Fakat kitler arasındaki değişkenlikten kaynaklanan farkların önlenmesi ve başarı ile tedavi edilen hastaların %65'inde tedaviden 24-48 ay sonra bile gözlenen seropozitiflik nedeni ile tedavi öncesi ve sonrası alınan serum örnekleri aynı anda değerlendirilmelidir (75,77,87).

Teknik antijen kullanımına dayanır. Saflaştırılmış antijenler kullanılarak, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek daha iyi teknikler vardır. Antikor titrelere tedavi başarılı olduğunda azalır ve bakteri tekrar üremeye başladığında yükselir. Seroloji, başlıca toplum ve aile taramalarında kullanılır. Değişik ELISA kitleri üretilmiş olup bunlar arasında duyarlılık ve özgüllük yönünden farklılıklar görülmektedir (37,88). ELISA kitlerinde CagA, HspA, HspB üreaz alt grupları antijen olarak kullanılmaktadır. Kullanılan antijene göre duyarlılık ve özgüllük % 80-100 arasında değişmektedir (37,88,89). Serolojik yöntemler ucuz, uygulanması kolay, hızlı ve noninvazifdir.

İİb-Üre-Nefes testi: Hp'de bulunan üreaz enzimi ile açığa çıkan ürenin saptanması prensibine dayanır. Hastaya ağız yoluyla radyoaktif işaretli üre verildikten sonra Hp varlığında amonyak ve radyoaktif işaretli karbon, karbondioksit şeklinde solukla atılır. Bakterinin üreaz enzimi ile parçalanmış üre den amonyak ve işaretli karbondioksit gazı oluşur. Dolaşıma geçen karbondioksit gazı solunum yoluyla atıldığı sırada ölçülür. C14 solunum testinde C14'u saptamada sintilasyon sayıcısı, C13 solunum testinde kütle spektrofisi kullanılmaktadır. C14 daha ucuz fakat radyoaktifdir. C13 ise non-radyoaktiftir ve tamamen zararsızdır, fakat daha pahalıdır. Üre nefes testleri % 90-95'den fazla duyarlılık ve özgüllükle özellikle taramada ve takip için mükemmeldir (77,90,91). Üre nefes testi, tedaviyi takiben en az 4 hafta sonra takip amacı ile de kullanılabilir. Bakteriyel eradikasyon olsun olmasın, üreaz enziminin oluşumunu baskılayan antibiyotikler, bizmut tuzları ve omeprazol kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Gastrik rezeksiyon geçirenlerde substrat-bakteri kontakt zamanı kısa olduğu için testin sensitivitesi azalır (75).

Bu test, yüksek özgüllükte ve duyarlılıktadır. Biyopsiye dayalı yöntemlerin tersine, üre nefes testi, bakterilerin midedeki dağılımı dağınık yamalar biçimindeyken bile Hp varlığını değerlendirebilir. Nefes testlerinden tedavide izleme amacı ile de yararlanılabilir. Epidemiyolojik çalışmalar için ise seroloji daha uygundur. Asid salgısını baskılama tedavisi sırasında nefes testleri güvenilir sonuçlar verebilir. Hp tanı testlerinin sensitivite ve spesifitesi için yapılan karşılaştırmalı çalışmaların verileri aşağıdaki Grafik-2'de verilmiştir.



IIIc-Dışkı testleri: Hp PCR ve kültür yöntemi ile enfekte kişilerin dışkı örneklerinden izole edilmiştir (92,55,59). Dışkıda Hp DNA'sını tespit eden PCR yönteminin duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Dışkıda az sayıdaki bakterileri bile tespit edebilir. Fakat dışkı örnekleri PCR inhibitörleri içermektedir. Bu sebeple çeşitli PCR metodları geliştirilmektedir. Kullanımı zor olduğu ve uzman bir ekip gerektirdiği için her laboratuvarında uygulanamamaktadır. Bu test, eradikasyon tedavisinin bitiminden 4 hafta sonra kullanıldığında yalancı pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Bu süre uzatıldığında bu testin özgüllüğünün arttığı çalışmalarla gösterilmiştir (93,94).

Dışkı örneğinde mikroorganizmanın varlığının bilinmesi, bakteri antijenlerinin dışkıda tespit edilmesine dayanan non-invazif tanı yönteminin geliştirilmesi olanağını sağlamıştır. Test dışkıda Hp antijenlerinin ELISA yöntemiyle aranması esasına dayanır. Bu yöntem semptomatik hastalarda Hp infeksiyonunun tanısı ve tedavi sonrası yanıtın izlenmesinde kullanılabilir. Testte taze veya dondurulmuş dışkı örnekleri kullanılır. Alınan örnek mümkün olduğunca çabuk test edilmeli veya dışkı örneği 2-8 °C de 3 gün ya da (-20)-(-80) °C de çalışılıncaya kadar saklanabilir. Bu testte dışkı örneği sulandırılmak dışında bir işleme tabi tutulmaz. Pahalı cihazlar ve uzman bir ekip gerektirmediğinden laboratuvarında kolayca uygulanabilmektedir. Ayrıca hem güvenilir hem de hastalar tarafından daha çok tercih edilir. Hamilelerde ve çocuklarda kolaylıkla uygulanabilmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda, tedavi öncesi ve sonrası bu yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bulunurken; birkaç çalışmada daha düşük tespit edilmiştir. Eradikasyon tedavisinin tamamlanmasından 4 hafta sonra bu test önerilmektedir (94,95,96,97).

2.1.8. TEDAVİ:

Hp invitro pekçok antibiyotiğe hassas olmasına karşın, antibiyotiklerin tek başına kullanıldıklarında invivo şartlarda Hp'yi eradike etmesi başarısız bulunmuştur. Bakterinin mide mukozasındaki yerleşim şekli onu invivo eradike etmedeki en büyük zorluklardan biri

haline getirmiştir (98). Hp eradikasyonunda birçok tedavi rejimleri uygulanmasına rağmen, eradikasyonun çok iyi olduğu uygun tedavi rejimi halen tartışmalıdır. Eredikasyonda farklılıkların olması hastaların ilaç kullanımındaki zorlukları, ilaç sayısının fazlalığı, ilaç yan etkilerin sıklığı, maliyetin yüksekliği, ilaçlara direnç gelişmesi (metranidazol gibi) ve tedaviye uyumsuzluk etkili olabilir.

İdeal tedavi rejimi, eradikasyonun yüksek olduğu, ucuz, emin, kolay tolere edilebilen, ülser iyileşmesinin iyi olduğu rejimdir. Anti-Hp tedavisindeki ilaçlar, midede iyi eriyebilmeli, iyi dağılım göstermeli, mukus penetrasyonuna izin verebilmeli, gastrik mukozaya emilim ve sekresyonu ile Hp'ye karşı aktivitesi iyi olmalı, lokal ve sistemik yan etkileri ise minimal olmalıdır. Hp'de kullanılan antimikrobial ajanlara karşı direnç, hem doğal hemde sekonder olmuş olabilir. Bu durum tedavinin etkisini belirlemede önemlidir. Bakteri, mukus içinde yada altında veya intersellüler alanlarda yerleşebilir. Bu nedenle antimikrobial ajanların başarısında bu yerleşim durumları rol oynayabilir (99).

Günümüzde DÜ ve MÜ' de Hp eradikasyonunun mutlak gerekliliği konusunda fikir birliği oluşmuştur (100). DÜ' de olağan tedavi uygulanan olgularda ülser nüks oranı %70-90 iken, Hp'nin eradike edildiği olgularda ülser nüks oranı %0-25'e kadar düşmektedir. MÜ'de Hp eradikasyonu ile ülser nüks oranı azalmaktadır. Kanayan ülser hastalarında da eradikasyondan sonra ülser nüksüne bağlı kanamanın tekrar ortaya çıkmasını azalttığı belirtilmektedir. Tekrarlayan ülserlerde eradikasyon tedavisi yapmak en uygun tedavi şeklidir (101). Gastrit ve NÜD olgularında Hp tedavisi yapılıp yapılmayacağı tartışmalıdır. Yapılan çalışmaların bir kısmında Hp'nin tamamen ortadan kaldırıldığı olgularda gastritin tümüyle düzeldiği belirtilmesine karşın tedavinin yararı henüz kanıtlanmamıştır (102,103).

Hp eradikasyonun da kullanılan ilaçlara baktığımızda önceleri monoterapi gündeme gelmiştir. Kolloidal bizmut subsitrat (KBS) ; % 30-40, Bizmut subsalisilat (BBS); % 5-10, Eritromisin; % 5, Amoksisilin (A); %15, Metranidazol (M); %5, Tinidazol ;% 5, Tetrasiklin (T); % 5, Siprofloksasin; % 10 oranında eradikasyon sağlar. Tek başına kullanıldığında en yüksek eradikasyonu sağlayan Klaritromisindir (K) (% 40-60). Tek başına antibiyotik kullanımı üstelik hızla antibiyotik direncine yol açmaktadır. Bizmut bileşikleri, amoksisilin, tetrasiklin ise Hp'ye direnç oluşturmadığı ve ikinci bir defa kullanılabilceği bildirilmektedir (98,104).

Üçlü tedaviler önce bizmut bileşikleri ile yapılmıştır: B+M+T ile % 94'lere varan ve B+M+A kullanıldığında da % 73-90 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (104). Yapılan

çalışmada B+T+M tedavisinde % 60 eradikasyon oranı yanında yüksek bir yan etkiye görülmüştür.

Bu klasik üçlü tedavilerde yan etki sıklığı, ilaç kullanım güclüğü nedeniyle zor kullanılmaktadır. Klasik üçlü tedavinin dezavantajı, ilaç sayısının çokluğu, hastanın uyumunda zorluk, primer yada kazanılmış rezistanlıktır, hastaların 1/3 ünde yan etkiler oluşmaktadır. Bu tedavi rejimlerinde verilen dozların % 60'ından fazlasını kullanabilen hastalarda başarı %90'ların üzerindeyken, % 60'ından azını alanlarda başarı %63' e inmektedir. B+M+T kombinasyonlarında M'e duyarlı suşlarda eradikasyon %90'larda iken, M'e dirençli suşlarda oran % 50-70 arasındadır (98,99,105).

Yapılan diğer çalışmalarda, B+M+ T kombinasyonlarında eradikasyon % 81 (78-85) olarak verilirken, eradikasyon oranlarında metranidazol dozları, 1-1.2gr/gün ise % 77.2 (% 70-84), 1.5-1.6 gr/gün ise %82 (74-89), 800mg dan düşük ise % 87 (82-91), tetrasiklin 1gr/gün ise, % 76 (%67-85), 1.5 gr/gün ise %85 (82-88), 2gr/gün verilirse eradikasyonun % 82'ye (%76-87) ulaştığı bildirilmektedir. M'e duyarlı suşlarda eradikasyon % 89 iken rezistan olanlarda %50'dir (106). Eğer üçlü tedavilerde M, tinidazol kullanılırsa %6-27 arasında Hp suşlarına karşı primer rezistanlık gelişir. Tersine A'le direnç bildirilmemiştir. Gelişmekte olan ülkelerde paraziter enfeksiyonların sıklığı nedeni ile metranidazolün fazla kullanılması % 80'lere varan direnç gelişimini oluşturabilmektedir (99).

Proton pompa inhibitörleri (PPI) leri invitro anti Hp aktiviteye sahiptir. İntragastrik pH yı arttırarak antibiyotiklerin etkinliğini arttırır. Omeprazol (O), mide pH' sını nötrale çekerek antibiyotiklerin gastrik mukozaya penetrasyonunu ve mukozadaki antibiyotiklerin konsantrasyonunu arttırmakta, kullanılan antibiyotiğin Hp'ye karşı etkinliğini güçlendirmektedir. İnvitro çalışmalarda omeprazol, bizmut bileşiklerine yakın minimal inhibitör konsantrasyon değeri ile Hp üzerine bakteriyostatik etkisi gösterilmiştir (106,107). O+A ile bildirilen oranlar, genelde O+A ile % 50-80 arasında değişen çeşitli oranlar verilirken bazı gruplarda % 38'in altında oranlar vermişlerdir. O+A ile % 66 iken O+K % 68 gibi 1994 abstraklarda genel bir oran da dikkati çekmektedir. Yine bu dönem çalışmalarda üçlü tedaviler ile başarımın daha iyi olduğu ve ortalama %87.7 gibi eradikasyon oranı bildirilmektedir (99). O+A araştırmacıların önceleri üzerinde durdukları rejim olmuş sonra eradikasyonlarda azalmanın olması tedaviyi olumsuz kılmıştır.

Son yıllarda kısa süreli üçlü tedaviler yoğunlaşmıştır. Omeprazolün iki antibiyotikle, kombinasyonunda, oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Son çalışmalarda, Hp için şimdiye

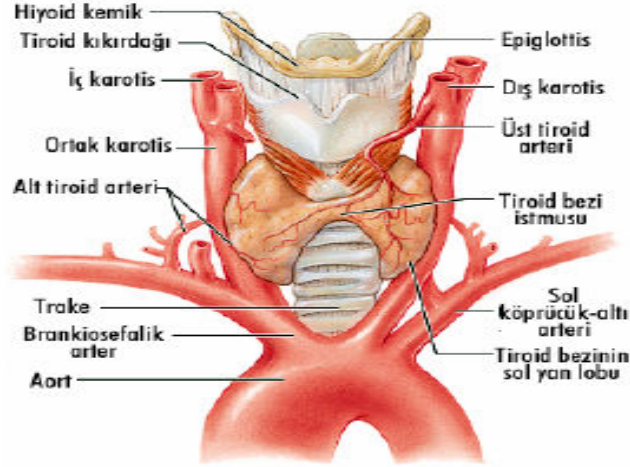
kadarki en iyi tedavi 1 haftalık PPI ile iki antibiyotik kombinasyonudur. (O+K+M) yada (O+K+A) ile en yüksek oranlar elde edilmiştir. Bu oranlarla % 95 lik başarı elde edilmiştir. Omeprazol yerine Lansoprazol (L) kullanıldığında L+A+K ile % 80-96 arasında eradikasyon oranları verilmektedir. Bir proton pompası inhibitörü ile antibiyotiklerde oluşan bir kombinasyonun PÜ- DÜ'ü tam şifaya kavuşturmak için akla en uygun yaklaşım ve Hp eradikasyonu için de etkili bir tedavi olduğu konusunda bir fikir birliği oluşmuştur (108). Yan etkiler üçlü tedavilerde belirgin olup; % 7 ile % 80 arasında değişmektedir. Yan etkilerden metalik tat en sık (% 50) görülür. Üçlü tedavilerde yan etki genelde, % 10-73 arasında olabilir. Üçlü tedavilerde yan etki nedeniyle (% 5) tedaviyi kesmek gerekebilir. İkili tedavilerde ise genellikle % 0-18 arasında yan etki bildirilmiştir (99).

2.1.9.KORUNMA:

Hp'ye karşı aşılama, hayvan modellerinde gerçekleştirilebilmiştir. Hp'nin bağışıklık yanıtına gösterdiği direncin, Hp antijenleri ile orogastrik bağışıklamanın yanı sıra, V.cholerae'nın kolera toksini yada E.Coli'nin ısıya labil toksini gibi mukozal adjuvanlar kullanılarak aşılabileceği gösterilmiştir. Bağışıklama yalnızca enfeksiyonu önlemede değil, hastalığa karşı tam şifa sağlamada da etkili olduğundan Hp enfeksiyonunu ortadan kaldırmada umut verici bir girişim gibi görünmektedir (109). Rekombinan üreaz, hem üretimin kolay olması, hem de enfeksiyona karşı korunmada ve hastalık durumunun şifasını sağlamadaki etkililiği nedeni ile insanlarda kullanılmak için umut verici bir adaydır (110).

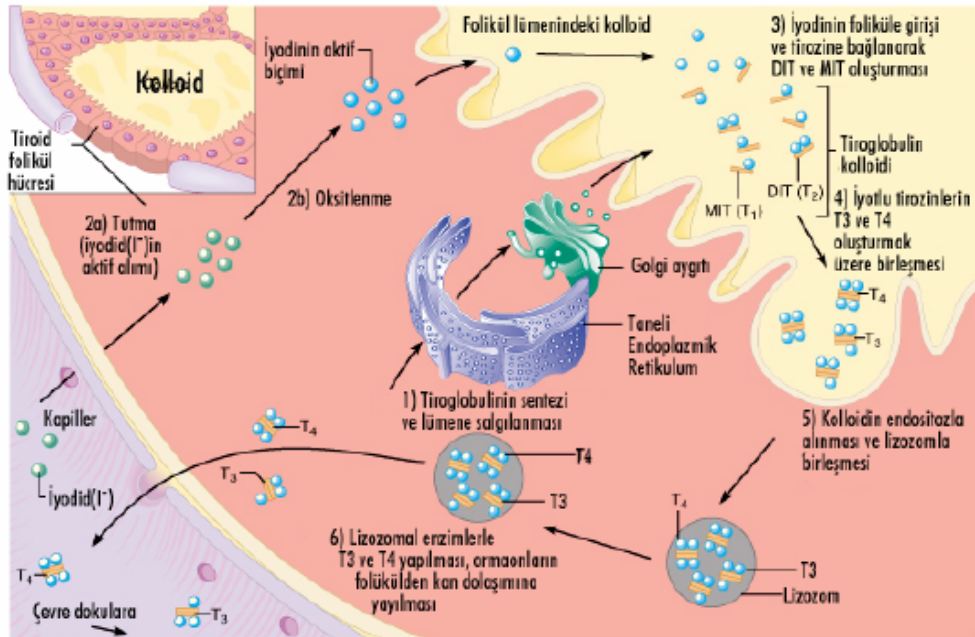
2.2. HİPOTİROİDİ

Hipotiroidi, tiroid hormonlarının (TH) eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir sendromdur. Kliniği metabolik genel bir yavaşlama ile karakterizedir. Ortaya çıktığı yaşta, tiroid hormonlarının eksikliği veya etkisizlik derecesine bağlı olarak farklı özellikler gösterir. Hipotiroidi, subklinik şekilde olabileceği gibi acil tedaviyi gerektiren miksödem koması şeklinde kendini gösterebilir. Hipotiroidi bebekte (Kretinizm) ve çocukluk çağlarında (Jüvenil hipotiroidizm ve jüvenil miksödem) ortaya çıktığında büyüme ve gelişme eksikliğine yol açar. Tedavide gecikme geri çevrilemeyecek kalıcı bozukluklara neden olduğundan, erken tanı ve zamanında tedavi gereklidir.



Şekil- 4: Tiroid anatomisi

Hipotiroidi primer tiroid patolojisine bağlı olarak (Primer Hipotiroidi) veya hipofiz hastalığı nedeniyle (Sekonder Hipotiroidi) veya hipotalamustaki bozukluktan (Tersiyer Hipotiroidi) ileri gelebileceği gibi nadiren de, tiroid hormonlarının periferik dokulardaki etkisizliğine bağlı olarak ortaya çıkabilir veya tiroid hormonlarının periferde aşırı tüketilmesi sonucu da gelişebilir. Göz önünde bulundurulması gereken hususlardan biri de tedavi yönünden önem taşıyan geçici hipotiroididir. Hipotiroidinın guatrlı ve guatrsız olarakda ayırımı yapılmaktadır. Ancak otoimmün tiroidite bağlı bir primer hipotiroidi de tiroid büyük de olabilir veya atrofisinde guatr tespit edilmeyebilir. Anatomik tasniften ziyade etyopatogenetik sınıflandırma daha uygun görülmektedir.



Şekil-5: Tiroid hormon sentezi ve etki mekanizması.

Hipotiroidinin etyolojik nedeni araştırılmalıdır; hipotiroidi hastanın esas sorunu olabileceği gibi daha ciddi prognoz taşıyan hipofiz veya hipotalamusu ait bir hastalıklarda gelişebilir. Hipotiroidili bir hastanın hipotalamo- hipofizer aksise ait belirtiler gösterip göstermediği, özellikle dikkate alınmalı, tiroid hastalığı geçirip geçirmediği, tiroidi baskılayan ilaç alıp alınmadığı soruşturulmalıdır. Çok nadir olarak tiroid hormonlarına periferik direnç nedeniyle hipotiroidi oluşabilir. Dirençte karakteristik olarak tiroid hormonları (T₃ ve T₄) yüksektir (diğer hipotiroidilerin aksine) ve TSH'da yüksektir veya azalmamıştır. (Refetoff Sendromu). Yine nadir olarak (Viseral Hemangiomalar ve benzeri tümör dokularında tiroid hormonlarının aşırı tüketilmesine bağlı olarak) hipotiroidi gelişmektedir (111,112). Hipotiroidinin başlıca tipleri ve nedenleri Tablo-1'de verilmektedir.

Tablo-1: Hipotiroidi nedenleri:

<p>1. Primer hipotiroidi (Tiroid bezi kökenli):</p> <p>1a. Tiroid dokusunun tahribi veya kaybı</p> <ul style="list-style-type: none"> * Kronik otoimmün tiroidit * Tiroidit sonrası hipotiroidiler * Tiroidektomi * Radyasyonla tahrib * Tiroid zedelenmesini izleyen geçici hipotiroidiler * Disgenetik tiroid * Tiroidin infiltratif hastalıkları (amiloidoz, hemokromatoz, sarkoidoz,...) * Guratrojenler (lityum, antitiroid ilaçlar, amiodaron,...) * İyot eksikliği * İyot <p>1b. Tiroid agenezisi veya displazisi</p> <p>1c. Tiroid hormon yapımı bozuklukları</p>	<p>2. Sentral Hipotiroidizm</p> <p>2a. Sekonder hipotiroidi</p> <ul style="list-style-type: none"> * Hipofiz bezinden TSH eksikliği * TSH'nın molekülündeki defekt sonucu etkisizliği <p>2b. Tersiyer hipotiroidi</p> <ul style="list-style-type: none"> * Hipotalamik nedenle tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) eksikliği sonucu <p>3. Tiroid hormonlarına direnç</p> <p>4. Tüketim hipotiroidisi</p>
--	--

Tiroidektomi geçirmiş tiroid hormon replasmanındaki hastalara ekzogen tiroid hormonu verilmesinin tetkik veya I¹³¹ ablasyon tedavisi için ani kesilmesi gibi durumlarda akut hipotiroidi geliştiği hallerde şikayetler fazladır ve daha az tolere edilir. Bir diğer husus hipotiroidinin klinik belirtilerine birlikte bulunan tiroid dışı bir hastalığın belirtileri eklenebilir. Hipotiroidi hipotalamo- hipofizer bir hastalık sonucu gelişti ise, birlikte bulunabilen hipogonadizm, adrenal yetmezlik veya hipotalamo- hipofizer bölge lezyonlarına ait nörolojik belirtiler hipotiroidizmi gölgeleyebilir. Ayrıca Graves hastalığını takiben veya tedavisi sonucu hipotiroidi gelişebilir ve sebat eden oftalmopati tabloyu karıştırabilir.

2.2.1. KLİNİK BELİRTİLERİ

Hipotiroidi bulgu ve belirtileri, TH eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa bağlı değişir. Genellikle TH eksikliği yavaş geliştiğinden hipotiroidi sinsi ve yavaş başlangıç gösterir. Yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık gibi non spesifik ve oldukça iyi tolere edilebilen semptomlarla başlar. TH'ları değişik metabolik fenomenleri etkilediğinden, değişik organ ve sistemlerde eksiklik derecesine bağlı belirtilerle seyreder.

Deri ve adneksleri bulguları: Hipotiroidide hidrofilik glikozamin glikanların yıkımı azalır ve kapiller permeabilitede de artış meydana gelir; bunlar ara dokularda birikmeye başlayarak interstisyel ödeme yol açar (113,114). HGG'lar deride ve diğer dokularda, adalelerde (kalp ve çizgili kas) belirgin olmak üzere mide hariç bütün organlarda birikir. Ara dokunun terkibi bozulurak su tutulur ve musinöz ödem gelişir (113). Bu da derinin şiş, soluk ve kaba görünüm almasına yol açar (Miksödem). Miksödem gode bırakmayıp; göz çevresinde, supraklaviküler fossada, el ve ayakların sırt kısımlarında belirgindir. İnterstisyel birikim dilin büyümesine, larenks ve mukozasının kalınlaşmasına (ses çatlak karakter alır) sebep olur. Ayrıca yaraların iyileşmesi beden kıllarının büyümesi yavaşlar. Saç ve beden kılları kuruyarak çabuk kırılır. Karotenin vitamin A' ya dönüşümünün azalması, derideki solukluğa ilaveten sarımtırak bir rengin belirmesine sebep olur (115). Tiroid hormonu triiodotironin T₃ nükleer reseptörü aracılığı ile epidermal büyümenin önemli bir regülatörüdür. Hipotiroidide deri perfüzyonu azalmış; deri soğuk ve soluktur (116). Nadiren miksodemli hastalarda deride müsün birikmesine bağlı vasküler desteğin azalmasından purpura ve ekimozlar görülebilir (117).

Sinir sistemi bulguları: Santral sinir sisteminin gelişimi için enerji metabolizmasını etkileyen tiroid hormonları gereklidir. Fetal hayatta veya neonatal dönemde eksikliği, beyin gelişiminin duraklamasına yol açar. Kortikal nöronlarda hipoplazi, myelinizasyonda gecikme ve damarlanmada azalma ile karakterli değişiklikler gelişir. Postnatal dönemde erken olarak hipotiroidi düzeltilmezse irreverzibl zedelenme (zeka geriliği) gelişir. Erişkin yaşta başlayan hipotiroidide santral sinir sistemindeki belirtiler daha siliktir (tiroid hormonu ile tedaviye cevap verir). İntellektüel fonksiyonlarda genel yavaşlama karakteristiktir ve düşünme hızı da yavaşlamıştır. Sorulara geç cevap alınır. Gece körlüğü, perspektif tipte işitme kaybı sıktır; bu tip sağırılık tiroidin organik iyot bağlama defekti ile birlikte ise Penred sendromu olarak adlandırılır. Letarji ve somnolans, hipotiroidi şiddetlendikçe belirginleşir ve hafıza defekti de eşlik eder (118). Paranoid veya depresif tipte psikiyatrik reaksiyonlar görülebilir fakat ajitasyon hali nadirdir. Aşırı soğuğa maruz kalma, infeksiyon, travma, depresyon yapıcı

ilaçlarla stupor gelişebilir; müdahale edilmez ise hiperkapni ve hipotermi ile karakterize miksödem koması gelişir (119,120,121). Periferde derin tendon reflekslerinin relaksasyon fazında gecikme mevcuttur. Hipotiridili hastalar ekstremlilerinde ağrı ve paretezilerden yakınır. Sensoriyel bozuklukların daha sık olduğu belirtilmektedir (122,123).

Kardiyovasküler sistem bulguları: Tiroid hormonlarının eksikliği nedeniyle kardiyovasküler sistemde pozitif inotropik ve kronotropik etkilerin kaybolması hem atım hacminin, hem de kalp hızının azalmasına yol açar. Kalp debisi düşer, bradikardi gelişir, periferik rezistans %50-%60 artmıştır ve kan volümü azalmıştır (124). Derinin soğukluğuna ve solukluğuna azalan kan akımı katkıda bulunur. Durum konjestif kalp yetmezliğine benzemekle beraber egzersizle kalp debisinin artışı, periferik rezistans azalışı ile farklıdır. Hipotiroidililerde koroner arter hastalığı insidansı için yapılan otopsi çalışmalarında fark bulunmamıştır. Hipotiroidilide TH tedavisine başlandığında myokarda ve periferik dokularda O₂ ihtiyacı arttığından, sıklıkla angina pectoris ortaya çıkar veya mevcut iskemi şiddetlenir. EKG'de sinüs bradikardisi, A-V tam blok, P-R uzaması, voltaj düşüklüğü, ST segmenti değişiklikleri, T dalgalarında düzleşme veya negatifleşme gözlenir (125). Belirtiler yerine koyma tedavisi ile düzelir. EKO'da perikardiyal sıvı toplanması, sistolik kontraksiyonda uzama nadiren asimetric septal hipertrofi ile idyopatik subaortik stenozu telkin eden değişiklikler ve hipotiroidi tedavi edilince kaybolan sol ventrikül "outflow obstrüksiyonu" gözlenir. Kalp genişlemiştir, koroner arterde genellikle ateroskleroz mevcuttur. Hemodinamik ve EKG değişiklikleri ile birlikte büyümüş kalp 'miksödem kalbi' diye isimlendirilir (126,127,128,129).

Hastalarda sistemik vasküler rezistansın artışına bağlı sıklıkla hipertansiyon bulunabilir. Diastolik basınç yüksektir, sistolik basınçta yükselir ancak bu yükseliş pek fazla olmayabilir ve düşük reninli hipertansiyondur (debi ve kan volümü azalmıştır) (116,130).

Solunum sistemi bulguları: Maksimal solunum kapasitesi ve diffüzyon kapasitesi azalmıştır. Egzersiz gücü azalır, eforla nefes darlığı gelişebilir. Şiddetli hipotiroidide myopati, solunum adelelerinin miksödemli infiltrasyonu, solunum merkezinin depresyonu, alveolar hipoventilasyona ve CO₂ retansiyonuna yol açar (131,132). Kas kontraksiyonu ve relaksasyonunun yavaşlaması solunum adalelerinin yol açtığı hipoventilasyon, ateletaziye neden olabilir. Obstrüktif uyku apneleri makroglosininde katkısı ile sıktır ve ötiroid sağlanması ile kaybolur (133). Hipotiroidide sıklıkla plevral mayi saptanmakla birlikte, dispneye neden oluşu nadirdir. Pulmoner fonksiyonların bozukluğunun incelenmesi obezite birlikteliği nedeniyle zordur. Hipotiroidiye atfedilen fonksiyon değişiklikleri obezite ile

komplike olmaktadır (134). Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesinde ve akciğer volümlerindeki değişiklikler vital kapasite, total akciğer kapasitesi fonksiyonel reziduel kapasite ve özellikle ekspiratuvar rezerv volümdeki azalmalar obezitede de görülmektedir. Obez olmayan hipotiroidili hastalarda vital kapasite de azalma hafif PO₂'de düşüş karbonmonoksit diffüzyon testinde azalma, alveola- arteriyel PO₂ oksijen parsiyel basınç gradientinde genişleme saptanmaktadır (135).

Gastrointestinal sistem bulguları: Yeni doğanda sebat eden hiperbilirubinemi konjenital hipotroidiyi düşündürmelidir. Erişkin hipotroidilide karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir. Hashimoto tiroiditi gastrit ve otoimmün karaciğer hastalığı birlikteliği olabilir. Gastrointestinal sistemde belirgin motilite azalmasına bağlı değişiklikler görülür. Özofagus motilite bozuklukları T₄ tedavisi ile geçen disfaji nadir değildir (136). Safra kesesi kalesistogramda genişlemiş olarak görülür ve boşalmada gecikme vardır. Taşa zemin hazırladığı görüşünde birlik yoktur. İştah azalmasına bağlı besin alımının azalması ve barsak peristaltizminin azalması kabızlığın nedenidir. Kolonlar aşırı gergin görülür (Miksödem Megakolonu). Konstipasyondan fekal impaksiyona ve mekanik ileusa kadar değişen tablolar görülebilir (137). Ayrıca karsino-embroyojenik antijen hipotiroidili hastalarda artabilir. Kronik otoimmün hipotroidide vakaların 1/3ünde gastrik paryetal hücre antikoru saptanmakta %10 vakada klinik belirgin pernisiyöz anemi gözlenmektedir (138,139).

Hematopoetik sistem bulguları: Hipotroidi de O₂ ihtiyacının azalması total eritrosit seviyesinde ve eritroprotein yapımında azalma husule getirir (140). Normositik, normokrom anemi gelişmekle birlikte plazma volümü azalışı anemiye bir oranda maskeler (141). Pernisiyöz anemi ise %10 oranında görülür. Belirgin anemisi olmayanlarda bile B₁₂ seviyesi düşüktür ve B₁₂ tedavisi ile düzelir. Diğer taraftan B₁₂ eksikliği ve malabsorbsiyon nedeni folat yetmezliğindeki makrositer anemililerin %11.7- 14.7'sinde subklinik veya klinik hipotroidi tespit edilmiştir (142). Menoraji ve demir absorpsiyon bozukluğuna bağlı mikrositer hipokrom anemi de gelişebilmektedir. Kanama zamanı hipotroidi süresi ve şiddeti ile orantılı olarak uzamıştır (VIII normal olanlarda da). Akyuvar ve platelet sayısı normal, platelet adezivitesi bozulmuş olabilir (143). Faktör VIII azalmasına bağlı pıhtılaşmada defekt gelişebilmektedir (144,145).

Üriner sistem bulguları: Hipotroidi de renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalmıştır. Üre, kreatinin ve elektrolitler genellikle normaldir. Ekskresyonun azalmasına bağlı hiperürisemi, orta derecede proteinüri görülebilir. Su ekskresyonunda da gecikme vardır. Hastaların bir kısmında dengesiz antidiüretik hormon sekresyonuna bağlanan hiponatremi

oluşmaktadır (146). Hidrofilik mukopolisakkaridlerin birikimi (hiponatremide rol oynar) nedeniyle total beden suyu artmıştır.

Lokomotor sistem bulguları: Tiroid hormonları kemiğin normal matürasyonu için zaruridir. Hayatın erken döneminde başlayan TH eksikliğinde kemiğin epifizer kemikleşme merkezlerinin gelişmesinde gecikme ve morfolojik bozukluklar oluşur. Epifizer disgenezis vardır, lineer büyümede şiddetli geri kalış, oransız bir kısa yapı, ekstremitelerin gövdeye oranla aşırı kısalığı ortaya çıkar. Kemik yaşı, kronolojik yaşa göre daima geridir (147). Serum kalsiyum ve fosforu normaldir. Alkalen fosfataz, infantil ve juvenil hipotiroidide karakteristik olarak düşüktür. Adale krampları, myaljiler ve adale sertleşmesi sık şikayetler arasındadır. Adale kitlesi artışı (psödohipertrofi), adale spazmaları (psödomyotoni) ile birlikte (148,149). Serum kreatin fosfokinaz seviyesi olağan olarak artmıştır ve izoenzim çalışmalar adale kökenli olduğunu göstermektedir. Hipotiroidi de artralji, eklemlerde sertleşme ve eklem sinovyalılarında kalınlaşma ve effüzyonlar görülebilir ve daha ziyade diz, el ve ayakların küçük eklemlerinde gözlenir.

Metabolizma: Enerji metabolizmasında yavaşlama O₂ tüketiminde azalmaya, hafif ağırlık artışına bazal metabolizmanın düşmesine iştah kaybolmasına, soğuk intoleransına sebep olur. Protein sentezinde ve degradasyonunda azalış mevcuttur. Sentez azlığı kemik ve yumuşak dokularda büyüme duraklamasına yol açar, bu da STH'n sekresyonunun hem de etkisinin azalışının rolü vardır. Karaciğerde Lipoprotein Lipaz, seks hormon bağlayan globulin, faktör VIII ve ACE azalmıştır (150). Serum total proteini ve albümini, degradasyondaki yavaşlama nedeni ile artmış bulunur (151).

Oral glukoz tolerans testi karakteristik olarak yassıdır ve insülin cevabı gecikmiştir. Glukoz absorpsiyonu yavaşlamıştır; intravenöz verilen glikozun plazmadan kaybolması da gecikmektedir. İnsülin degradasyonu da normalden yavaştır. Periferik glukoz utilizasyonu ve hepatik glukoneogenezis azalmıştır. Ekzojen insüline duyarlılık normal veya artmıştır. Diabetes Mellitus'lu hastalarda hipotiroidi gelişirse insülin ihtiyacı azalmaktadır. Lipidlerin sentez ve degradasyon hızı yavaşlamıştır. Hipotiroidi vakalarında %56 hiperkolesterolemi, %34 Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi %4,5 hipertrigliseridemi sadece %8,5 vakada normal lipid profili saptanmıştır (152). Potasyumda değişiklik yoktur. Hipotiroidi ile birlikte hiperpotasemi bulunuyorsa adrenal yetmezlik düşünülmelidir. Değişik derecelerde hipotiroidisi olan hastaların %89'unda ödem bulunmuştur. Protein zengin sıvı, sıklıkla subkütanöz kesimde toplanır. Kolesterol yüksekliği primer hipotiroidide en sık rastlanan bulgulardan biridir. Sekonder de görülmez. Trigliseridlerde de artış olabilir. LDL yükselmiştir. HDL kolesterol ve serbest yağ

asitleri genellikle normal veya yüksektir (153,154).

Endokrin sistem bulguları: Uzun süreli primer hipotiroidide tirotrop hücrelerin hiperplazisi ile adenohipofiz büyür, sella genişler; çok nadir olarak bu hipofizer yetmezliğe sebep olabilir. Primer hipotiroidili hastalarda TSH artışına paralelizm gösteren serum prolaktin yükselmesi olmaktadır. Primer hipotiroidide hipofizer sekresyon bozuklukları fonksiyoneldir ve hipotiroidinin tedavisi ile düzelir; ancak hipotalama-hipofizer hastalıklara bağlı sekonder hipotiroidi de göz önünde bulundurulmalıdır (155). Kortizol dönüşümü azalmış ve plazma kortizolu normaldir. Kortizol metabolitlerinin idrar atılımı azalmıştır. Kronik otoimmün tiroidit ve adrenal yetmezlik aynı hastada bulunabilir (Schmidt Sendromu) (156,157,158). Adrenal yetersizlikte de hipotiroidi ve TSH yüksekliği gelişebilir; her iki iç salgının beraber yetmezliğinde adrenal korteks hormonu ile tedaviye başlamak en uygun olanıdır (156). Aldosteron dönüşümü azalmıştır; hepatik degradasyonu azalır, plazma yarı ömrü uzar. Plazma düzeyi normaldir. Renin aktivitesi düşmüş, angiotensin II'ye duyarlılık artmıştır. Bu multiple değişikliklere rağmen hipotiroidinin renin-angiotensin-Aldosteron sistemine etkisi minimaldir. Hipotiroidide epinefrin, glukagon ve paratiroid hormonuna c-AMP cevabı azalmıştır. Serum epinefrin düzeyi normaldir, neropinefrine ait fonksiyonlarda ise artış bildirilmektedir (159).

Reproduktif sistem bulguları: Intra uterin hayatta hipotiroidi kızda ve erkekte üretim sisteminin gelişmesini etkilemez. Ancak daha sonraki yıllarda her iki cinste de TH seksüel gelişimi ve üreme fonksiyonunu etkiler. Bebeklikte başlayan hipotiroidi tedavi edilmemişse seksüel gelişme gecikir veya olmaz. Prepuberter dönemde hipotiroidi pubertenin başlamasını geciktirir (160). Hipotiroidili erişkin kadında seks hormonu bağlayan globulin ile total östradiol (E₂) azalmıştır. E₂ ve progesteronun klirensi de azalmıştır. Serbest E₂ ise normaldir. Progesteron sekresyonu yetersizdir; bu da endometrium proliferasyonun devam etmesine irregüler ve aşırı menstrüel kanamalara yol açar. Hipotiroidili kadınlarda menstrüel düzensizlikler, oligohipomenore veya meno-metroraji gözlenebilir. Bir seride %77 normal siklus %16 oligo veya amenore, %7 hipermerore-menoraji saptanmıştır (161,162). Anovulatuvar siklus ve infertilite sıklıdır, ancak gebelikte görülebilir, düşükle sonlanabilir veya normal seyreder. Erkeklerde hipotiroidide libido azalır veya normal kalabilir, oligospermi ve impotans gelişebilir. Seks hormonu bağlayan globulin azalmıştır. Bu serum total testosteronunu azaltır ancak serbest testosteronu değişmez. Bazı serbest testosteronu düşük hipotiroid erkeklerde normal LH gözlenmesi hipotiroidinin hipofiz veya hipotalamusa direkt etkisini düşündürmektedir (163). Uzun süren post-puberter hipotiroidilerde over ve testislerde atrofi gözlenir.

2.2.2. KLİNİK TİPLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Primer hipotiroidi nedenleri Tablo 1'de sentral hipotiroidi nedenleri Tablo 2 ve 3'de görülmektedir.

Erişkin hipotiroidisi: Hipotiroidinin nedenine bağlı klinik belirtiler değişebilir. Total tiroidektomiden sonra hipotiroidi daha belirgin ve erken başlayan şikayetlerle kendini gösterirse erişkinde hipotiroidi genellikle sinsi seyirlidir. İlk semptomlar nonspesifiktir (konstipasyon, soğuk intoleransı, letarji ve menoraji gibi). Daha sonraki aylarda entellektüel ve motor aktivitede yavaşlama başlar, iştah azalır, ağırlıkta hafif bir artma olur (164). Hastalar deri kuruluğundan, adalelerin sertleşmesinden ve kramplardan, saçlarının dökülmeye başlamasından ve kuru oluşundan yakınır. Ses kalın ve çatlak bir karakter alır, işitmede keskinlik azalır, yüz ifadelerinde küntlük, deride solukluk ve soğukluk periorbital yumuşak ödem, seyrek saç, geniş ve büyük bir dil, peltek ve ağır konuşma ile tipik miksödem tablosu gelişir. Otoimmün tiroidite bağlı primer hipotiroidi de tiroid diffuz olarak büyümüştür. Yüzeyi pürtüklü hatta nodülerdir. Kıvamı artmış hatta serttir. İyod yetersizliği, tiroid hormon sentez defekti, antitiroid ilaca bağlı hipotiroidilerde tiroid büyüktür. Tiroid hormonlarına periferik direncin arttığı hallerde de genellikle tiroid büyüktür (Guatröz hipotiroidi). Postablatif hipotiroidide (Postop veya I¹³¹ tedavi sonrası), tiroidin primer atrofisinde (otoimmün), tiroid bezi gelişim bozukluklarında (yokluğu veya ektopik lokalizasyonunda) ortaya çıkan primer hipotiroidilerde (Tablo-1) ve sekonder hipotiroidi ile nadiren periferik rezistans hallerinde tiroid palpe edilmeyebilir (Tiropirivik hipotiroidi). Sekonder hipotiroidide (Tablo-2) TSH yetersizliği ile birlikte diğer hipofizer hormonların yetersizliğine ve hipotalamik lezyona ait belirtiler bulunabilir (Tablo-3).

Tablo 2. Sentral hipotiroidi nedenleri

Hipofiz hastalıkları (Sekonder hipotiroidi)	
Tümörler	İnfiltratif durumlar
Hipofizadenomları	Sarkoidoz
Kraniofaringiomalar	Kronik lenfositik tiroidit
Mengiomalar	Hemosideroz
Metastatik tümörler	Hipofiz atrofisi
Dışgerminoma	İdiopatik
İatrojenik (Radyasyon tedavisi, cerrahi müdahale)	İnfeksiyonlar
İskemik nekroz	Tbc
Sheehan sendromu	Abse
Şiddetli şok	Toksoplazmoz vb.
Diabetes Mellitus	

Tablo 3. Sentral hipotiroidi nedenleri

Hipotalamik hastalıklar (Tersiyer hipotiroidi)	
Tümörler	İnfeksiyonlar
Hipofiz tümörlerin supra sellar yayılımı	Tbc
Kraniofaringioma	Abseler
Menengioma	Toksoplazmoz
Beyin tümörleri	Sifiliz
Metastatik tümörler	İnfiltrasyon
İatrojenik (Radyasyon tedavisi, cerrahi)	Sarkoidoz, Histositoz vb.
İskemik nekroz	Kongenital malformasyonlar

TSH stimülasyonunun yokluğu tiroide atrofie yol açar. Bazen gonad ve adrenal yetmezlik sekonder hipotiroidiyi gölgeleyebilir; bazen de hipotiroidi ön plandadır. Kalp küçük, kan basıncı düşük, hipoglisemi belirtileri ön planda olabilir. Serum kolesterolü düşüktür. Menopoz öncesi sekonder hipotiroidili kadınlarda primerdeki menorajinin aksine, amenore ve memelerin atrofisi görülür.

Bebeklik çağında hipotiroidi ve kretinizm: Hipotiroidide klinik 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. Ağır hipotiroidi yeni doğanda mental gelişmede gecikme ile kretinizm şeklinde kendini gösterir. Kretinizm mental gerilik, gelişmede gecikme, kısa yapı, yüz ve ellerin şiş ve kabarık oluşu, sıklıkla sağırılık, piramidal ve ekstrapiramidal nörolojik belirtiler ile karakterlidir (164). Kretinizmin hipotiroidiye ait belirtileri giderildikten sonra kalan sinir sistemi belirtileri ile seyreden tipi nörolojik kretinizm olarak adlandırılmaktadır (165). Bebeklikde hipotiroidi neonatal devrede fizyolojik sarılığın uzun sürmesi, at kişnemesine benzer ağlama, solunum güçlüğü, siyanoz, beslenme problemi, kabızlık, somnolans, sebat eden umbilikal herni ile dikkati çeker. Daha sonraki aylarda, gelişmenin belirli kademelerindeki gecikmeler, kısa yapı, kaba görünüm yüz ellerin şiş oluşu, geniş ve yassı bir burun, göz aralıklarının uzak olması, seyrek saç, kuru deri, belirgin karın ve mental gerilik ile kretinizm tablosu oluşur. Yerine koyma tedavisine zamanında başlamakla bu belirtilerin teşekkülü önlenir. Tedavi gecikirse mental bozukluklar normale çevrilemez (166).

Juvenil hipotiroidi: Çocukluk çağında başlayan hipotiroidi "juvenil hipotiroidi" diye isimlendirilmektedir. Juvenil hipotiroidi infantil ve adult hipotiroidizm arasında yer alır. Erişkin hipotiroidizmin klinik belirtileri daha hafif olarak bulunur; bunun yanında büyümede

gecikme, yüzde bebeğimsi hatlar sebat eder. Mental fonksiyonlarda da yavaşlık vardır. Çocuğun okulda entellektüel performansındaki düşüklüğü dikkat çeker. Puberte başlangıcı gecikir, nadiren erken puberte olur, galaktore gözlenebilir (166).

Yaşlılık çağında hipotiroidi: Yaşlıda hipotiroidi tanısı koymakta güçlükler vardır. Halsizlik, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, kuru deri, kabızlık, kramplar, soğuk intoleransı, saç dökülmesi gibi bulgu ve belirtiler ötiroid yaşlılarda da bulunabilir, bu nedenle yaşlılarda tiroid fonksiyonları önem kazanır. Hastalar ses kısıklığı nedeniyle kulak-burun-boğaz uzmanına, ataksi, parestezi, depresyon, unutkanlık nedeni ile nörolog veya psikiyatriste, deri ile ilgili değişiklikler için dermatoloğa veya anemi için hematoloğa müracaat edebilirler. 65 yaş üstündeki kadınlarda hipotiroidi insidansı %5-15 olarak bildirilmektedir. Bulgu ve belirtilerin spesifik olmayışı nedeniyle yaşlılarda hipotiroidiyi araştırmak önem kazanmaktadır (167). Hipotiroidi nedeni çok kez otoimmün tiroid hastalığıdır. Yaşlılarda pek az veya hiç semptom ve hiçbir klinik belirti göstermeyen T₃ ve T₄'ün normal TSH'nın yüksek bulunduğu subklinik hipotiroidizm (okkült hipotiroidizm, latent hipotiroidizm) aşık klinik hipotiroididen üç defa daha fazla bulunmaktadır ve yaşlılarda sık rastlanan bir problemdir. Yaşlılarda belirli aralıklarla özellikle kadınlarda TSH ölçülmesi önerilmektedir. Latent hipotiroidili kadınların %5'inde her yıl aşık hipotiroidi gelişebilmektedir. Subklinik hipotiroidinin aşık hipotiroidiye dönüşmesinde sık rastlanan ve predispozisyon faktörün iyot eksikliği olduğu bildirilmektedir.

Geçici hipotiroidi: Geçici hipotiroidi tiroiditlerin seyrinde kısa süren şiddetli olmayan belirtiler ve pek yüksek olmayan TSH artışı ile seyreder. Anamnezde genellikle hipotiroididen önce geçici hafif tirotoksikoz belirtilerinin bulunması devamlı hipotiroidi tanısından ayırt etmede yardımcı olur (168,169).

Subklinik hipotiroidi: Subklinik hipotiroidi (SH) serum tiroid hormonlarının (Serum Serbest Tiroksin (sT₄)) normal, serum tirotropin (TSH) düzeyinin hafif artışı (5-25 mU/L) ile karakterlidir. TSH'sı normal üst sınırdaki olan ancak TRH'ya normalden fazla TSH cevabı verenlerde de subklinik hipotiroidi söz konusu olacağı ileri sürülmektedir. SH en sık rastlanan hipotiroidi tipidir. Subklinik hipotiroidi de müphem nonspesifik hipotiroidi şikayeleri bulunabilir. Bulgu ve belirtiler tanı için yeterli değildir. Tanı laboratuvar testleri ile konur. Subklinik hipotiroidi nedenleri açık klinik hipotiroidi ile aynıdır. SH sıklıkla otoimmün antitiroid antikor yüksekliği ile birlikte hashimoto tiroiditinde bulunmaktadır. Bir araştırmada bu birliktelik %54 oranında saptanmış. Başka bir araştırmada yine yüksek antitiroid antikorları ile birlikte kadınlarda %67 erkeklerde %40 SH tespit edilmiş. SH'nin diğer sık

nedenleri arasında Graves hastalığı nedeniyle yapılan ablatif tedavi gelmektedir ve ABD'de SH %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. (37)buna kalp hastası olup bilerek az doz verilenlerle, tedavisi iyi m \ddot{u} onitorize edilmeyenler dahildir. SH Lityum, immunmodulat \ddot{u} r interferon alfa, iyod i \ddot{c} eren antiaritmik amiodaron kullanılanlarda da g \ddot{u} r \ddot{u} lebilir. Boyun b \ddot{u} lgelerine radyasyon uygulanmış olanlar, post-partumtiroidit ge \ddot{c} irenler, bazı otoimmun hastalıkları bulunanlar (Tip IDM gibi) SH i \ddot{c} in risk altındadırlar. Genel pop \ddot{u} lasyonda SH prevalansı kadınlarda %7.5-8.5, erkeklerde %2.8-4.4 arasında de \ddot{g} işmektedir. Altmış yaş \ddot{u} st \ddot{u} nde kadınlarda prevalans %20'ye yaklaşımaktadır. Yetmiş d \ddot{u} rt yaş \ddot{u} st \ddot{u} erkeklerde %16 bulunmuştur. Vakaların %50-80'ninde tiroid peroksidaz antik \ddot{u} rlar pozitifdir. SH da guatr prevalansı genel pop \ddot{u} lasyona g \ddot{u} re iki kat fazladır (170).

SH'li hastaların bir kısmında ise ileride aşıkar hipotiroidi gelişmektedir. 20 yıl izlenen bir grupta TSH'si ve tiroid antik \ddot{u} rları y \ddot{u} ks \ddot{e} k kadınlarda aşıkar hipotiroidi insidansı yılda %4.3 bulunmuştur. Tablo normal TSH ve tiroid antik \ddot{u} ru bulunmayan kadınlara oranla 38 kat fazladır. 60 \ddot{u} st \ddot{u} ndeki SH'si bulunan bir hasta grubunun 1/3'ünde 4 yıl i \ddot{c} inde klinik hipotiroidi gelişt \ddot{i} ği bildirilmektedir. Takipte olan hastaların %5-6 da ise TSH'nin normale d \ddot{u} nd \ddot{u} ğ \ddot{u} bildirilmektedir. SH'da tedavinin sa \ddot{g} layacağı avantajlar uzun s \ddot{u} redir tartışılmaktadır, SH'da tedavinin pahalı oluşu, hastaların bir kısmının hatta b \ddot{u} y \ddot{u} k bir kısmının tedaviden faydalanmadığı aynı zamanda iatrogenik hipertiroidiye yol a \ddot{c} acak aşırı tedavi tehlikesinin bulundu $\ddot{g$ u, osteopeni, atriyal fibrilasyon gibi ciddi bozukluklara yol a \ddot{c} abileceği şekilde mahsurlar ileri s \ddot{u} r \ddot{u} lmektedir.

SH tedavisinin semptomlar \ddot{u} zerine etkisini araştıran kontroll \ddot{u} 3 \mathcal{C} alışmanın ikisinde hipotiroidi semptomlarında kayda de \ddot{g} er d \ddot{u} zelme bulundu $\ddot{g$ u di \ddot{g} erinde ise tedaviden fayda sa \ddot{g} lanmadığı bildirilmektedir (170). Bu faydalanmayan gruptaki vakaların tedaviden sonra ortalama TSH de \ddot{g} erlerinin 4,6 mU/L oldu $\ddot{g$ u normalin \ddot{u} st sınırında kaldığı hatırlatılmaktadır. Bazal TSH seviyesi 5-10 mU/L arasında olan bir grupta, T₄ tedavisinin semptomlara etkisi olmadığı, ortalama bazal TSH d \ddot{u} zeyi 12,7 mU/L olan başka bir grupta tiroksin tedavisinin semptomlarda \ddot{u} nemli d \ddot{u} zelme husule getirdiği bildirilmektedir. SH tedavisinin hafıza ve kognitif fonksiyonlar \ddot{u} zerine etkisini araştıran 4 ayrı araştırmada hepsinde tedaviden \ddot{u} nceye oranla tedavi sonrasında belirgin d \ddot{u} zelmeler olmuştur (171). Araştırmalar serum total kolesterol ve LDL kolesterol \ddot{u} n \ddot{u} n SH'de kontrol grubuna g \ddot{u} re y \ddot{u} ks \ddot{e} k oldu $\ddot{g$ unu g \ddot{u} stermektedir. 25862 vakalık bir seride TSH'da hafif 5,1-10 mU/L y \ddot{u} kselmeler

gösterenlerde ortalama total kolesterol düzeyleri ötiroid kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (172,173). Bu farkın kardiyovasküler risk açısından klinik önemi bilinmemektedir. SH'de TH tedavisi ile serum total kolesterol düzeyinde 7,9 mg/dL LDL kolesterolünde 10mg/dL ortalama düşüş saptanmıştır. HDL heterojen sonuçlar vermiştir. Kolesterolü 240 mg/dL'den yüksek olan açık hipotiridisi iyi tedavi edilmemiş SH'ye girmiş hastalarda tedavi ile düşüş daha fazla olmaktadır (174,175). Kolesterolü 240 mg/dL az yeni SH vakalarında tedavi ile ortalama düşüş daha az olmaktadır.

Koroner kalp hastalığının SH post-menopozal kadınlarda, normal kontrol grubuna göre arttığını göstermektedir (176,177). SH'de diastolik basıncın yüksek olduğu ve T₄ ile ortalama arteriyel basıncın düştüğü belirtilmekte SH'de periferik vasküler rezistansın açık hipotiroidide olduğu gibi yüksek olduğu kalbde diastolik disfonksiyon bulunduğu, T₄ tedavisi ile kalp debisinin arttığı vasküler rezistansın azaldığı bildirilmektedir (178,179). Ayrıca gebelikde teşhis edilmeyip atlanmış SH'nin, bebeklerin gelişmesi üzerinde risk faktörüdür. Tedavi konusundaki görüşler 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 karşılaştırılmasının uygun olacağı şeklindedir (180-188).

Tüketim hipotiroidisi: Karaciğer ve deri hemangiomları ve benzeri hemangioendotelyomalar gibi vasküler tümörlerde tiroid hormonlarını inaktif hale dönüştüren Tip 3 iodoironin deiodinaz (D₃) enzimi aktivitesinin sıklıkla arttığı hatta yüksek miktarlara vardığı belirtilmektedir (111). Artan D₃ aktivitesi ile inaktif hale getirilerek tüketilen tiroid hormonları miktarı tiroid bezinin TSH artışı ile karşılayamayacağı kadar fazla olduğunda klinik hipotiroidi veya subklinik hipotiroidi gelişimine 'tüketim hipotiroidisi' denir.

Bu nadir hipotiroidi kliniği ilk olarak masif hepatik hemangiomalı ve şiddetli hipotiroidi bulunan 3 aylık bebekte saptanmıştır. Normal TSH ve ötiroidi hali yüksek doz tiroid hormonları (T₄ ve T₃) replasmanı ile sağlanabilmiştir (112). Seleno enzim olan D₃ normalde beyinde ve insan plasentasında da bulunmaktadır ve T₄ ve T₃ deiodinasyonunu katalize ederek her ikisini de biyolojik inaktif forma T₄'ü T₃'e T₃ ise inaktif 3,3'diodotironine dönüştürmektedir. Büyük hemangiomalardaki D₃ tiroid hormonlarını degradasyona uğratarak aktif tiroid hormonlarını tüketerek bu nadir hipotiroidi tipine yol açmaktadır. Farklı bir vakada karaciğerde büyük vasküler tümör ve subklinik hipotiroidisi bulunan 21 yaşındaki genç bir kadında karaciğer transplantasyonu ile subklinik hipotiroidinin düzeldiği bildirilmiştir (111). Hemangiomaların çoğunun ufak olduğu ve tedavisinin gerekmediği bildirilmektedir. Büyük

tümörlerde ise hipotiroidi riski vardır. İlk sunulan vakada bildirildiği gibi yüksek doz tiroid hormonuna ihtiyaç duyulmuştur.

Tiroid hormonu rezitans sendromu: Tiroid hormonuna rezistans kalıtsal bir sendromdur ve tiroid hormonuna hedef dokuların cevaplılığında bir azalma ile karakterlidir (189). Serum serbest tiroksin (sT₄) ve serbest tiriodotironin (sT₃) konsantrasyonlarının yüksek ve serum TSH'unun normal veya hafif yüksek oluşu tiroid hormonuna rezistans ihtimalini düşündürmelidir (189). Suprafizyolojik dozlarda T₄ veya T₃ verilmesi TSH'yi supresyona uğratmaz ve periferik dokularda tiroid hormonunun beklenen etkisi, örneğin serum seks hormon bağlayan globulin artışı görülmez.

Tiroid hormon rezistansı prevalansı 50,000 canlı doğumda bir olarak saptanmıştır ve her iki cinste eşit frekansa gözlenmektedir. Otosomal dominant kalıtım modeli gözlenmektedir. Rezistans hem T₃'e hem de T₄'e karşıdır. Tiroid hormon rezistansında enteresan husus, aynı şahsın ve aynı mutasyonu gösteren değişik şahısların değişik dokularında hormonal rezistansın farklı derecelerde oluşudur. Bu muhtemelen tiroid hormon etkisinde rol oynayan kofaktörlerdeki genetik değişkenlikten ileri gelmektedir (190,191). Tiroid hormonuna hipofizer tiroitropların rezistansı TSH sekresyonunu artırır. Buda T₄ ve T₃ sentez ve sekresyonu artırır. Ancak artan T₄ ve T₃ rezistansı nedeniyle TSH normal inmesi gereken düzeye düşmez. T₃-T₄ ile TSH arasında bu aykırılık yanlış olarak uygunsuz TSH sekresyonu olarak nitelendirilmiştir. Yüksek T₃ ve T₄ sekresyonuna rağmen hastaların çoğu rezistans nedeni ile ötiroidir. Ancak direnç değişik hastalarda ve aynı hastanın değişik dokularında farklı olabilmektedir (192-194). Dokudaki T₄-T₃ seviyeleri ile korelasyon olmayabilmektedir (195).

Tiroid hormonu rezitans sendromun klinik belirtileri: T₃-T₄ yüksekliğine rağmen belirtilerin fazla olmayışı dikkat çeker. Hastalarda hipotiroidiye veya hipertiroidiye ait bulgu ve belirtiler bulunabilir. Belirtilerin sabit olmadığı değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir.

Büyümede gecikme, kemik gelişmesinde duraklama, mental retardasyon sensorinöral sağırılık, hipotiroidi ile uyumlu verileri oluşturmaktadır. Buna mukabil taşikardi, hiperaktivite, bazal metabolizma hızlanması hipertiroidi lehinedir. Kalbde tiroid hormon etkisi mutasyon gösteren TRB dan ziyade TR alfa aracılığıyla ve artan TH kalbi etkiler. Açık klinik hipotiroidisi olup yanlışlıkla hipertiroidi tanısı alan antitiroid tedavi gören vakalar vardır. Tiroid hormon rezistansı olanlarda dikkat bozukluğu, hiperaktivite ve öğrenmede beceri eksikliği prevalansının yüksek olduğu belirtilmektedir. Sensorinöral sağırılık tiroid hormon beta reseptör geni eksikliğine bağlı tiroid hormon rezistansı için tipik olduğu ancak işitme

kaybında bu hastalarda sık görülen tekrarlayan kulak infeksiyonlarında rolü olabileceğine işaret edilmektedir (196,197).

Bulgular arasında en sık görüleninin guatr olduğu bildirilmektedir. (%65-%90) bunu hiperaktivite (%19-%42) ve taşikardi (%16-%80) izlemektedir. Bu bulgular ve serum tiroid hormonları yüksekliği yanlış olarak hipertiroidi tanısına götürmektedir. Semptomların ortalaması bazı vakalarda hipertiroidiyi bazılarında hipertiroidiyi telkin etmektedir. İdantik Rbeta mutasyonu bulunan aile bireylerinden bir kısmında hipertiroidi bir kısmında hipertiroidi telkin eden semptomlar gözlenmektedir (198-200).

Yüksek T₃-T₄ ile birlikte normal veya yüksek TSH birlikteliği bulunan bütün haller ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Serum sT₃ ve sT₄'e oranla T₃-T₄ yüksek ise bu serumda tiroid hormon transportunda bir defekti telkin eder. Tiroid hormonlarına rezistans söz konusu değildir TSH yüksekliği T₃ ve T₄ artışı ile birlikte TSH salgılayan hipofizer adenomda da bulunur. Yakın benzerlik nedeni ile tiroid hormon rezistansı ile hipofizer TSH salgılayan adenom ayırıcı tanıda önem kazanır. Ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek hususlar arasında, TSH salgılayan adenomluların aile bireylerinde, tiroid hormon düzeyleri normaldir. Buna mukabil tiroid hormon rezistansı vakasının aile bireylerinde de tiroid hormon yüksekliği tespit edilebilir (201,202). Hipofizer TSH adenomlu hastalarda alfa subunit yüksek,Rezistans sendromunda ise alfa subunit normaldir. T₃-T₄ ve TSH yüksekliğin tespit edilenin aile bireylerinde de aynı anomalilerin bulunuşu TSH salgılayan hipofiz adenomunu ekarte ettirir lüzumsuz tetkiklerden hastayı kurtarır.

Tiroid hormonu rezistansı bulunan hastalarda tiroid hormon reseptör fonksiyonundaki defekti düzeltecek bir tedavi bulunmamaktadır. Tiroid hormon beta reseptör genindeki mutasyonların saptanması tanıyı teyid eder. Ayrıca prenatal tanı koyma ve yüksek serum T₃ ve T₄ bulunan hastalarda lüzumsuz antitiroid tedaviyi önler (202). Hastaların çoğunda T₃, T₄ yüksekliği tiroid hormonuna kısmi doku rezistansını yeteri kadar karşıladığından tedaviye ihtiyaç yoktur. Tiroid rezervi kısıtlı hastalarda bu durum kompanse edilemez bu hastalara yeteri miktarda T₄ verilerek TSH konsantrasyonları normal veya normale yakın düzeye getirilmelidir. Bir ara TSH'yi suprese etmek hipertiroksinemiye kontrol etmek üzere tiroidhormon analogları kullanılmıştır. Bu TH rezistansında kardiyak bulguları daha kötüleşmektedir. Bu amaçla 3,5,3' Triodoasetikasit (TRIAc) çok hastada kullanılmıştır (202).

Tiroid hormon rezistansı bulunan bazı hastalarda bazı periferik dokular hormonlara tirotroplardan daha rezistandırlar. Hormonal direnci bu dokularda telafi etmek için daha

yüksek T₄ dozu kullanmak gerekebilir. Çocuklarda doz düzenli aralıklarla kemik değişiklikleri, büyüme değerlendirilerek yapılmalıdır. T₄ aralıklı arttırılarak verilmelidir. Bazal metabolizma hızı, nitrojen dengesi serum seks hormon bağlayıcı glubulini tedavide değerlendirilmeli, doz dört-altı haftada değiştirilmelidir. Kemik yaşı ve büyüme hızı kontrol edilmelidir. Katabolik durum aşırı tedaviyi düşündürür.

Miksödem koması: Miksödem koması hayatı tehdit eden acil durumlardandır (203). Tedavi edilmemiş hipotiroidinin son evresi olarak gelişebilir, ayrıca presipite edici faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Stupor, koma, şok ve ölümlü sonuçlanır. Spontan soğuğa maruz kalmakla (kış aylarında prevalans artar), İnfeksiyona bağlı olarak, solunum yolları hastalığı sonucu (akciğer ödemi, pnömoni, plevral effüzyon) kalp yetmezliği, vasküler hastalıklar, ileus, aşırı sıvı verilmesi ve sedatif antidepresan trankilizan ve analjezik, narkotik ilaçların kullanılması ile açığa çıkabilir (204). Hastaların çoğunda belirgin miksödem bulgular mevcuttur. Stupor veya komaya ilaveten hipotermi vardır, ancak hassas kalibre edilmemiş standart termometreler 34 derece altına kaydetmezler, hipotermi gözden kaçabilir. 24-23 C'ye kadar ısı düşüklüğü gösteren vakalar bildirilmiştir, ayrıca komada olmayan hastalarda da hipotermi bulunabilir. Bunlara ilaveten hipoventilasyona bağlı hiperkapni ve hipoksi vardır. Bunda solunum merkezi depresyonu, solunum adaleleri zaafiyeti, obezite, efüzyonlar, ileus, kalp yetmezliği katkıda bulunmaktadır. Hiponatremi ve su entoksikasyonu (dengesiz ADH salınımı sonucu su birikmesi) gözlenir. Hipotansiyon ve hipoglisemi görülebilir (kortizol yetersizliği ve hipotiroidiye bağlı glukoneogenez azalması). Bradikardi vardır. Aşırı hipotiroidik görünen hastada, serumda laktasans, yüksek serum karoteni, artmış serum kolesterolü, yüksek serum laktik dehidrogenaz ve kreatininkinaz, BOS'da ve effüzyonlarda yüksek protein düzeyi, EKG'de düşük voltaj ve bradikardi, tanıya yardımcı laboratuvar bulgularıdır (205,206). Serum sT₃ ve sT₄ düşüklüğü, yüksek TSH önemli laboratuvar bulgusudur. Sistemik hastalıklarla birlikte olan hipotiroidide TSH sekresyonunu azalabilir. Bu durumda TSH kayda değer derecede yüksek olmayabilir. Düşük sT₃ ve sT₄ düzeylerine rağmen; düşük veya artmamış TSH sentral Hipotiroidi teyid eder tanıyı kesinleştirir. Primer tipte tiroid otoantikörleri kuvvetle pozitifdir. Belirgin stupor, konfüzyon ve koma, hipotiroidi hikayesi veya belirtileri bulunan bir hastada hipotermide mevcut ise miksödem koması düşünülmeli ve TSH ve sT₄ için kan alındıktan sonra sonuçlar beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Gecikme hallerinde mortalite daha fazla olmaktadır. Belirgin bitkinlik ve somnolans, şiddetli hipotiroidide de bulunur. Bu durum ile koma arasında kesin hassas bir ayırım mümkün değildir. Zira letarjik ve somnolans bulunan komada olmayan bir hastada da yüksek doz TH tedavisine başlama endikasyonu vardır.

2.2.3. HİPOTİROİDİ TANISI

Hipotiroidi tanısı klinik bulguların laboratuvarında teyidi ile konur. Hipotiroidinin tipik klinik belirtilerinin spesifitesi düşüktür. Tanıda laboratuvar olarak önemli unsurlar tiroid hormonları (özellikle serbest fraksiyonlar) ve TSH'dır. Vakasına göre tiroid otoantikörleri, TH antikörleri, TRH testi gerekebilir. Tiroid hormonlarının total ve serbest fraksiyonları ölçülür. Hipotiroidili hastaların çoğunda total T₄ ve serbest T₄ (sT₄) düzeyleri düşüktür. Subklinik hipotiroidide (TSH yüksek) sT₄ normal sınırdadır kalabilir. Diğer taraftan düşük total T₄ seviyesi de kesin hipotiroidi kriteri olmayabilir. Zira tiroksin bağlayan globulinin (TBG) azalması veya T₄'ün TBG'ye bağlanmasını baskılayan salisilat gibi ajanların kullanılması bu sonucu doğurabilir(207,208,209). Ancak, bu durumda serum sT₄'ü ve serbest tiroksin endeksi normaldir. Ayrıca, TT₄ ve sT₄ değerleri tiroid dışı ağır bir hastalığın seyri sırasında da azalabilir (tiroid sekresyonunun azalmasından). Hipotiroidili hastalarda TT₃ ve sT₃ düzeyleri genellikle düşüktür. Ancak, primer hipotiroidi de TSH artışı ve buna bağlı stimülasyonu ile tiroidin T₃ yapımına öncelik vermesi ve D₃ (deiodinaz) atışı ile T₄'ün T₃ dönüşümünün hızlanması sonucu T₃ düşüklüğü, normal serum T₄ ve TSH'si ile birlikte, tiroid dışı hastalıkların seyri esnasında ve bazı ilaçların etkileri ile de (Propylthiouracil, Propranolol, Glukokortikoidler) ortaya çıkabilir. Serum revers T₃ (RT₃) düzeyleri hipotiroidi de düşük, tiroid dışı hastalıklarda genellikle yüksektir (210,211).

Serum TSH ölçümü, hipotiroidi tanısının vazgeçilmez unsurunu teşkil eder. Hem hipotiroidinin teşhisinde, hem de primer ve sekonder tipleri ayırt etmede yararlıdır. Primer hipotiroidinin açık klinik şeklinde TH'ları düşük, TSH ise yüksektir. Primer hipotiroidinin subklinik şeklinde TH'ları normal, TSH yüksektir. Hipotalamik veya hipofizer hastalığa bağlı sentral hipotiroidide ise TH düşük TSH artmıştır (Düşük veya normal sınırlardadır) (212). Ayaktan tetkik edilen hastalarda TSH ölçümü hipotiroidi tanısı için önem taşımaktadır. TSH sekresyonunu etkileyen akut ve kronik hastalığı olan ötiroid hastalarda ve yine TSH sekresyonunu etkileyen dopamin, glukokortikoid, phenytoin ve somatostatin analogu alanlarda (octreotide) TSH azalabilir. TSH sekresyonunu arttıran dopaminantagonisti (metoklopramid veya domperidon), amiodaron ve oral kolesistografik (sodium ipodat) alanlarda TSH'nin değişiklik göstereceği dikkate alınmalıdır (213). TSH konsantrasyonları TSH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı hipertiroidide de yüksektir primer adrenal yetmezlikte de yüksek olabilir. TSH, TSH reseptöründeki değişikliklere bağlı TSH rezistansı halinde de yükselir (Hastalar ötiroid bir kısmı hipotiroiddir). TRH ve TSH normal tiroid hormon salgısı için gereklidirler. TSH veya TRH eksikliğine bağlı hipotiroidi prevalansı

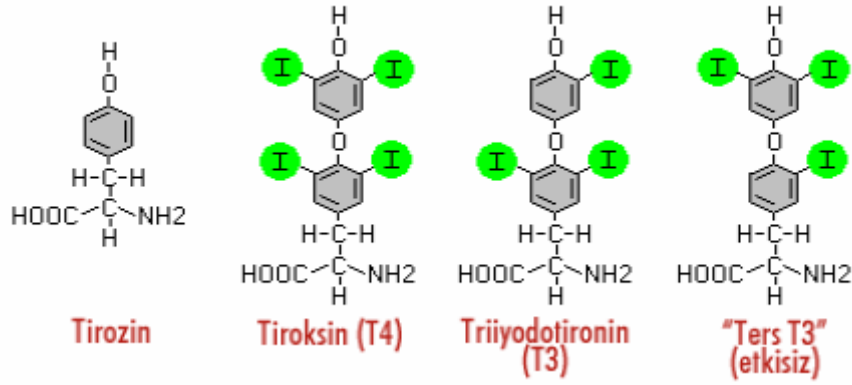
primer hipotiroididen çok daha düşüktür. Septomlar primer hipotiroididen daha hafiftir. Hipofizer diğer hormon yetersizlikleri hipotiroidiyi maskeleyebilirler. Sentral hipotiroidizm bilinen hipotalamik veya hipofizer hastalık varsa, hipofizde kitle lezyonu mevcut ise, hipotiroidi belirtileri diğer hormonal yetersizliklerle birlikte ise düşünülmelidir (214). Sentral hipotiroidide T₄ salgısı düşerken TSH salgısı artmaz bu nedenle tanı T₄ değeri ile konur. sT₄ düşüktür serum TSH düşüktür veya artmamış normal sınır içinde kalmıştır veya nadiren hafif yüksektir (7-15 mU/L) (artış biyolojik inaktif TSH'ya bağlı olabilir).

Tiroid dışı bir hastalığa bağlı T₄ düşüklüğü gösterenlerde de TSH düşük veya normal bulunur. Organik hastalığa bağlı sekonder hipotiroidi ile tiroid dışı bir hastalığa bağlı adaptasyon hipotiroidizmini yalnız bu ölçümlerle ayırt etmek mümkün değildir. TRH testine başvurulacak olursa primer hipotiroidide de mübalağlı TSH artışı şeklinde bir cevap alınabilir, hatta TSH'si normale yakın çok hafif primer hipotiroidi de bile normalin üstünde TSH artışı gözlenebilir. Ancak bazı normal kişilerde özellikle yaşlılarda artış hafif olabilir. Tiroid dışı hastalığa bağlı adaptif hipotiroidilerin çoğunda da böyledir. Sentral hipotiroidinin hipotalamik veya hipofizer oluşumu ayırt etmede TRH'ya TSH cevabının (TRH testi) güvenilir olmadığı belirtilmektedir. Sentral hipotiroidide, hipotalamik veya hipofizer kökeni ayırt etmenin en iyi yolu sellar ve suprasellar bölgenin görüntüleme yöntemiyle incelenmesidir. Sentral hipotiroidi saptanan hasta adrenokortikal, gonadal, ADH ve çocuklar büyüme hormonu açılardan da değerlendirilmelidir. Hipotiroidide I¹³¹ yakalma testi genellikle düşük olmakla birlikte normal veya çok yüksek de bulunabilir. Aşırı iyot alan veya radyokontrast ilaç kullanılmış olan normal kimselerde de I¹³¹ yakalama testi düşük olabilir. TSH verilışinden evvel ve sonra I¹³¹ yakalama oranı ölçülmesi veya T₄ tayini eskiden primer hipotiroidiyi, sekonderden ayırt etmede kullanılmaktaydı.

Hipotiroidide diğer laboratuvar bulguları spesifik olmamakla beraber hastalık için uyarıcı özellikte olabilirler. Muhtelif enzimler de (AST, LDH, CK) artabilir. Dilüsyonel hiponatremi bulunabilir. Kolesterol, trigliserid, karsino embriyonik antijen ve karoten sıklıkla yükselmiş, angiotensin konverting enzim azalmıştır (215). Hiperlipidemili hastalarda genel popülasyonun iki katı (%4,2) hipotiroidi saptanmıştır. EKG'de sinüzal bradikardi, voltaj düşüklüğü nonspesifik ST-T değişikliği saptanabilir. Hipotiroidismde diğer bir laboratuvar bulgusu dengesiz ADH sekresyonuna bağlı hiponatremidir; izah edilemeyen her hiponatremi durumunda tiroid fonksiyonlarına bakılmalıdır.

2.2.4. TEDAVİ

Hipotiroidi tedavisinde genellikle L-tiroksin (T₄) kullanılmaktadır (Şekil-6). T₄ ve T₃'ü fizyolojik oranda birleştiren preparatlar (12,5 mg T₃ ve 50 mg T₄) ile yalnız T₃ içeren preparatlar da serum T₃ düzeyinde geniş oynamalar husule getirdiklerinden ve T₄ düşük kaldığından hipotiroidinin kronik tedavisinde kullanılmamaktadırlar. T₃-T₄ kombine preparatlarının, T₄ almakta olup hipotiroidisi düzelmeyip sebat eden nadir vakalarda ilave olarak kullanılmaktadır. Sade T₃ içeren preparatlar bazı spesifik klinik durumlarda kullanılmaktadır (216,217).



Şekil-6: Tiroid hormon biyokimyasal molekülleri.

Hipotiroidide uygun tedavi L-Tiroksin (LT₄)'dir. Plazma yarı ömrü uzundur (yedi gün) %80'i uygun bir yavaşlıkla absorbe olmakta T₄ seviyesinde yeni oynamalar görülmemektedir. Biyolojik aktivitesi düşük olan T₄ prohormondur. Periferik dokularda deiodinasyona uğrayarak T₃'e dönüşür. Normalde dediodinasyon Total T₃ yapımının %80'nini oluşturur. T₃'ün %20'si direkt olarak tiroid glandı tarafından salgılanmaktadır. Yeterli T₄ replasman tedavisi gören hastalarda T₄'den dönüşen serum T₃ konsantrasyonları normal sınırlarda olmaktadır (217,218). T₃ tiroid hormonu ise aktif formudur. T₃'ün T₃ reseptörüne bağlanma eğilimi T₄'den 10 kat fazladır. T₄ ile replasman tedavisi gören hipotiroidili hasta, kendi fizyolojik mekanizmaları ile T₄'ü periferde deiodinasyon uğratarak T₃ dönüştürmekte kendi aktif hormonunu sağlamaktadır. T₄ vermekle normal T₄ ve T₃ düzeyleri fizyolojik bir yerine koyma ile sağlanmakta; tiroid hormonlarında geniş oynamalar önlenmektedir (219).

L-Tiroksin (LT₄) ile erişkinde hipotiroidinin klinik ve biyokimik belirtilerini gidermek için yeterli ortalama doz 0,10-0,20 mg (100-200 mg) T₄/gündür. 70 yaşın üzerinde doz %20 düşük tutulur. Yaşa göre doz dağılımı aşağıda Tablo-5'de dir. Parenteral T₄ verilmesinde doz oranı oral dozun %75-80'idir. Erişkinde T₄ dozu ideal ağırlığa göre 1,6-1,8 mg/kg ortalama 1,7 mg/kg'dır. Bu kadınlar için 75-112 mg/gün erkekler için 100-200 mg/gündür. Obez

hastalarda daha yüksek replasman dozuna gerek yoktur. Levotiroksin başlangıç dozu, hipotiroidinin derecesine hastanın yaşı ve durumuna bağlıdır (220). Serum T₄ seviyesinin normale yükselmesi için 5-6 hafta gerekir.

Tablo-5: Bebeklerde ve çocuklarda L-Tiroksin dozu

Yaş	Doz mg/Kg/Gün	Doz mg/Gün
1-12 Ay	7-15	25-50
1-5 Yaşlar	5-7	20-100
5-10 Yaşlar	3-5	100-150
10-20 Yaşlar	2-4	100-200

Tedaviye küçük dozla 0,05/mg/gün başlayıp tedricen (1'er hafta ara ile) 0,05 mg/gün arttırmak uygun olur. Yaşlı ve kardiyak hastalarda başlangıç dozu daha küçük olmalıdır (0,0025 mg/gün). Bazı riskli vakalarda 0,025 mg/gün dozu, gün aşırı olarak başlamak uygundur. Doz artırımı 2 ile 3 hafta gerekirse 2-3 ay ara ile ve dikkatli klinik ve laboratuvar değerlendirmeler ile yapılmalıdır. Bazı koroner kalp hastalarında tam doz yerine koyma mümkün olmayabilir; ancak bu durum nadirdir. Bugün beta adrenerjik blokörlerle birlikte tam doz vermek mümkündür (221). Hastaların çoğunda klinik ve biyosimik hipotiroidi kontrolü 0,1-0,15 mg/gün ile sağlanır. T₄'ün günlük tek doz halinde verilmesi T₄, T₃ veya TSH seviyelerinde fazla oynamalar yapmamaktadır. Tedavinin yeterliliği TSH'ya ve klinik cevaba göre değerlendirilir. T₄ alan klinik ötiroid hastaların serum T₄ ve T₃'leri normal veya normalin hafif üstünde bulunabilir. Yerine koymanın TSH ile değerlendirilmesinde T₄ ile tedavi daha sıhhatli sonuç vermektedir. Primer hipotiroidide tedavinin amacı TSH'yi normal sınıra getirmektir. Bu hastaya yeteri kadar tiroid hormonu sağlandığını yansıtır. Bu sırada serum sT₄ düzeyi genellikle orta veya yüksek normal seviyededir. Replasman dozunda düzenlemeler için TSH altı hafta aralıklarla değerlendirilir. Klinik veriler gerektiriyorsa üçüncü haftada TSH'ya bakılır. T₄'ün yarı ömrü yedi gün olduğundan birkaç gün alınmazsa aşırı bir belirtiyeye yol açmaz.

Sekonder hipotiroidililerde serum TSH konsantrasyonları tedaviyi değerlendirmede kriter olamaz; sT₄ veya sT₃ indeksi tercih edilmelidir. Tiroksin replasman tedavisi primer hipotiroidide olduğu gibi yapılır. Ayrıca hastanın adrenal glandı değerlendirilmeli glukokortikoid yetmezliği tiroid hormon replasmanı başlamadan tedavi edilmelidir. Bu hastalarda önce T₄ verilmesi adrenal krize neden olabilir. TH replasmanın yan etkileri mutad

değildir. 8-12 yaşlarında ağır juvenil hipotiroidide suratli replasman psödötümör serebriye neden olabilir (220). Orta derecedeki veya daha ileri hipotiroidide replasman tedavisine erken klinik cevap 2-4 litre su diurezidir. Şişlikler kaybolur ve serum Na'u yükselmeye başlar. Nabız hızı artar, nabız basıncı yükselir, iştah düzelir, kabızlık geçer. Tam replasman dozu başladıktan altı hafta sonra tiroid hormon seviyesi normale döner TSH'nin normale dönüşü daha uzayabilir (222).

Tiroid kanseri için ablatif tedaviden sonraki T4 ile replasmanda biyoşimik kontrol özel bir dikkat ister. Bu hastalarda TSH'nin tam süpresyona uğratılması gerekmektedir ve bunun için daha yüksek doz T4'e ihtiyaç duyulabilir ve dozda TSH'yi supresyonda tutacak yeterli miktara çıkılmalıdır. TRH'ya TSH cevabında TSH'nin tam süpresyona uğramış olması doz yeterliliğini doğrular. Tirotoksikoz için ablatif tedavi görüp hipotiroidiye girenlerde, kalan tiroid dokusu otonom çalıştığından rezidu dokunun salgıladığı T4'e küçük doz T4 ilavesi ile istenen ötiroidi sağlanır. Ekzojen T4, endojen tiroid hormonu yapımını engellemeyeceğinden düşük uygun doz T4 verilmezse tirotoksikoz veya subklinik hipertiroidi gelişebilir. Burada başlıca risk atriyal fibrillasyondur ve yaşlı hastalarda TSH normal olanlardan üç kat daha sık görülür. Subklinik hipertiroidili postmenopozal kadınlarda hızlanmış kemik kaybı da gözlenebilir. Hipotiroidisi çok ağır olan hastalarda infeksiyon veya başka ciddi bir hastalık mevcudiyetinde miksödem koması riski nedeniyle hızlı replasman yapılmalıdır. Tek doz 500 mg Levotiroksin IV verilmeli veya hasta ağızdan alabiliyorsa her on iki saatte bir 25 mg iodotironin alternatif tedavi olarak uygulanmalıdır. İstenen ilk etki 24 saatte tamamlanmakta ve uygun normal doza geçilmektedir. Artan metabolik hız nedeni ile ağır hipotiroidisi olanlara IV hidrokortison 5 mg/saat eklenmesi önerilmektedir.

Subklinik hipotiroidide tedavi: Tedaviye alınan subklinik hipotiroidili hastalarda çeşitli parametreler, serum enzimleri, sistolik zaman intervalleri, serum lipidleri, psikometrik testler incelenmiş anormal bulunan parametrelerden biri veya diğeri vakaların %25-%50'sinde normale dönmüştür. TSH genellikle normale gelmiş, bazı vakalarda kardiyak endekslerde düzelme bildirilmiştir (vakaların hepsinde gözlenmemiştir). Lipid sonuçlarının da benzer olduğu bildirilmektedir. Bugünkü görüşe göre subklinik hipotiroidide tiroid antikorları mevcut ise veya guatr varsa LT4 tedavisi önerilmektedir (Hashimoto tiroiditinde hipotiroidide progresyon risk fazlalığı). Bu kriterin dışında kalan hastalarda hergün ilaç alımı mecburiyeti; doz fazlalığının osteoporoz yaratma ihtimali veya kardiyak aritmi yapma olasılığı dikkate alınmalıdır. Tedaviye alınan hastalar 6-12 haftalık aralıklarda klinik olarak ve TSH ölçümleri ile izlenmelidir. Tedavi verilmeyenlerde aynı şekilde belirli aralıklarla (6-12 ay) gözlemde tutulmalıdır (224,225).

Gebelikte levotiroksin gereksinimi %25-%50 oranında artmaktadır. Hipotiroidide gebelik saptandığında T₄ dozunun %50 arttırılması önerilmektedir. Arttırılan doza gebelik süresi boyunca devam edilmeli doğumdan sonra gebelik öncesi doza dönülmelidir. Hipotiroidide replasman dozunda arttırımı gerektiren haller Tablo-6'da Levotiroksin ihtiyacını arttıran ilaçlar Tablo-7'de, Replasman dozunu azaltmayı gerektiren haller Tablo-8'de verilmektedir.

Tablo-6: Levotiroksin ihtiyacını arttıran durumlar

Gebelik
Gastrointestinal bozukluklar
İnce barsağın mukozal hastalıkları (sprue vb.)
Jejuno-ileal bypass ve ince barsak rezeksiyonu
Diabetik diyare
Protein kısıtlaması uygulaması
Deiodinaz sentezinde blokaj
Siroz
Selenyum eksikliği

Ablasyon tedavisi gören toksik diffüz guatr veya toksik nodüler guatrlı hastalar hipotiroidiye girmekle beraber kalan tiroid dokusundan bir miktar tiroid hormonu otonom olarak salgılandığından mevcut endojen hormon dikkate alınarak ilave edilecek replasman dozu düşük tutulmalıdır.

Tablo-7: Levotiroksin ihtiyacını arttıran ilaçlar

Levotiroksin absorsiyonunun etkileyen ilaçlar

Sükralfat
Alüminyum hidroksit
Kalsiyum karbonat (muhtemel)
Ferröz sülfat
Lovastatin
Kolestiramin
Muhtelif rezinler

Levotiroksin klirensini arttıranlar

(Sitokrom P450 aktivitelerini arttırarak)
Rifampin
Karbamazepin
Estrojen
Fenitoin
Sertralin
Statinler (muhtemel)

T₄'ün T₃'e dönüşümünü bloke edenler

Amiodaron

Ca'nın kontrolü için yapılacak incelemede T₄, altı hafta evvel kesilip T₃ verilmeli (20 mg*4) incelemelerden ve I¹³¹ verilmesinden on gün evvel T₃'de kesilmelidir.

Tablo-8: Levotiroksin ihtiyacının azaldığı durumlar

Yaşlılık (65 yaş ve üstü)
Kadında androjen tedavisi
Toksik diffüz guatr, toksik noduler guatrın I ¹³¹ ile tedavi sonrası

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. Bununla birlikte anemi, anormal STH ve Prolaktin sekresyonu gibi bozukluklar 4-6 hafta devam edebilir. Hipotiroidi basit ve etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Nadiren iyot, lityum veya bir ilaç kullanımına bağlı hipotiroidi gelişebilir; bu hipotiroidide tedavi sadece bunların kesilmesinden ibarettir. Hipotiroidinin geçici tipi olabileceği de gözönünde bulundurulmalıdır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda hayat boyu tedavi gerekir.

T₄ ile tiroid hormonu yerine koyma tedavisi yapılanlarda geçici bir hipotiroidi araştırılmak isteniyor ise, T₄ verilmesi altı hafta süre ile kesildikten sonra ölçümler yapılmalıdır (Uzun süren bir süpresyon söz konusu olabilir). Replasman tedavisi altında olanlarda, primer hipotiroidi tanısı şüpheli bulunuyor, teyidi edilmesi isteniyorsa, doz yarıya indirilerek dört hafta sonunda TSH ve sT₄ bakılarak tekrar değerlendirilmelidir. TSH ve sT₄ değişmiyorsa Levotiroksin kesilip dört ve sekiz hafta sonra testler tekrarlanmalıdır.

3.MATERYAL VE METOD

Çalışma grubu ve hasta seçimi: Çalışma Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulundan 02-06-2005 tarih ve 04-10 protokol numarası ile onay alınarak prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar çalışma hakkında detaylı bilgilendirilmiş ve kendilerine “bilgilendirme onay formu “ imzalatılmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu’na uygun şekilde planlandı ve uygulandı. Çalışma grubunu endokrinoloji polikliniğinde izlenen hastalar oluşturdu. Uzun süredir hormon replasman tedavisi (L-Tiroksin) alan ve tedaviye dirençli hipotiroidisi bulunan 30 olgu alındı. Olguların 28’i kadın, 2’si erkekti.

Çalışmaya genel durum bozukluğu, malignite, kronik sistemik hastalığı (kardiyak yetmezlik, cor pulmonale, karaciğer, pankreas, renal, otoimmün, nörolojik) olanlar alınmadı. Ayrıca derin anemi, malabsorpsiyon, tiroid hormonu ile etkileşen ilaç kullanımı olanlar dışlandı. Dirençli hipotiroidili ve serolojik olarak Hp pozitif hastalara gastroduodenoskopi uygulandı. Hp mevcudiyeti doğrulandı. Atrofik gastrit ve malabsorpsiyona neden olacak (Gluten) patolojiler dışlandı. Uygun vaka gurubuna laboratuvar parametrelerin alınarak, başlangıç tiroid emilim testi uygulandı. Hp eradikasyonundan 3 ay sonra, gastroskopi ile Hp durumu değerlendirildi. Tedavi sonrası ikinci emilim testi uygulanarak, tiroid hormon parametreleri tekrar değerlendirildi. Hp eradikasyonu sonrası birinci ve ikinci emilim testi verilerinin birbiriyle ilişkisi araştırıldı.

Laboratuvar parametreleri: Kan örnekleri ortalama 12 saatlik açlık sonrası alındı. Biyokimyasal parametrelerden glukoz, BUN, kreatinin, transaminazlar, alkali fosfataz, gamma glutamil transferaz, protein profili, kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserid düzeyleri, elektrolitler, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, tam kan sayımı, CRP ve sedimantasyon hızı araştırıldı. Hormon parameterlerinden TSH, sT₃, sT₄, total T₃, total T₄ ölçüldü. Otoimmün ve emilim bozukluğu hastalıklarını dışlamak için; anti-tiroglobulin, anti-tiroid peroksidaz, anti-nükleer antikor (ANA), anti-mikrozomal antikor (AMA), anti-düz kas antikor (ASMA), anti-pariyetal hücre antikor (APCA), anti-double stranded DNA (anti-ds DNA), anti-Gliadin IgA, EMA IgA ve B₁₂ vitamini bakıldı. Biyokimyasal ve hormonal ölçümler Abbot Architech Analizatör sistemi ile uygulandı.

Tiroid hormon emilim testi uygulaması: Ortalama 12 saatlik açlık sonrası sabah 08 :00’de inisyal total T₃, sT₃, total T₄, sT₄ ve TSH düzeyleri bakıldı (0.dakika). Hastalara

200 mcg L-tiroksin verildikten 20.dk, 40. dk, 60.dk, 120.dk ve 240.dakikalarda total T₃, sT₃, total T₄, sT₄ ve TSH düzeyleri bakıldı.

Endoskopik değerlendirme ve Hp eradikasyonu: Tiroid hormon emilim testi sonrası Hp varlığını değerlendirmek için gastroduodenoskopi uygulandı. Antrum prepilorik alandan ve korpustan 2'şer adet biyopsiler alındı. Rutin parafin takibi sonrası, 5mikron kalınlığında kesitler elde edildi. Kesitler Hemotoxilen Eozin ve modifiye Giemsa boyası sonrası, ışık mikroskopunda değerlendirildi. Hp pozitif saptanan hastalara Lansoprazol 30 mg 2x1 gün/aç, Klaritromisin 500 mg 2x1 gün/aç, Amoksisilin 1gr 2x1 gün/aç 14 günlük eradikasyon tedavisi uygulandı. Eradikasyon tedavisinden 3 ay sonra ikinci gastroduodenoskopi uygulandı. Aynı protokolde gastrik biyopsiler tekrar alınarak Hp açısından incelendi. Histopatolojik değerlendirme sonrası ikinci kez tiroid hormon emilim testi uygulandı.

Veri Analizi: Bulguların istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 10.0 programı kullanıldı. Veriler tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra, niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test, grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR:

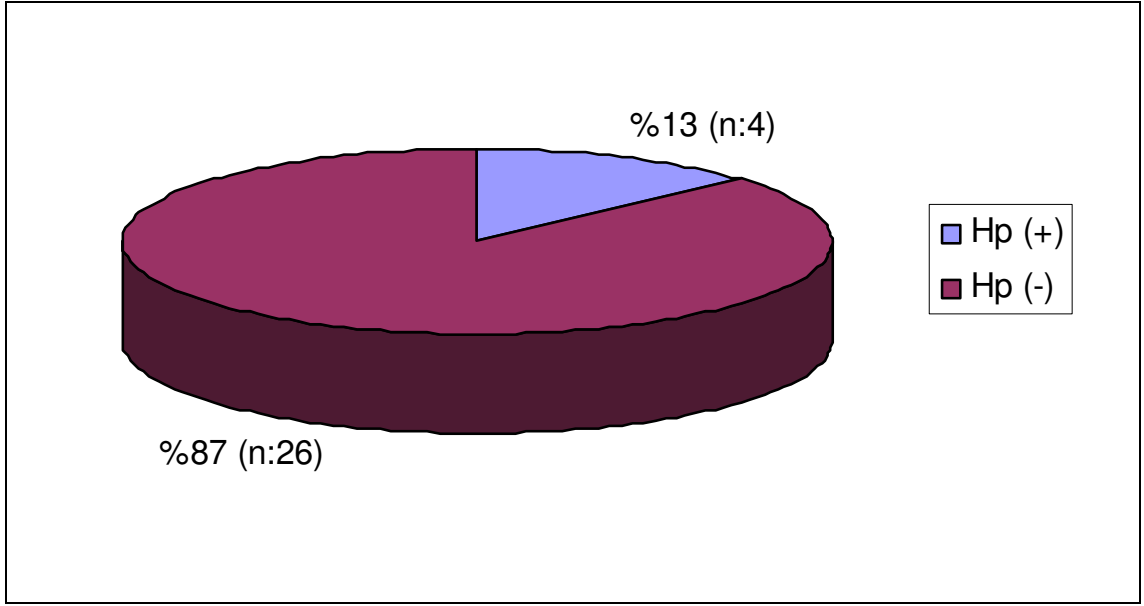
Çalışma grubundaki 30 olgunun 28'i kadın (% 93.3), 2'si erkekti (% 6,7). Tüm olguların yaşlarının ortalaması 38.13±9.63 (17 ile 65yıl) yıl; boylarının ortalaması 1.62±0.06 (1.47 ile 1.77) metre; kilolarının ortalaması 73.50±13.96 (54 ile 118 kg) kilogram; BMI düzeylerinin ortalaması ise 28.05±5.65 (20.31 ile 43.03) arasında değişmekte idi.

Tüm hormonal ölçümlerin TSH ortalaması 35.0±38.20; Free T₄ 0.83±0.41; FT₃ ortalaması 2.12±0.61; T₄ ortalaması 1.06±0.19'dir. Verilerin minimum/maksimum aralıkları ve ortalama standart sapmaları aşağıdaki Tablo-9'da verilmiştir.

Tablo-9: Demografik özelliklerin ve biyokimyasal parametrelerin dağılımı

	Min – Max	Ort±SD
Yaş (yıl)	17 – 65	38,13±9,63
Boy (m)	1,47 – 1,77	1,62±0,06
Kilo (kg)	54 – 118	73,50±13,96
BMI	20,31 – 43,04	28,05±5,65
	n	%
Cinsiyet	Kadın	28 93,3
	Erkek	2 6,7
Sigara	15	50,0
TSH	5,7 – 168,5	35,00±38,20
FT4	0,01 – 1,8	0,83±0,41
FT 3	0,01 – 3,1	2,12±0,61
T 3	4,6– 11,6	7,50±1,98
T 4	0,59 – 1,37	1,06±0,19
CRP	0,10 – 3,47	1,08±1,22
Sedimantasyon	8,0 – 68,0	26,33±17,96
Demir	10,0 – 142,0	66,10±31,40
Ferritin	0,10 – 74,60	25,46±23,38
Demir Bağlama	219,0 – 508,0	352,06±74,96
Vit B12	107,0 – 897,0	370,71±216,67

Çalışmaya alınan 30 Hp pozitif olgunun, Hp eradikasyon tedavisi sonucunda; 26 (%86.7) hastada eradikasyon saglandı (Hp(-) grup). 4 hastada ise eradikasyon saglanamadı (Hp (+) grup).



Grafik-3: Hp eradikasyon tedavisi sonrası hasta dağılımı

Tedavi sonrası Hp pozitifliği devam eden olgularda; TSH ölçümlerinde başlangıç, 20.dk, 40.dk, 60.dk, 120.dk ve 240.dk'da tedavi öncesine göre, Hp eradikasyon tedavisi sonrasında anlamlı düşüş bulunmuştur ($p<0.05$).

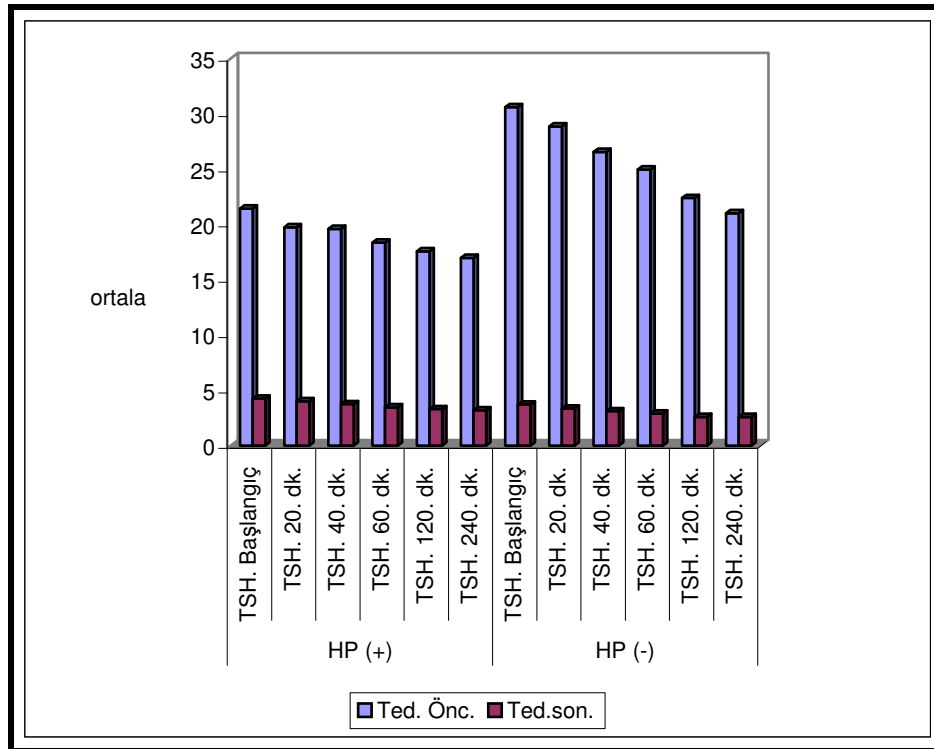
Başarılı Hp eradikasyonu sağlanan olgularda da; başlangıç, 20.dk, 40.dk, 60.dk, 120.dk ve 240.dk TSH ölçümlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo-10: Tedavi sonrası Hp durumuna göre tedavi öncesinde ve sonrasındaki TSH ölçümlerinin değerlendirilmesi

	Tedavi		P ⁺
	Öncesi Ort±SD (medyan)	Sonrası Ort±SD (medyan)	
Eradikasyona cevapsız olgular Hp (+) (n:4)			
TSH. Başlangıç	21,44±13,21 (16,84)	4,25±6,66 (0,53)	0,043*
TSH. 20. dk.	19,75±11,91 (15,37)	4,01±6,36 (0,46)	0,043*
TSH. 40. dk.	19,61±11,69 (15,72)	3,76±6,01 (0,45)	0,043*
TSH. 60. dk.	18,38±11,19 (14,14)	3,48±5,59 (0,41)	0,043*
TSH. 120. dk.	17,65±9,74 (15,95)	3,31±5,57 (0,33)	0,043*
TSH. 240. dk.	17,02±9,25 (16,18)	3,20±5,42 (0,38)	0,043*
Eradikasyon başarılı olgular Hp (-) (n:26)			
TSH. Başlangıç	30,63±48,29 (14,36)	3,73±4,00 (2,15)	0,001**
TSH. 20. dk.	28,87±47,47 (13,12)	3,37±3,69 (2,05)	0,001**
TSH. 40. dk.	26,58±41,36 (11,94)	3,13±3,50 (2,05)	0,001**
TSH. 60. dk.	24,98±38,81 (10,58)	2,91±3,26 (1,97)	0,001**
TSH. 120. dk.	22,40±33,84 (9,80)	2,61±2,93 (2,10)	0,001**
TSH. 240. dk.	21,04±32,44 (9,20)	2,60±2,85 (1,90)	0,001**

P⁺: Wilcoxon Sing Rank test *p<0.05

**p<0.01



Grafik-4: Hp durumuna göre tedavi öncesinde ve sonrasındaki TSH ölçümlerinin değerlendirilmesi

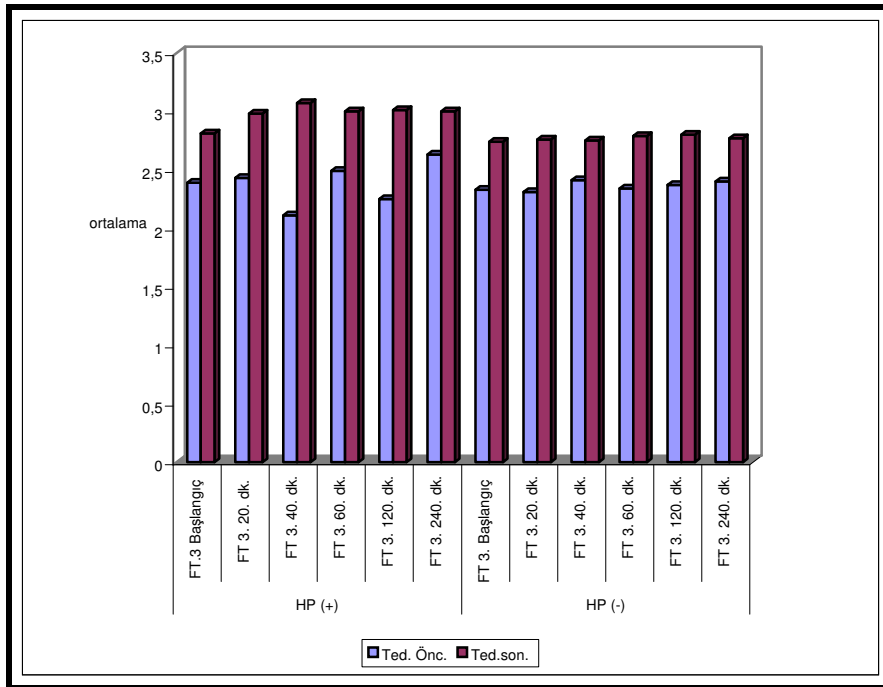
Tedavi sonrası Hp pozitifliği devam eden olgularda; Free T₃ ölçümlerinde başlangıç, 20.dk, 40.dk, 60.dk, 120.dk ve 240.dk tedavi öncesine göre tedavi sonrasında bir miktar yükseliş görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Başarılı Hp eradikasyonu sağlanan olgularda ise; Free T₃ ölçümlerinde başlangıç, 20.dk, 40.dk, 60.dk, 120.dk ve 240.dk tedavi öncesine göre tedavi sonrasında görülen yükselme ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Tablo-11: Tedavi sonrası Hp durumuna göre tedavi öncesinde ve sonrasındaki FT₃ ölçümlerinin değerlendirilmesi

	Tedavi		P ⁺
	Öncesi Ort±SD (medyan)	Sonrası Ort±SD (medyan)	
Eradikasyona cevapsız olgular Hp (+) (n:4)			
FT 3 Başlangıç	2,39±0,41 (2,28)	2,81±0,49 (2,51)	0,144
FT 3. 20. dk.	2,43±0,44 (2,53)	2,98±0,76 (2,75)	0,273
FT 3. 40. dk.	2,11±0,60 (2,12)	3,07±0,74 (2,90)	0,144
FT 3. 60. dk.	2,49±0,48 (2,67)	3,00±0,51 (2,96)	0,273
FT 3. 120. dk.	2,25±0,45 (2,28)	3,01±0,46 (2,96)	0,144
FT 3. 240. dk.	2,63±0,54 (2,51)	3,03±0,48 (3,04)	0,465
Eradikasyon başarılı olgular Hp (-) (n:26)			
FT 3. Başlangıç	2,33±0,55 (2,31)	2,74±0,66 (2,81)	0,018*
FT 3. 20. dk.	2,31±0,56 (2,41)	2,76±0,56 (2,81)	0,010*
FT 3. 40. dk.	2,41±0,56 (2,43)	2,75±0,65 (2,88)	0,030*
FT 3. 60. dk.	2,34±0,58 (2,48)	2,79±0,51 (2,83)	0,010*
FT 3. 120. dk.	2,37±0,53 (2,41)	2,80±0,55 (2,86)	0,011*
FT 3. 240. dk.	2,40±0,56 (2,41)	2,77±0,65 (2,76)	0,041*

P⁺: Wilcoxon Sing Rank test, *p<0.05



Grafik-5: Hp durumuna göre tedavi öncesinde ve sonrasındaki FT₃ ölçümlerinin değerlendirilmesi

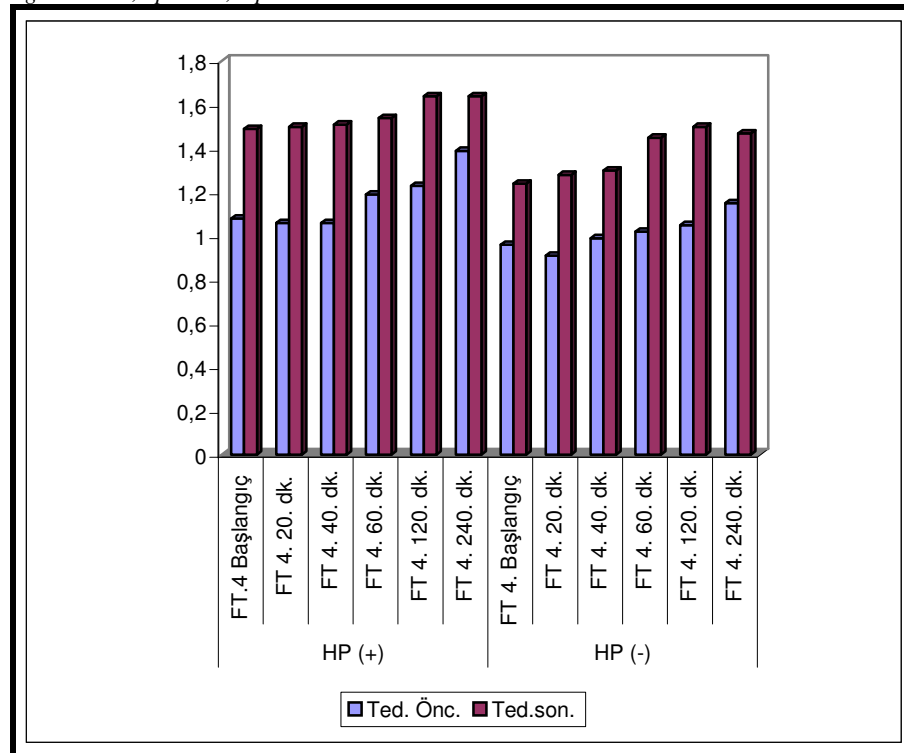
Tedavi sonrası Hp eradikasyonu sağlanamayan olgularda; Free T₄ ölçümlerinde başlangıç, 20.dk, 40.dk, 60.dk, 120.dk ve 240.dk tedavi öncesine göre tedavi sonrasında bir miktar yükseliş görülmesine rağmen anlamlı değildir (p>0.05).

Tedavi ile başarılı Hp eradikasyonu sağlanan olgularda ise; Free T₄ ölçümlerinde başlangıç, 20.dk, 40.dk, 60.dk ve 120.dk tedavi öncesine göre tedavi sonrasında görülen yükselme ileri düzeyde (p<0.01) ve 240.dk ise p<0.05 düzeyinde anlamlı bulunmuştur.

Tablo-12: Tedavi sonrası Hp durumuna göre tedavi öncesinde ve sonrasındaki FT₄ ölçümlerinin değerlendirilmesi

	Tedavi		P ⁺
	Öncesi Ort±SD (medyan)	Sonrası Ort±SD (medyan)	
Eradikasyona cevapsız olgular Hp (+) (n:4)			
FT.4 Başlangıç	1,08±0,22 (1,07)	1,49±0,43 (1,40)	0,144
FT 4. 20. dk.	1,06±0,28 (0,98)	1,50±0,49 (1,43)	0,273
FT 4. 40. dk.	1,06±0,19 (1,06)	1,51±0,48 (1,51)	0,273
FT 4. 60. dk.	1,19±0,28 (1,09)	1,54±0,48 (1,52)	0,285
FT 4. 120. dk.	1,23±0,09 (1,27)	1,64±0,46 (1,52)	0,068
FT 4. 240. dk.	1,39±0,37 (1,30)	1,64±0,53 (1,47)	0,465
Eradikasyon başarılı olgular Hp (-) (n:26)			
FT 4. Başlangıç	0,96±0,40 (0,94)	1,24±0,28 (1,25)	0,003**
FT 4. 20. dk.	0,91±0,30 (0,98)	1,28±0,27 (1,26)	0,001**
FT 4. 40. dk.	0,99±0,34 (%1,07)	1,30±0,27 (1,32)	0,002**
FT 4. 60. dk.	1,02±0,35 (1,10)	1,45±0,43 (1,40)	0,001**
FT 4. 120. dk.	1,05±0,34 (1,15)	1,50±0,42 (1,46)	0,001**
FT 4. 240. dk.	1,15±0,38 (1,21)	1,47±0,38 (1,46)	0,013*

P⁺: Wilcoxon Sing Rank test, *p<0.05, **p<0.01



Grafik-6: Hp durumuna göre tedavi öncesinde ve sonrasındaki FT₄ ölçümlerinin değerlendirilmesi

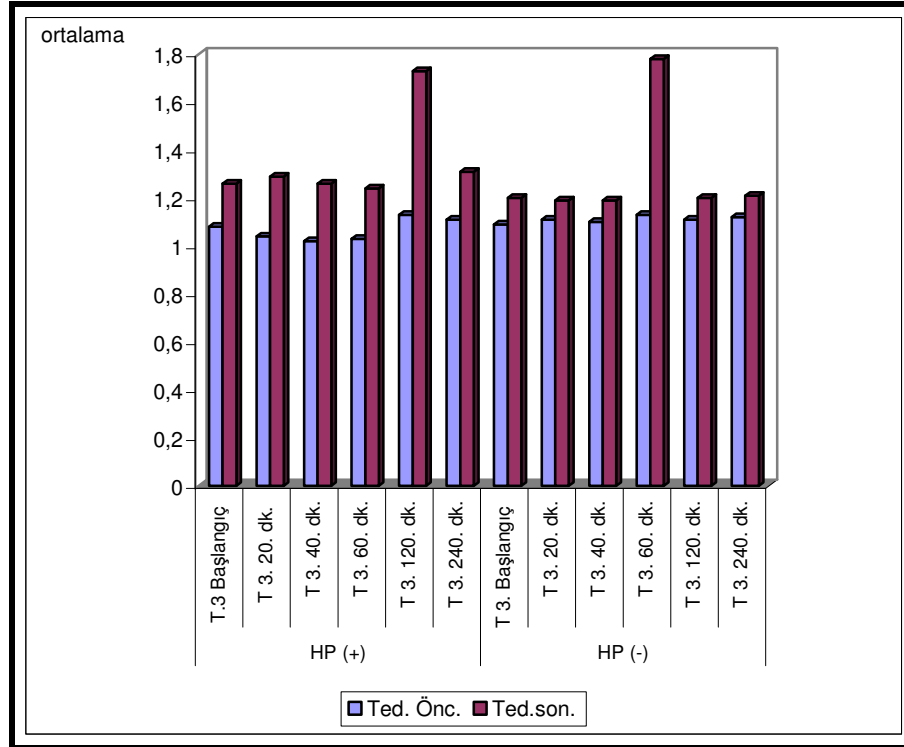
Tedavi sonrası Hp eradikasyonu sağlanamayan olgularda; T₃ ölçümlerinde başlangıç, 20.dk, 40.dk, 60.dk, 120.dk ve 240.dk tedavi öncesine göre tedavi sonrasında bir miktar yükseliş görülmesine rağmen anlamlı değildi (p>0.05).

Başarılı Hp eradikasyonu sağlanan olgularda ise; T₃ ölçümlerinde başlangıç ve 240.dk tedavi öncesine göre tedavi sonrasında görülen yükselme anlamlı bulunmuştur (p<0.05); 20.dk, 40.dk, 60.dk ve 120.dk ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası değişimler anlamlı değildi (p>0,05).

Tablo 13: Tedavi sonrası Hp durumuna göre tedavi öncesinde ve sonrasındaki T₃ ölçümlerinin değerlendirilmesi

	Tedavi		P ⁺
	Öncesi Ort±SD (medyan)	Sonrası Ort±SD (medyan)	
Eradikasyona cevapsız olgular Hp (+) (n:4)			
T.3 Başlangıç	1,08±0,13 (1,03)	1,26±0,21 (1,32)	0,136
T 3. 20. dk.	1,04±0,11 (1,04)	1,29±0,23 (1,39)	0,080
T 3. 40. dk.	1,02±0,18 (1,03)	1,26±0,22 (1,29)	0,080
T 3. 60. dk.	1,03±0,11 (1,05)	1,24±0,21 (1,35)	0,080
T 3. 120. dk.	1,13±0,11 (1,16)	1,73±1,13 (1,33)	0,279
T 3. 240. dk.	1,11±0,13 (1,07)	1,31±0,25 (1,45)	0,138
Eradikasyon başarılı olgular Hp (-) (n:26)			
T 3. Başlangıç	1,09±0,27 (1,09)	1,20±0,22 (1,18)	0,030*
T 3. 20. dk.	1,11±0,28 (1,09)	1,19±0,24 (1,19)	0,103
T 3. 40. dk.	1,10±0,25 (1,06)	1,19±0,22 (1,18)	0,100
T 3. 60. dk.	1,13±0,25 (8,50)	1,78±0,21 (1,20)	0,149
T 3. 120. dk.	1,11±0,28 (1,05)	1,20±0,22 (1,22)	0,057
T 3. 240. dk.	1,12±2,62 (9,20)	1,21±0,24 (1,21)	0,045*

P⁺: Wilcoxon Sing Rank test *p<0.05



Grafik-7: Hp durumuna göre tedavi öncesinde ve sonrasındaki T₃ ölçümlerinin değerlendirilmesi

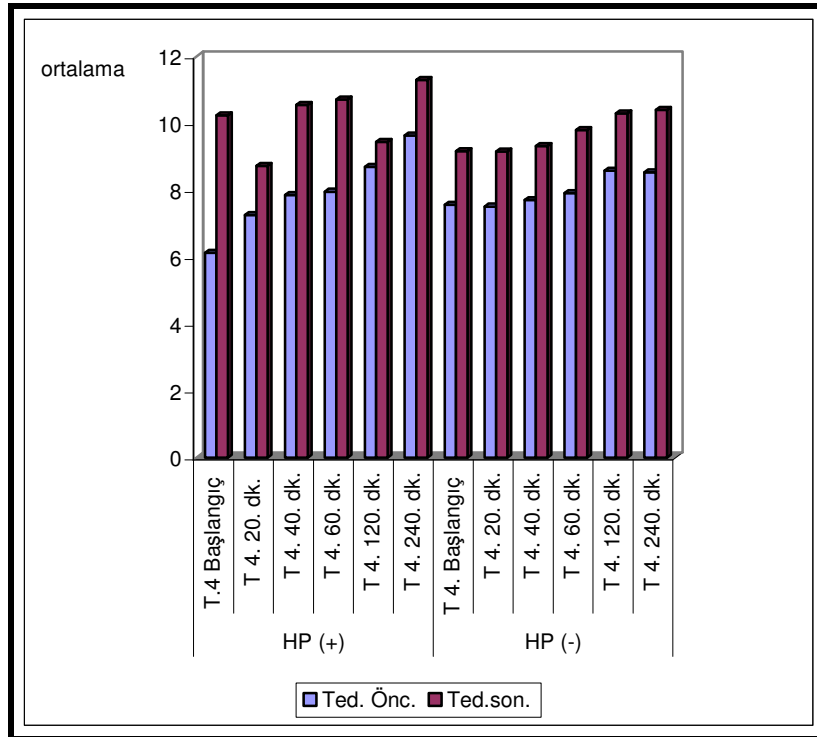
Tedavi sonrası Hp eradikasyonu sağlanamayan olgularda; başlangıç ve 60.dk T4 ölçümlerinde görülen yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Fakat 20.dk, 40.dk, 120.dk ve 240.dk T4 ölçümlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında bir miktar yükseliş anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tedavi sonrası Hp eradikasyonu sağlanan olgularda ise; T4 ölçümlerinde başlangıç, 20.dk, 40.dk, 60.dk, 120.dk 240.dk tedavi öncesine göre tedavi sonrasında görülen yükselme ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Tablo 14: Tedavi sonrası Hp durumuna göre tedavi öncesinde ve sonrasındaki T4 ölçümlerinin değerlendirilmesi

	Tedavi		P ⁺
	Öncesi Ort±SD (medyan)	Sonrası Ort±SD (medyan)	
Eradikasyona cevapsız olgular Hp (+) (n:4)			
T.4 Başlangıç	6,13±3,01 (7,40)	10,24±2,20 (10,10)	0,042*
T 4. 20. dk.	7,26±2,00 (7,30)	8,73±4,81 (10,80)	0,500
T 4. 40. dk.	7,86±1,85 (7,80)	10,56±2,40 (10,30)	0,078
T 4. 60. dk.	7,96±1,72 (8,10)	10,72±2,35 (11,10)	0,043*
T 4. 120. dk.	8,70±1,87 (9,30)	9,45±4,80 (11,30)	0,500
T 4. 240. dk.	9,64±3,28 (9,80)	11,30±1,74 (11,20)	0,345
Eradikasyon başarılı olgular Hp (-) (n:26)			
T 4. Başlangıç	7,56±2,42 (7,90)	9,17±1,82 (9,60)	0,001**
T 4. 20. dk.	7,51±2,38 (7,70)	9,16±1,56 (9,40)	0,001**
T 4. 40. dk.	7,71±2,44 (7,70)	9,32±1,69 (9,70)	0,001**
T 4. 60. dk.	7,92±2,35 (8,50)	9,80±1,63 (9,90)	0,001**
T 4. 120. dk.	8,59±2,57 (9,00)	10,30±1,74 (10,50)	0,001**
T 4. 240. dk.	8,54±2,62 (9,20)	10,40±1,94 (11,00)	0,002**

P⁺: Wilcoxon Sing Rank test * $p<0,05$ ** $p<0,01$



Grafik-8: Hp durumuna göre tedavi öncesinde ve sonrasındaki T4 ölçümlerinin değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA:

Levothyroxine sodium sık reçetelenen ilaçlar arasında olup; ABD’de yılda 15 milyondan fazla reçetelenmektedir. Ortalama günlük replasman dozu 100-125 uq (~1.5 uq/kg/gün) ve TSH supresyon dozu 100-200 uq (2-2.2 uq/kg/gün) yeterlidir (2). Çalışma grubumuzdaki hastalar tedavi dozu olarak normalde önerilen dozların 2- 3 katını kullanmaktaydı. Normal tedavi dozunun üstünde almalarına rağmen TSH ortalaması 35.0 ± 38.20 olup yüksekti. Replasman dozunu düzenli kullanmasına rağmen, TSH süpresyonu sağlanamayan tedaviye dirençli hipotiroidi hastalarında alternatif tedavi protokolleri olarak, parantral tedavi modelleri düşünülebilir. Bu uygulamada ise hasta uyumsuzluğuna sık rastlanmaktadır (2). Nedeni tam olarak bilinmeyen bu klinik antititenin birlikte kullanılan diğer ilaçlara ve hasta uyum bozukluğuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Hasta uyum bozukluğuna “ psödo-malabsorbsiyon” denilmektedir (226). Çalışma grubuna dahil edilen olgularda; düzenli ilaç kullanımına rağmen hedeflenen TSH cevabı sağlanamamıştı.

Hipotiroidizm replasman tedavisinde kullanılan günlük L-Tiroksin dozu uzun yıllar birçok çalışmaya konu olmuştur (10-15). Optimal tedavinin en önemli basamağı oral tiroksinin gastrointestinal sistemden emilimidir. Oral tiroksinin %62-82’si intestinal mukozadan jejunum ve ileum seviyesinde absorbe olur. Serum hormon düzeyi ilaç alımından sonra 1-3 saatler arasında pik düzeyine ulaşır (16-17) ve emilimin en önemli faktör olduğu bilinmektedir (16-17). Gastrik inflamasyon ile giden Hp infeksiyonun emilime etki edip etmediğini dışlamak için; bir hasta üzerindeki olumlu deneyimiz sonucu çalışmamızı planladık. Doğrulanmış kesin bilgiler olmamakla birlikte; bunu destekler ön bilgiler ve yorumlar vardır (24).

T₄ emilimi farklı klinik durumlardan etkilenir (4). İnce barsak hastalıklarında sıklıkla emilimi çok düşük bulunmasına rağmen, xylose testi sonuçlarıyla paralellik göstermez (16). Bu farklılık emilimin farklı lokalizasyonlardan olmasından kaynaklanabilir. T₄ malabsorbsiyon derecesi, intestinal mukoza harabiyetinin derecesiyle paraleldir. Ek olarak, barsak lümenine artmış protein sekresyonu T₄ emilimini bozabilir (228).

İnce bağırsak hastalıklarında T₄ emilimi değişkendir, bu nedenle kişisel değerlendirme yapmak zordur. Tedavi edilmemiş sprue ve regional enteritte T₄ emilimi ileri derecede bozulmuş iken, bazı hastalarda ise emilimin etkilenmediği görülmüştür. Neomycin enteritine bağlı ishalde T₄ emiliminin arttığı, farelerin barsak looplarında yapılan çalışmada da gösterilmiştir. Normalde Barsak lumeninde T₄ bakteriye bağlanmakta ve emilimi

bozulmaktadır. Normal kolon florası bozulduğunda, T₄ emilimi artar (228) ve emilim tüm kolon boyunca devam eder. Farelerdeki gözlemlerde de kolon florası uzaklaştırıldığında, kolondan emilimi ince barsaktan emilimi geçmektedir. Çalışmamızda ki kullanılan 14 günlük antibiyotik tedavisinin kolon florasını etkileyerekmi TSH süpresyonunun olduğu ayrıca dikkat çekicidir. Bunun üzerine yorum yapmak için hasta sayısının fazla olduğu ve gastrik Hp infeksiyonu olmayan grup ile karşılaştırmak gereklidir.

Tiroid hormonlarının barsaktan lenfatik_sistemle taşındığını gösteren bulgular yoktur. Kediler üzerinde yapılan bir çalışmada, jejunuma verilen işaretli hormonların erken dönemde portal ven konsantrasyonlarının, sistemik plazma_konsantrasyonlarına göre oldukça yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Portal dolaşımdaki T₄ ve T₃ karaciğerde ilk-geçiş eliminasyonuna uğradığından, oral tiroid hormonu, tiroid'den sekrete edilen ve parenteral injekte edilen hormona göre KC tarafından daha çok alınmaktadır. Oral alım sonrası, sistemik alıma göre daha çok bilier sekresyona neden olmaktadır, ilk-geçiş fenomeni, T₄ için farelerde (229), kedilerde ve bir çalışmada da insanlarda (230) gösterilmiştir. Bilier sekresyona uğrayan konjuge formdaki hormon, kısmen reabsorbe olmakta, tekrar KC'e sunulmaktadır. Konjuge formunun daha az emilime uğradığı bilindiğinden, bu yol hormon atılımına neden olmaktadır (231).

Barsaktan emilen T₄'ün bilier sekresyonu ön planda olduğundan T₄'ün inkomplet emiliminin bir parçası sayılabilir. Bununla birlikte, en önemli neden, T₄'ün intraluminal içerikle etkileşimi absorpsiyonu direkte etkilediği suçlanmaktadır. Chung ve Van Middlesurorth farelerde, içerikten arındırılmış barsakta, içerikli barsaka göre emilimin daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Açlık, hem farelerde (228) hem insanlarda emilimi düzeltmektedir. İntraluminal içerikle hormon kompleks oluşturmakta ve feçesle atılmaktadır (232).

T₄'ün klinik kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra, Thompson ve arkadaşları kristalize T₄'ün barsaktan emiliminin kötü olduğunu, monosodium tuzu halindeki tabletlerin emilimin ise % 24-%28 olduğunu gösterdi. Solüsyon olarak verildiği zaman, alkaline solüsyonunun (%73) distile su solüsyonuna göre (% 17) daha iyi emilime uğradığı görüldü (233).

Normal insanlarda barsaktan emilen T₄ miktarı % 60-80 düzeylerinde olmakla birlikte, biyolojik değişkenlikler içermektedir. Bir çalışmada T₄ absorpsiyonunun % 53-100 düzeylerinde olduğunu tesbit etmekle birlikte, T₄ emilimindeki bu değişkenliklere neden olan faktörler bilinmiyor (26). Malabsorpsiyonlularda, T₄ emilimi % 18 düzeylerinde tesbit edilirken aynı yöntemle normal bireylerde %71,9 tesbit edilmiştir. Aynı kişide farklı emilim oranlarını araştıran sistematik çalışmalar olmamasına rağmen, aynı hastada yapılan T₄ emilimi

çalışmalarında, çalışma şartları aynı, zamanlama farklı, durumlarda % 50 gibi yüksek oranlarda varyasyonlar tesbit edilmiştir(138). Bu farklılıkların nedeni olarak bağırsakla ilişkisi kanıtlanmamış olmasından, gastrik asit ve onun etkilediği lümenal içeriğin farklılığından kaynaklanabilir. Çalışmamızdaki sonuçlarda Hp eradikasyonundan olumlu sonuç alınması ile bağdaştırılabilir.

Çalışmamızda Hp eradikasyonunu başarılı olan olgularda, T₄ ölçümlerinde başlangıç (0.dk), 20.dk, 40.dk, 60.dk, 120.dk 240.dk tedavi öncesine göre tedavi sonrasında görülen yükselme ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Free T₄ ölçümleri ise başlangıç (0.dk), 20.dk, 40.dk, 60.dk ve 120.dk tedavi öncesine göre tedavi sonrasında görülen yükselme ileri düzeyde (p<0.01) ve 240.dk ise p<0.05 düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Hp'nin başarılı eradikasyonu sonrası uygulanan emilim tesinde T₄ ve Free T₄ kan seviyesinin artması, emilimin arttığını destekler bir bulgudur.

Bilier sekresyona uğrayan tiroid hormonlarının büyük kısmı konjuge formdadır. T₄ genellikle glukuronide (234), T₃ sulfat konjugasyonu halindedir (235). Konjuge formlarının emiliminin kötü ve emilimin ancak dekonjuge formda olduğu düşünülmektedir (10,41-43). Sulfat ve glukuronide formu feçesde görülmeden önce dekonjuge olmaktadır. Dekonjugasyona uğramadan çekuma ulaşan konjuge formlar çekumdaki bakteriel enzimlerle dekonjuge olmaktadır. Di Stefano yayınladığı çalışmada farelerde tüm ince barsak boyunca konjuge formu göstermiştir (236). Dekonjugasyonun hangi düzeyde olduğu hala tam olarak anlaşılamamıştır. Dolaşımdaki T₄ artınca, T₄ ün glukuronide formunun bilier sekresyonu rölatif olarak artmaktadır (237-238). Propylthiouracil (237,239), diğer ilaçlar ve toksinler (240,241) T₄ ün glukuronide formunu UDPG transferaz enzimini artırarak (UDPG transferaz glukuronidasyon için gereklidir) artırır. BSP (242) ve penisilin (243) glukuronid oluşumunu azaltırlar. En belirgin etkileşim kolestiramin tedavisine sekonder olarak görülür (244). Kolestiramin ile tedavi edilenlerde tedaviye dirençli hipotiroidlere sık rastlanmaktadır. Diğer safra sekestranları da T₄ emilimini etkilemektedir (245). T₄ tok alındığı zaman emilim belirgin azalmaktadır (232) Aynı etkinin T₃ üzerine olup olmadığı hala bilinmemektedir (232). Bir vakada intraluminal T₃ antikorlarının T₃ emilimini etkilediği bildirilmiştir (246). T₃ emilimi ile etkileşen maddeler hakkında bilgilerimiz kısıtlı olmasına rağmen, T₃'ün T₄'e göre daha efektif emilimi olduğunu bilmekteyiz. İntraluminal albumin T₄ emilimini etkilerken T₃ üzerine herhangi bir etkisi yoktur (247).

Hp'nin tedavi sonrası negatifleştiği hastalarda; T₃ ölçümlerinde emilim testinin başlangıç (0.dk) ve 240.dk tedavi öncesine göre tedavi sonrasında yükselme anlamlı

bulunmuştur ($p<0.05$); 20.dk, 40.dk, 60.dk ve 120.dk ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$). Free T_3 ölçümlerinde başlangıç, 20.dk, 40.dk, 60.dk, 120.dk ve 240.dk tedavi öncesine göre tedavi sonrasında görülen yükselme ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tiroid hormon emiliminin barsağın hangi bölümünden gerçekleştiği tartışmalıdır. Bir çalışmada T_4 'ün mide emiliminin hiç olmadığını, duodenumdan ise az bir kısmının absorbe olduğu gözlemlenmiştir. En aktif emilim bölümü proksimal ve orta jejunum olmak üzere, azalarak sırasıyla distal ince barsak ve proksimal kolondan da emilim gözlenmektedir. Canlı hayvan deneylerinde distal kolondan emilim olmadığı kanıtlanmıştır. T_3 emilimi ise tüm ince barsak boyunca eşit olmakla birlikte kalın barsakta emilimi azalmaktadır (216).

Birçok çalışma normal jejunum ve ileumun T_4 emiliminde önemini göstermektedir. Hipotiroidizmlili hastalarda jejunal-ileal by-pass cerrahisi yapıldığında ötiroidizm düzeyini sağlamak için önceki alınan dozun üç katı hormon replasmanı gerekmektedir (35-37). Değişik uzunlukta jejunumla birlikte ileokolektomi geçiren bir grup hastada T_4 emilimi total olarak bozulmaktadır (248). Kalan jejunum miktarı ile emilim düzeyi arasında net bir ilişki tesbit edilememiştir. Duodenum, 5cm jejunum ve sol kolonu bulunan bir hastada T_4 absorpsiyonunun gerçekleşmediği gözlemlenmiştir. İnsanlarda T_4 ve T_3 emiliminin miktarı ve lokalizasyonu tartışmalı olmakla birlikte kolektomize hastalarda T_4 malabsorpsiyonunu bildiren klinik yayınlar yoktur (223).

Barsak ve karaciğer metabolizması ile ilgili sınırlı yayınlar olmakla birlikte, gastrik patolojiler ve asit durumunun etkisini bildiren yayınlar yoktur. Bilindiği gibi oral tiroksin sodium tuzu olarak alınır, dogal hormondan daha az lipofiliktir. Hedef hücreye pasif difüzyon ve taşıyıcı mekanizma ile ulaşır. Atrofik gastrite bağlı aklorhidri ve/veya amonyum üretimi Hp infeksiyonuna eşlik eder, bu da preperatin ionizasyonunu bozmakta ve tiroksin molekülünde konfirmasyonel değişikliklere neden olmaktadır. Tiroksinin intestinal absorpsiyonu bu nedenle bozulabilir (16). Çalışmamızın başlangıç düşüncesini destekler şekilde; Hp infeksiyonu indirekt olarak tiroksin molekülerinde değişikliği neden olması veya gastrik asit salgı bozukluğundaki etki ile emilimi bozabilir.

Hp'nin gastrik asit sekresyonu üzerine etkisi inhibitor sitokin salınımı(29), H/K-ATPase aktivitesini inhibe eden yağ asidi üretimi (30), gastrin-asit sekresyonu arasındaki bozulmuş feed-back(31), gastrik korpus mukoza hasarı (17)ve amonyum üretimidir(32). Yukarıda saydığımız mekanizmalar atrofik gastritle birlikte Hp enfeksiyonunda görülen L-Tiroksin

ihtiyacındaki artışı açıklayabilmektedir. Mide asit sekresyonundaki kompleks mekanizmalar, uzun süreli çalışmalar sonucunda kişisel varyasyonlarla açıklanabilmektedir(31). Yeni tanı konmuş Hp infeksiyonunda değişken olmakla birlikte TSH düzeyi artmaktadır(128). Hastaların bir bölümünde TSH supresyonunu sağlamak amacıyla yüksek doz L-Tiroksin gerekmektedir. Omeprazol tedavisi alan hastalarda serum TSH artışı görülmektedir, TSH supresyonunu sağlamak için L-Tiroksin doz artırımına gitmek gerekmektedir(18). Omeprazolde görülen bu etki asit sekresyonunun supresyonuna bağlanmakta ve L-tiroksin emiliminde normal gastrik asit sekresyonunun gerekliliği desteklenmektedir (31). Hastalarımızda eradikasyon tedavisinden 3 ay sonra emilim testini yinelememizin amacı, kullanılan PPI'ların ve gastrik inflamasyonun verdiği asit baskılanmasını ortadan kaldırarak emilimi doğru kontrol etmektir.

Tedaviye rağmen Hp mevcudiyeti devam eden olgularda; başlangıç ve 60.dk T₄ ölçümlerinde görülen yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Fakat 20.dk, 40.dk, 120.dk ve 240.dk T₄ ölçümlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında bir miktar yükseliş anlamlı değildi (p>0.05). Tedavi sonrası Hp mevcudiyeti devam eden olgularda Free T₄, T₃, Free T₃ ölçümlerinde başlangıç (0.dk), 20.dk, 40.dk, 60.dk, 120.dk ve 240.dk tedavi öncesine göre tedavi sonrasında bir miktar yükseliş görülmesine rağmen anlamlı değildir (p>0.05). Hp eradikasyonu sağlanamayan olgularda Free T₄, T₃, Free T₃ ölçümlerinde tedavi sonrası değerlerdeki bir miktar artma, Hp yoğunluğunun bir miktar azalmasına; anlamlı artışın olmamasıda Hp mevcudiyetinin devamına bağlanabilir. T₄'ün emilim testindeki başlangıç (0.dk) ve 60.dk'daki tedavi sonrası artışı, gastrik inflamasyonun kısmen azalmasına bağlanabilir. Ek olarak gastrik pH'nın etkili bir faktör olduğunda düşündürmektedir. Kesin yorumda bulunmak için gastrik inflamasyonu ve derecesini histolojik olarak değerlendiren, ayrıca gastrik asit veya gastrin ölçümlerinin yapıldığı destekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Eradikasyon tedavisi sonrası olguların TSH ölçümlerinde; başlangıç (0.dk), 20.dk, 40.dk, 60.dk, 120.dk ve 240.dk'da tedavi öncesine göre Hp pozitif kalanlarda anlamlı düşüş (p<0.05), Hp negatifleşenlerde ise ileri düzeyde anlamlı düşüş (p<0.01) bulunmuştur. TSH'ın tedavi sonrası Hp pozitif kalanlarda dahi düşmesi; tedavi sonucunda azalan gastrik Hp yoğunluğu ve azalan gastrik inflamasyona bağlanmıştır. Hp'nin başarılı şekilde eradikasyonu sağlanan olgularda ise TSH'ın ileri düzeyde anlamlık verecek şekilde düşmesi, tedavinin emilimde ne kadar güçlü etkili olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR:

- Hp eradikasyonu sonrasında TSH supresyonu sağlanmış, serum T4, Free T4 ve Free T3 düzeylerinde artış saptanmıştır. Hp eradikasyonu TSH'ın süpresyonunda etkili bulunmuştur.
- Hp eradikasyonu sağlanan olgularda serum T3 düzeyi başlangıç (0.dk) ve 240.dk'da artmıştır. Başlangıç (0.dk)'daki artış replasman tedavisinin başarılı olduğunu, 240.dk'daki artış hormon emiliminin düzeldiğini ve pik süresine tekabül ettiğini düşündürmektedir.
- Hp eradikasyonu sağlanamayan olgularda serum Free T4, Free T3 ve T3 artışı saptanmamıştır. TSH supresyonunun görülmeside Hp'nin tedavi ile gastrik yoğunluğunun ve gastrik inflamasyonun bir miktar azalmasına bağlanmıştır.
- Klinikte yeterli tiroid hormon replasmanına rağmen TSH supresyonu sağlanamayan hastalarda; Hp mevcudiyetinin araştırılması ve eradikasyonu önerilebilir.

7. KAYNAKLAR:

1. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91:363-70.
2. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993 119 : 492-502
3. Oppenheimer JH, Braverman LE, Toft A, Jackson IM, Ladenson PW. 1995 A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment: when and what? *J Clin Endocrinol Metab.* 80:2873–2883.
4. Toft AD. 1994 Thyroxine therapy. *N Engl J Med.* 331:174 –180.
5. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. 1987 Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *N Engl J Med.* 316:764 –770.
6. Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. 1996 Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 81:857– 859.
7. Sakata S, Nakamura S, Miura K. 1985 Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyronine. *Ann Intern Med.*103:579–589.
8. Stoffer SS, Szpunar WE. 1984 Potency of levothyroxine products. *JAMA.* 251:635– 636.
9. Carnell NE, Wilber JF. Primary hypothyroidism. In : Bardin CW (ed) *Current therapy in Endocrinology and Metabolism*, Mosby, St.Louis, MO, pp 82-85
10. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med.* 1987; 26: 316(13):764-70.
11. Liel Y. Levothyroxine therapy *Ann Intern Med.* 1994;1:120(7):619-20
12. Toft AD Thyroxine therapy. *N Engl J Med.* 1994 Jul 21;331(3):174-80. Review. Erratum in: *N Engl J Med* 1994;13:331(15):1035.
13. Helfand M, Crapo LM. Monitoring therapy in patients taking levothyroxine. *Ann Intern Med.* 1990 Sep 15;113(6):450-4.
14. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *BMJ.* 1996 Aug 31;313(7056):539-44

15. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res.* 2001;56 Suppl 1:74-81. Review.
16. Hays MT, Nielsen KRK. Human thyroine absorpition; age effects and methodological analyses. *Thyroid* 1994; 4:55-64
17. Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Lo Giudice F, Trimarchi F Delayed intestinal absorpition of levothyroxine. *Thyroid.* 1995 Aug;5(4):249-53.
18. Kabadi UM .Influence of age on optimal daily levothyroxine dosage in patients with primary hypothyroidism grouped according to etiology. *South Med J.* 1997;90(9):920-4.
19. Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine.*Am J Med.* 1994 Jun;96(6):531-5.
20. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorpition of levothyroxine: *JAMA.* 2000 Jun 7;283(21):2822-5
21. Arafah BM Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy.*N Engl J Med.* 2001 Jun 7;344(23):1743-9.
22. Utiger RD. Estrogen, thyroxine binding in serum, and thyroxine therapy. *N Engl J Med.* 2001;7:344(23):1784-5. No abstract available.
23. Seppel T, Rose F, Schlaghecke R Chronic intestinal giardiasis with isolated levothyroxine malabsorption as reason for severe hypothyroidism--implications for localization of thyroid hormone absorpition in the gut.*Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104(2):180-2.
24. Annibale B, Marignani M, Azzoni C, D'Ambra G, Caruana P, D'Adda T, Delle Fave G, Bordi C. Atrophic body gastritis: distinct features associated with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 1997 Jun;2(2):57-64.
25. Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G, Andreoli M, Annibale B. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med.* 1999 Aug 9-23;159(15):1726-30
26. Capurso G, Lahner E, Marcheggiano A, Caruana P, Carnuccio A, Bordi C, Delle Fave G, Annibale B. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Nov;15(11):1753-61.
27. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, Festen HP, Meuwissen SG. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet.* 1995 Jun 17;345(8964):1525-8.
28. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology.* 1991 Jun;100(6):1495-501.

29. McQuaid KR. Dyspepsia. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2002:102-18
30. Figura N, Di Cairano G, Lorè F, Guarino E, Gragnoli A, Cataldo D, Giannace R, Vaira D, Bianciardi L, Kristodhullu S, Lenzi C, Torricelli V, Orlandini G, Gennari C. The infection by *Helicobacter pylori* strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. *J Physiol Pharmacol.* 1999 Dec;50(5):817-26
31. Everhart J E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 559-579
32. Bingöl R. *Helicobacter pylori* Mikrobiyolojisi. 9. Türk Klinik ve Mikrobiyoloji İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999, Antalya; Kongre Kitabı, s. 51-55.
33. Dooley CP. Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol.Clin.North Am.*1993;22(1):1-19.
34. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984:1311-1314.
35. Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearmen JW, Warren JR, Armstrong JA. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Lett.*1984;24:83-88.
36. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-75.
37. Dunn B E, Cohen H, Blaser M J. *Helicobacter pylori*. *Clinical microbiology Reviews* 1997; 720-741.
38. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993-22(1):15-19.
39. Forman D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.*1995;9(supp12):71-76.
40. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Geib A, Warnke R. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1267-71
41. Windsor H M, O'Rourke. Bacteriology and taxonomy of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29(3): 633-649.
- 42-Lee A, O'Rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993-22(1):21-42.
- 43-Xia H, Keane CT, et al. Transportation of *Helicobacter pylori* culture by optimal systems. *J Clin Microbiol* 1994;32(12):3075-77.

- 44-Matsukura N, Onde M, Tokunaga A, et al. Detection of serum Ig G antibody against *H.pylori* from childhood in Japanese population. *J Gastroenterol*. 1994;29:403-405.
- 45-Everhart J E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 559-579.
- 46-Malaty H M, El-Kasabany A, Graham D Y, Miller C C. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002;359: 931-35.
- 47-Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22(1):73-88.
- 48-Fennertry MB. *Helicobacter pylori*. Review Article *Arch. Intern Med*. 1994;153:721-27.
- 49-Parsonnet J, Blaser MJ, Perez GI, et al. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* in a cohort epidemiologists. *Gastroenterol*. 1992;102 :41-6.
- 50- Logan R P H, Walker M M. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001; 323: 920-922.
- 51-Ferguson Jr D A, Patel N R, Mayberry W R. Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997;31:2802-4.
- 52-Mitchell HM, Lee A, Carrick J. Increased incidence of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologists: further evidence to support person to person transmission of *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterology*. 1989;24:396.
- 53- Vaira D, Holton J, Ricci C, Menegatti M. Review article: the transmission of *Helicobacter pylori* from stomach to stomach. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(1):33-42.
- 54-Karezevska E, Konturek J E, Konturek P C. Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by *Helicobacter pylori*. *Digestive Diseases and Sciences* 2002; 47:978-986.
- 55- Monteiro L, Gras N, Megraud F. Magnetic immuno-PCR assay with inhibitor removal for direct detection of *Helicobacter pylori* in human feces. *Journal of Clinical Microbiology* 2001;39:3778-80.
- 56-Feldman R A, Eccersley J P, Hardie J M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Gastroenterology* 1997; 8: 8-12.
- 57- Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, Tenover F C, Tenover R H. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th Edition, ASM Press, Washington D.C. 1995: 1247-1256.
- 58- Trevisani L, Sartori S, Galvani F, Rossi M R, Ruma M, Caselli M. Two unusual techniques for diagnosing *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology International* 1997; 10(4):58-60.
- 59- Trevisani L, Sartori S, Galvani F, Rossi M R. Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in faeces : A Prospective Pilot Study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1830-1833.

- 60-Atherton JC, Cao P, Peak RM, Tummuru MKR, et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 1995;270: 17771-77.
- 61-Go MF, Chen KY, Versalovic J, et al. Cluster analysis of *Helicobacter* genomic DNA fingerprints suggest gastroduodenal disease specific associations. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:640-46.
- 62-Moran AD. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Scand J gastroenterol.* 1996; 31 (suppl 215):22-31.
- 63-Hazell SL, Lee A, Borody L, Hennessy W. *Campylobacter pyloridis* and gastritis associated with intracellular spaces and adaptation to an environment of mucus important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986; 153 :658.
- 64-Dunn BE. Pathogenesis mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22 (1):43-57.
- 65-Schmitz A, Josenhans C, Suerbaum S. The *Helicobacter pylori* flagellar biosynthesis regulatory protein Flb A affects the expression of flagellar components on the transcriptional level and is probably a membrane protein. *Gut* 1995;37(suppl1):A245.
- 66-Israel D A, Peek R M. Review article pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1271-90.
- 67-Go M F, Crowe S E. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 649-671.
- 68-Dekiqai H, Murakami M, Kita T. Mechanism of *Helicobacter pylori* associated gastric mucosa injury. *Dig Dis Sci.* 1995;40: 1332-39.
- 69-Blaser MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scand J gastroenterol* 1994;29(205): 1-5.
- 70-Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telford JL, et al. Analysis of expression of *cag A* and *vac A* virulence factors in 43 strains of *H. pylori* reveals that the clinical isolates can be divided into two major types and that *cag A* is not necessary for expression of the vacuolating toxin. *Infect Immun* 1995;63:94-98.
- 71-Figura N. *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(suppl 11)79-96.
- 72-De Bernard M, Papini E, De Filippo V, et al. Low pH activates the vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* which becomes acid and pepsin resistant. *J Biol Chem* 1995;70;23937-40.
- 73-Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normak S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993 ;262: 1892-95.
- 74-Sherburne R, Taylor DE. *H. pylori* express a complex surface carbohydrate, Lewis x. *Infect Immun* 1995;63;4564-68.

- 75-Worst DI, Otto BR, Degraff J. Iron-repressible outer, membrane proteins of *H. pylori*. *Infect Immun* 1995;63 :4161-65.
- 76-Cutler AF. Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Am J Med.* 1996; 100:35-41.
- 77-Ramirez F. A new more specific test to diagnose *Helicobacter pylori* gastritis. *Gastroenterol.* 1995;108(suppl14):2730.
- 78-Megraud F. Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of *Helicobacter pylori*. *Scand J gastroenterol.* 1996; 31(suppl1215):57-62.
- 79-Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J gastroenterol.* 1994;89(8):116-128.
- 80-Weinstein WM. Gastritis and gastropathies. *Gastrointestinal Disease*. Edt, Sleisenger MH, Fordtran II 5th. edition, WB Saunders Company, Philadelphia 1993; 1 :545-571.
- 81-Brea M L, Alarcon T, Megraud F. *Helicobacter pylori* infeksiyonunda tanı. *Current Opinion in Gastroenterology.* 1997; 13: 13-19.
- 82-Midolo P, Marshall B J. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: Urease tests. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 871-879
- 83-Rogge JD, Wagner DR, Carrico RJ, Glowinski EB, et al. Evaluation of a new urease reagent strip for detection of *Helicobacter pylori* in gastric specimens. *Am J Gastroenterol.* 1995;90: 1965-69.
- 84-Hachem CY, Clarridge JE, Evans DG, Graham DY. Comparison of agar based media for primary isolation of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol.* 1995;48:714-16.
- 85-Clayton CL, Kleanthous H, Coates PJ, et al. Sensitive detection of *Helicobacter pylori* by using polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992;30: 192-200.
- 86-Enroth H, Engstrand L. Immunomagnetic separation and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in water and stool specimens. *J Clin Microbiol.* 1995;33:2162-65.
- 87-Evans DG, Evans DJ, Lampert HC, Graham DY. Restriction fragment length polymorphism in the adhesin gene *hpaA* of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1282-88.
- 88-Weston AP, Campbell DR, Bortholomew W. Urine IgG serology to detect gastric *Helicobacter pylori*: comparison to serum IgG and IgA serology and Giemsa stained gastric biopsies. *Gastroenterology.* 1995; 108(suppl 4): 958.
- 89-Ho B, Marshall B J. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: Serologic testing. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 853-863.
- 90-Perez GIP, Salomaa A, Kosunen T U, Daverman B. Evidence that *cagA*+ *Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than *cagA*- strains. *Gut* 2002;50:295-298.
- 91-Chey W D. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: ¹⁴C-Urea Breath test. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 895-903.

- 92-Graham D Y, Klein P D. Accurate Diagnosis of Helicobacter pylori: 13C-Urea breath test. Gastroenterology Clinics of North America 2000; 29: 885-895.
- 93-Kelly S M, Pitcher M C L, Famery S M, Gibson G R. Isolation of Helicobacter pylori from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom
- 94-Kabir S. Detection of Helicobacter pylori in faeces by culture. PCR and enzyme immunoassay. J. Med. Microbiol. 2001; 50: 1021-1029.
- 95-Makrithatis A, Barrousch W, Pasching E, Binder C, Kuderna C, et al. Two enzyme immunoassay and PCR for detection of Helicobacter pylori in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. American Society for Microbiology. 2000; p.3710-3714.
- 96-Ishihara S, Kaji T, Kawamura A, Rumi A K, et al. Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting Helicobacter pylori in stools after eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14: 611-614.
- 97-Kocazeybek B, Memişoğlu R, Memişoğlu N, Arıtürk S. Determination of the BpsA (Helicobacter pylori antigen) in stool for diagnosis of H. pylori infections and the value of this method post-treatment follow-up H. pylori eradication. 12 th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 21-24 Mayıs 2002, Milan, Italy;Kongre kitabı (Abstracts).
- 98-Nicolaas L. Arents, Anton A.van Zwet, et al. The accuracy of the Helicobacter pylori stool antigen test in diagnosing H.Pylori in treated and untreated patients. Eur J of Gastroenterology and Hepatology. 2001; 13: 383-386
- 99-Marshall JR.Treatment strategies Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Clin North Am. 1993;22(1).183-198.
- 100-De boer W A, Tygat GNJ. The best therapy for Helicobacter pylori infection. Should efficacy or side effect profile determine our choice? Scand J gastroenterol. 1995;30:401-407.
- 101-Consensus conference.Helicobacter pylori in peptic ulcer disease JAMA 1994;41:5-7.
- 102-Labenz J,Gyenes E,Ruhi GH,Borsch G.Role of Helicobacter pylori eradication in patients with peptic ulcer bleeding. Gastroenterology 1993;104:A126.
- 103-Lambert JR.The role of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. Gastroenterol Clin North Am. 1993;22(1): 141-151.
- 104-Armstrong D.Helicobacter pylori infection and dyspepsia.Scand J Gastroenterol. 1996; 31 (supp1215):38-47.
- 105-Axon ATR,Moayyedi P.Eradication of Helicobacter pylori.Omeprazole in combination with antibiotics. Scand J Gastroenterol.1996;91(supp1215):82-89.

- 106-Axon AT The role of omeprazole and antibiotic combination in the eradication of *Helicobacter pylori* an update. *Scand J gastroenterol*.1994;29(supp1205):31-37.
- 107-Hunt RH, Moharned AH. The current role of *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Scand J Gastroenterol*.1995;30(supp1208):4752.
- 108-Lomouliette Ho Adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: role of lansoprazole in clinical studies. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20(supp11):28-31.
- 109-Dore-Davin C, Michetti P, Saraga E, Blum AL, et al. A 37 kDa Tagment of UreB insufficient to confer resistance against *Helicobacter pylori* felis infection (abstr). *Gastroenterology*1996;110:A97.
- 110-Ferrero RL, Thiberge JM, Kansou I, Wuscher N, et al. The GroES homolog of *Helicobacter pylori* confers protective immunity against mucosal infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:6499-6503.
111. Huang SA, Fish SA, Dorfman DM, et al. A 21-year-old woman with consumptive hypothyroidism due to a vascular tumor expressing Type 3 iodothyronine deiodinase. *J Clin Endocrinol Metab*; 87(10):4457-4461, 2002.
112. Huang Sa, Tu, HM, Harney JW, et al. Severe Hypothyroidism caused by Type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Eng J Med*; 343:185-189, 2000.
113. Matsoaka LY, Worrmsman J, Carlisle KS et al. The acquired mucinose. *Arch intern Med*; 144:1974, 1984.
114. Smith TJ, Bohn RS, Gorman C. Connective Tissue, Glycosaminoglycans and disease of the Thyroid. *Endocr Rev*; 10:366, 1989.
115. Heymann WR, Cutaneous manifestations of Thyroid disease. *J Am Acad Dermatol*; 26:885, 1992.
116. Weiss M, Milman B, Rosen B, et al. Quantitation of Thyroid hormone effect on skin perfusion by laser doppler flowmetry. *J Clin Endocrinol Metab*; 76:680, 1993.
117. Christenson HB. Cutaneous manifestations of hypothyroidism including purpura and ecchymoses. *Cutis*; 17:45, 1976.
118. Burmeister LA, Ganguli M, Dodge HH, et al. Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for specific defect in memory. *Thyroid*; 11:1177, 2001.
119. Watanakunakorn C, Hodges RH, Evans TC. Myxedema: a study of 400 cases. *Arch Intern Med*; 116:183, 1965.
120. Constant EL, deVolder AF, Ianoiu A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism a positron emission Tomography study. *J Clin Endocrinol Metab*; 86:3864, 2001.

121. Murray ICP, Simpson JA. Acroparacethisiae in myoedema a clinical and electromyographic study. *Lancet*; 1:1360, 1958.
122. Rao SN, Katiyar BC, Nair KRP, et al. Neuromiscular status in hypothyroidism *Acta Neurol Scand*; 61:167, 1980.
123. Gosling BM, Diokomoelianto R, Hoedijono R, et al. Studies on hearing loss in a community with endemic cretenism in central Java Indonesia. *Acta Endocrinol*; 8:705, 1975.
124. Graettşnger JS, Muenster JJ, Cheechia CS, et al. A corelation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest*; 37:502, 1957.
125. Woeber KA. Thyrotoxicusis and the heart. *N Engl J Med*; 327:94, 1992.
126. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system from theory to practive. *J Clin Endocrinol Metab*; 78:1026, 1994.
127. Klein J, Levey GS. Unusual manifestation of Hypothyroidism. *Arch Intern Med*; 144:123, 1984.
128. Shenov MM, Goldman JM. Hypothyroid cardiomyopathy, Echocardiographic documentation of reversibility. *Am J Med Sci*; 294:1, 1987.
129. Klein J, Menrell B, Parker M, et al. Resolution of abnormal muscle enzymes in hypothyroidism *Am J Med Sci*; 229:159, 1980.
130. Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of Thyroid hormon excess and deficiency. *Life Sci*; 30:585, 1982.
131. Siafakus NM, Salesiotou V, Filaditata V. Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest*; 102:189, 1992.
132. Ladenson PW, Goldenhein PD, Rudgeway EC. Prediction and reversal of blunted ventilatory responsiveness in patients with hypothyroidism. *Am J Med*; 84:877, 1988.
133. Wilson WR, Bedell GN. The pulmonary abnormalities in myxedema. *J Clin Invest*; 39:42, 1960.
134. Burack R, Edwards RHT, Green M, et al. The response to excersise before and after treatment of myxedema with thyroxine. *J Pharmacol Exp Ther*; 76:212, 1971.
135. Bottebrer A, Roa J, Stanford G, et al. Hypothyroidism and pieural effusion. *Chest*; 98:1130, 1990.
136. Eastwood GL, Braverman IG, White EM, et al. Reversal of lower esophageal hypotension and esophageal aperistalsis after treatment for hypothyroidism. *J Clin Gastroenterol*; 4:307, 1982.
137. Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH. Gastrointestinal Transit in Thyroid disease. *Gastroenterology*; 86:852, 1984

138. Hines ID, Halsted CH, Grigges RC et al. Megaloblastic anemia secondary to folate deficiency associate with hypothyroidism. *Ann Intern Med*; 68:792, 1968.
139. Irvine WI. The assocaiation of atrophic gastritis with otoimmune Thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*; 4:351, 1975.
140. Das KC, Muknerjee Sarkar TK, et al. Erythoropoiesis and Erythropoietin in hypo and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*; 40:211, 1975.
141. Green ST, Ng IP. Hypothyroidism and aneemia. *Biomed Pharmacother*; 40:326, 1986.
142. Carmel R, Speneer CA. Clinical and subclinical thyroid disorders associated with pernicious anamia. *Arch Intern Med*; 142:1465, 1982.
143. Simone IV, Abilgaard CF, Schulman I. Blood coagulation in thyroid dysfunction. *N Eng J Med*; 237:1057, 1965.
144. Dalton RG, Dewar MS, Savidge GE, et al. Hypothyroidism as a cause of acquired von Willehrand's disease. *Lancet*; 1:1007, 1987
145. Ziegler MR, Hasiba U, Lewis JH, et al. Hemosatatic defects in reponse to aspirin challenge in hypothyroidism. *Am J Hematol*; 23:391, 1986.
146. Aikawa IA. The nature of myxedema alteration in the serum electrolyte concentrations and radiosodium space and in the exchangeable sodium and potassium contents. *Ann Intern Med*; 44:30, 956.
147. Mitchell MI, Hermes RI, feingold M, et al. The relationship of insulin-like growth factor-1 to total Thyroxin in normal and low birth weight infants. *Pediatr Res* 1989; 25:136.
148. Wilkins LW. Hormonal influences on skeletal growth. *Ann NY Acad Sci*; 60:763, 1955.
149. Martin D, Epelbaum J, Bluet-Pajor MT, et al. Thyroidectomy abolishes pulsatile growth hormone secretion without affecting hypothalamic somotostatin. *Neuroendocrinology*; 41:476, 1985.
150. Pombo PM, Ibarrola N, Alonso MA, et al. Thyroid hormone regulates the expression of the MAI proteo-lipid a component of glycolipid enriched membranes in neonatal rat brain *J Neurosci Res*; 52:584, 1998.
151. Hoogwerf BJ, Nuttall GQ. Long-term weighth regulation in treated hyperthyroid and Hypothyroid subjects. *Am J Med*; 76:96, 1984.
152. Dickmam T lansberg PJ, Kastelein JP, et al. Prevalence and correction of Hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia *Arc Intern Med*; 131:348, 1999.
153. Hussen WI, Green R, Jacobson DW, Faiman C. Normalization of Hyperhomocysteinemia with L-Thyroxin in hypothyroidism. *Ann Intern Med*; 131:348, 1999.

154. Brent O, Katz K, Hodge D, et al. The effect of treatment of hypothyroidism and Hyperthyroidism on plasma Lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol*; 46:17, 1997.
155. Groff TR, Sholkin BL, Uriger RD, et al. Amenorrhea galactorrhea hyperprolactinemia and suprasellar pituitary enlargement as presenting features of primary Hypothyroidism. *Obstet Gynecol*; 63:865, 1984.
156. Valeavi R, Dieguez C, Preece M, et al. Effect of thyroxine replacement therapy on plasma insulin-like growth factor levels and growth hormone responses to growth hormone releasing factor in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol*; 27:85, 1987.
157. Peterson RE. The influence of the thyroid on adrenal corticoid function. *J Clin Invest*; 37:336, 1958.
158. Bloodworth JMB Jr, Kirkendall WM, Carr TI. Addison disease associated with thyroid insufficiency and atrophy (Schimid syndrome). *J Clin Endocrinol Med*; 14:540, 1954.
159. Blezikian JP, Loeb IN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha and beta adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev*; 4:378, 1983.
160. Koutras DA. Disturbances of menstruation in Thyroid disease. *Ann NY Acad Sci*; 816:281, 1997.
161. Van Wyk J, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in Juvenile hypothyroidism, an example of hormone overlap pituitary feedback. *J Pediatr*; 57:416, 1960.
162. Cavaliere H, Abelin N, Medeiros Neto G. Serum levels of total testosterone and sex hormone binding globulin in hypothyroid patients and normal subjects treated with incremental doses of LT4 or LT3. *J Androl*; 9:215, 1988.
163. Donnelly P, White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism with replacement Thyroxine. *Clin Endocrinol*; 52:197, 2000.
164. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of Thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development: current perspectives. *Endocr Rev*; 14:94-106, 1993.
165. Ma T, Lian ZC, GI SP, et al. Magnetic resonance imaging of brain and the neuromotor disorder in endemic cretinism. *Ann Neurol*; 34:91, 1993.
166. Helfand M, Redfern S. Clinical guidelines Part II screening for Thyroid disease an update. *Ann Intern Med*; 129:144, 1998.
167. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as a discriminant for therapy. *JAMA*; 258:209, 1987.
168. Amino N, Tada H, Hidaka Y, et al. Therapeutic controversy: screening for postpartum Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*; 84:1813, 1987.

169. Amino N, Mori H, Iwatami Y, et al. High prevalence of Transient post-partum Thyrotoxicosis and Hypothyroidism. *N Engl J Med*; 306:849, 1982.
170. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, et al. Grades of hypothyroidism. *BMJ*; 1:657, 1973.
171. Haggarty JJ Jr, Garbutt JC, Evans DL, et al. Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med*; 20:193, 1990
172. Hamburger JI, Merer DA, Szpunar WE. Factitious elevation of Thyrotropin in Euthyroid patients [Letter] *N Engl J Med*; 313:267, 1985.
173. Sawin CT, Geller A, Hershman JM, et al. The aging thyroid. The use of Thyroid hormone in older persons. *JAMA*; 261:2653, 1989.
174. Canaviss GI, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Ann Intern Med*; 160:526, 2000.
175. Copper DS, Halpern R, Wood LC, et al. L-Thyroxine Therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*; 101:18, 1984.
176. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*; 345:260, 2001.
177. Jaeschke R, Guvartt G, Gerstein H, et al. Does treatment with L-Thyroxine influence health status in middle aged and older adults with subclinical hypothyroidism. *J Gen Intern Med*; 11:744, 1996.
178. Szabo I, Podoba J, Feldcamp J, et al. Comparative screening for Thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, longterm iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol*; 47:87, 1997.
179. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, et al. Spectrum of subclinical and overt Hypothyroidism effect on thyrotropin, prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med*; 92:631, 1992.
180. Milionis HJ, Efstathiadou Z, Tselepis AD, et al. Lipoprotein (a) Levels and apolipoprotein (a) isoform size in patients with subclinical hypothyroidism effect of treatment with Levothyroxine. *Thyroid*; 13:365, 2003.
181. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the rotterdam study. *Ann Intern Med*; 132:270, 2000.
182. Luhoshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie I. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*; 12:139; 2002.
183. Faber J, Peterson I, Wingberg N, et al. Hemodynamic changes after Levothyroxine treatment in subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*; 12:319, 2002.
184. Haddow JE, Palomaki GE, Allen WC, et al. Maternal Thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med* 341:549, 1999.

185. Centanni M, Cesareo R, Verallo Q, et al. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patient. *Eur J Endocrinol*; 136:595, 1997.
186. Bundi B, Fazio S, Palmeri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*; 84:2064, 1999.
187. Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med*; 44:455, 1999
188. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo controlled Trial. *Ann Intern Med*; 101:18, 1984.
189. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ, The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev*; 14:348, 1993.
190. Koenig RJ. Thyroid hormone receptor coactivators and corepressors. *Thyroid*; 8:703, 1998.
191. Takeada K, Sakurai A, DeGroot LJ, Refetoff S. Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor-beta gene. *J Clin Endocrinol Metab*; 74:49, 1992.
192. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid*; 4:225, 1994.
193. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. *Ann Intern Med*; 123:572, 1995.
194. Weiss RE, Murata Y, Cua K, et al. Thyroid hormone action on liver, heart, energy expenditure in Thyroid hormone receptor beta-deficient mice. *Endocrinology*; 139:4945, 1998.
195. Weiss RE, Marocci C, Bruno-Bossio G, Refetoff S. Multiple genetic factors in the heterogeneity of thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab*; 76:257, 1993.
196. Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, et al. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptors alpha or beta genes may be due to a defective co-factor. *J Clin Endocrinol Metab*; 81:4196, 1996.
197. Hayashi Y, Weiss RE, Sarne Dh, et al. Do clinical manifestations of resistance to thyroid hormone correlate with the functional alteration of the corresponding mutant thyroid hormone beta receptors. *J Clin Endocrinol Metab*; 80:3246, 1995.
198. Persani L, Borgato S, Romoli R, et al. Changes in the degree of sialylation of carbohydrate chain modify the biological properties of circulating thyrotropin isoforms in various physiological and pathological states. *J Clin Endocrinol Metab*; 83:2486, 1998.

199. Anselmo J, Kay T, Dennis K, et al. Resistance to thyroid hormone does not abrogate the transient thyrotoxicosis associated with gestation report of a case. *J Clin Endocrinol Metab*; 86:4273, 2001.
200. Weiss RF, Refeloff S. Treatment of resistance to thyroid hormone-primus non nocere. *J Clin Endocrinol Metab*; 84:401, 1999.
201. Dulgeroff AJ, Geffner ME, Koyal SN, et al. Bromocriptine and Triac therapy for hyperthyroidism due to pituitary resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*; 75:1071, 1992.
202. Trost SU, Swanson E, Gloss B, et al. The thyroid hormone receptor-beta-selective agonist GC-I differentially affects plasma lipids and cardiac activity. *Endocrinology*; 141:3057, 2000.
203. Leonard Wartofsky. Myxedema coma in verner-ingbar's the thyroid Eighth Edition lippincott Williams-Wilkins; 843, 200.
204. Hooper MJ. Diminished TSH secretion during acute non-thyroidal illness in untreated primary hypothyroidism. *Lancet*; 1:48, 1976.
205. Reinhart W, Mann K. Incidence clinical picture, and treatment of hythyroid coma:results of a survey. *Med Clin*; 92:521, 1997.
206. Lum SM, Nicoloff JT, Spencer CA, et al. Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triodothyronine values in thyroxine deficient state in man. *J Clin Invest*; 73:570, 1984.
207. Bianco AC, Slavatore D, Gereben B, et al. Biochemistry, cellular an molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*; 23:38, 2001.
208. Snyder PJ, Jacobs LS, Rabello MM, et al. Diagnostic value of thyrotropin-realising hormone in pituitary and hypothalamic disorders. *Ann Intern Med*; 81, 751, 1974.
209. Ehrmann DA, Weinberg M, Sarne DH. Limitations to the use of a sensitive assay for serum thyrothyropin in the assesment of throid status. *Arch Intern Med*; 149:369, 1989.
210. Topliss DJ, White EL, Stockigt JR. Significance of Thyrotropin excess in untreated primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 50:22, 1980.
211. Kahn BB, Weintrauh BD, Crech G, Zweig MW. fatitous elevation of Thyrotropin in a new ultrasensitive assay:Implications for the use of monoclonal antibodies in "Sandwich immuno assay" *J Clin Endocrinol Metab*; 66:526, 1988.
212. Samuels MH, Ridgway EC. Central hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 21:903, 1992.
213. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezcs-Perreira MM, et al. Decreased receptor binding of biologicalley inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin realising hormone. *N Eng J Med*; 312:1085, 1985.

214. Yamada T, Tsukui T, Ikejiri K, et al. Volume in Sella Turcica in normal subjects and in patients with primary hypothyroidism and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*; 42:817, 1976.
215. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JP, Wiersiriga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med*; 155:1490, 1995.
216. Rees-Jones RW, Rolla AR, Larsen PR. Hormonal content of thyroid replacement preparations *JAMA*; 243:549, 1980.
217. Rees-Jones RW, Larsen PR. Triiodothyronin and thyroxine content of dessicated thyroid tablets. *Metabolism*; 26:213, 1977.
218. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkeucius et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine and Triiodothyronine in patients with hypothyroidism *N Engl J Med*; 340:424, 1999.
219. Fish LH, Schwartz HL, Caranaugh J, et al. Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypthyroidism role of triiodothronine in pituitary feedback in humans. *N Eng J Med*; 316:764, 1987.
220. Van Dop C, Conte FA, Koch TK, et al. Pseudotumor Cerebri associated with initiation of Levothyroxine Therapy for juvenile hypothyroidism. *N Engl J Med*; 308:1076, 1993.
221. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low Serum Thyrotropin concentrations as a risk factor of atrial fibrillation in older persons. *N Engl Med*; 331:1294, 1994.
222. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, et al. Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormone a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*; 344:501, 2001.
223. Klein J, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*; 344:501, 2001.
224. Hak AF, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*; 132:270, 2000.
225. Mackerrow SD, Osborn LA, Lery H, et al. Myxedema associated cardiogenic shock treated with intravereous triiodethyronine. *Ann Intern Med*; 117:1014, 1992.
226. Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. The use and misuse of Thyroid Hormone. *Endocr Rev* 1993;14:401-23.
227. Hays MT: Thyroid hormone and gut. *Endocrine Res* 1988; 14:203-224
228. Chung SJ, Van Middlesworth L: Absorption of thyroxine from the intestine of rats. *Am J Physiol* 1967; 212:97-100

229. Bastomsky CH: The enterohepatic circulation of thyroxine in the rat: A short circuit. *Clin Sci* 1972, 42:28-29
230. Hays MT: Absorption of oral thyroxine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28:749-756
231. Cottle WH, Veress AT: Absorption of biliary thyroxine from loops of small intestine. *Can J Physiol Pharmacol* 1965; 43:801-807
232. Wenzel KW, Kirschsieper HE: Aspects of the absorption of oral l-thyroxine in normal men. *Metabolism* 1977; 26:1-8
233. Thompson WO, Thompson PK, Dickie LFN, Alper JM: Effect of alkali on the absorption of thyroxine from the gastrointestinal tract. *Arch Intern Med* 1933; 52:809-820
234. Taurog A, Briggs FN, Chaikoff IL: I131 labeled l-thyroxine: II. Nature of the excretion product in the bile. *J Biol Chem* 1952; 194:655-668
235. Flock EV, Bollman JL, Grindley JH: Conjugates of triiodothyronine and its metabolites. *Endocrinology* 1981; 108:454-456
236. Di Stefano JJ, Sternlicht M, Harris DR: Rat enterohepatic circulation and intestinal distribution of enterally infused thyroid hormones. *Endocrinology* 1988; 123:2526-2539
237. Miettinen TA, Leskinen E: The glucuronic acid pathway in thyroid dysfunction. *Ann Med Exp Fenn* 1967; 45:80-89
238. Hillier AP: Autoregulation of thyroxine secretion into bile. *J Physiol* 1972; 221:471-476
239. Lang S, Premachandra BN: Propylthiouracil and hepatic clearance of thyroid hormones. *Am J Physiol* 1963; 204:133-136
240. Mendoza DM, Flock EV, Owen CA Jr, et al: Effect of 5,5'-diphenylhydantoin on the metabolism of L-thyroxine I131 in the rat. *Endocrinology* 1966; 79:106-118
241. Newman WC, Moon RC: Altered thyroxine metabolism resulting from the chemical carcinogen 3-methylcholanthrene. *Endocrinology* 1967; 54:23-26
242. Hillier AP: Transport of thyroxine glucuronide into bile. *J Physiol* 1972; 277:195-200
243. Gorman CA, Flock EV, Owen CA Jr: Penicillin induced changes in function of the isolated perfused rat liver: Alterations in thyroxine metabolism and sulfobromophthalein excretion. *Endocrinology* 1967; 80:247-254
244. Northcutt RC, Stiel JN, Hollifield JW, et al: the influence of cholestyramine on thyroxine absorption. *JAMA* 1969; 208:1857
245. Bergman F, Heedman PA, Van der Linden W: Influence of cholestyramine on absorption and excretion of thyroxine in Syrian hamster. *Acta Endocrinol* 1966; 53:256-263

246. Suzuki Y, Takeshita E, Kano S, et al: Impaired intestinal absorption thyroid hormone in a case of Hashimoto's disease and anti-T3 and anti-T4 antibody. *Endocrinol Jpn* 1982; 58:1487-1497
247. Hays MT: Absorption of oral triiodothyronine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30:675-677
248. Stone E, Leiter LA, Lambert JR, et al: L-Thyroxine absorption in patients with short bowel. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:139-141