

## Tirotoksikoz

### Thyrotoxicosis

Engin Kut<sup>a</sup>, Hulusi Atmaca<sup>\*b</sup>

<sup>a</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>b</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

#### MAKALE BİLGİLERİ

##### Makale geçmişi

Geliş tarihi : 07 / 06 / 2012

Kabul tarihi : 03 / 12 / 2012

##### \* Yazışma Adresi:

Hulusi Atmaca  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,  
Kurupelit, Samsun  
e-posta: hatmaca@yahoo.com

##### Anahtar Kelimeler:

Hipertiroidizm  
Graves hastalığı  
Toksik nodüler guatr  
Metimazol  
Propiltiyourasil  
Radyoiyot

##### Keywords:

Hyperthyroidism  
Graves' disease  
Toxic nodular goitre  
Methimazole  
Propylthiouracil  
Radioiodine

#### ÖZET

Tirotoksikoz, dolaşımda artan T3 ve T4'ün etkisiyle metabolik hız artışına neden olan klinik bir sendromdur. Artış gösteren bu T3 ve T4'ün kaynağı sıklıkla çeşitli patolojilerden etkilenen tiroid bezinin kendisidir. Hipertiroidizme yol açan bu patolojilerin çoğunu Graves hastalığı, toksik nodüler guatr ve fonksiyon gösteren adenom oluşturur. Tirotoksikozun en sık rastlanan sebepleri hipertiroidi olsa da, fazla tiroid hormonu alımı ve tiroid bezindeki destrüksiyon sonucu depolanmış hormonların kana salınması tirotoksikoz nedeni olabilir.

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S309-S314*

#### ABSTRACT

Thyrotoxicosis is a clinical syndrome resulting from the effect of excess circulating T3 and T4 which ultimately causes an increased metabolic rate. The source of circulating T3 and T4 is usually the thyroid gland affected from a variety of pathological processes. The most common of these are, Graves' disease, toxic nodular goitre and functioning adenoma. Although most types of thyrotoxicosis are due to hyperthyroidism, thyrotoxicosis can also be caused by destruction of thyroid tissue, leading to release of an excess of stored thyroid hormones, and by ingestion of too much thyroid hormone.

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S309-S314*

### 1. Giriş

Tirotoksikoz kanda fazla miktarda tiroit hormonu bulunması ile karakterize durumdur. Eğer tirotoksikoz tiroit bezinin aşırı tiroit hormonu sentezinden kaynaklanıyorsa bu tabloya hipertiroidi denir. Bunun dışındaki nedenlerden (örneğin tiroidite bağlı tiroidde depolanmış hormonların kana salınmasıyla oluşan tablodaki gibi) kaynaklanıyorsa hipertiroidi olmayan tirotoksikoz denir (Nayak ve Hodak, 2007). Tirotoksikozun en sık sebebi Graves hastalığıdır. İkinci sıklıkta izlenen tirotoksikoz nedeni iyot eksikliği olan bölgelerde tok-

sik multinodüler guatr, iyot eksikliği olmayan bölgelerde toksik adenomdur. Bu üç neden tüm tirotoksikoz vakalarının % 90-95'ini oluşturur (Gündoğdu ve ark., 2008). Tirotoksikoz genellikle tiroit bezinin aşırı hormon sentezi, tiroit bezinden otonom, enfeksiyöz, kimyasal ya da mekanik uyarılarla pasif hormon salınımı, tiroit dışı tiroit hormonunu arttıran başka durumlar ile (endojen: Struma ovarii, diferansiye metastatik tiroit kanseri, ekzojen: Tirotoksikozis factitia) koryokarsinom veya mol hidatiform gibi trofoblastik hastalıklarda beta human koriyonik gonadotropin (hCG) uyarısına bağlı görülür.

Tirotoksikoz nedenlerini radyoaktif iyot uptake'ine (RAIU) göre iki gruba ayırabiliriz. Birinci grup artmış radyoaktif iyot uptake (hipertiroidi olan tirotoksikozlar) olan; Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, toksik adenom, trofoblastik hastalıklar, tiroit stimulan hormon (TSH) üreten adenomlar ve ikinci grup ise azalmış radyo aktif iyot uptake olan (hipertiroidi olmayan tirotoksikozlar); tiroititler, tirotoksikozis factitia, struma ovarii şeklinde iki gruba ayırabiliriz (Tablo 1) (Mandel ve ark., 2011).

**Tablo 1.** Tirotoksikoz nedenleri

Artmış RAIU ile olanlar	Azalmış RAIU ile olanlar
Graves Hastalığı	Tiroititler
Toksik Adenom ya da Toksik Multinodüler Guatr	Amiadoron İlişkili Tiroitit
Trofoblastik Hastalık	Diferansiye Metastatik Tiroit Kanseri
TSH Üreten Hipofiz Adenomları	Tirotoksikozis Factitia
Tiroit Hormon Direnci ( T3 reseptör mutasyonu)	Struma Ovarii

\*RAIU: Radyo aktif iyot uptake

Tirotoksikoz hastalarının kliniğinde genel olarak zayıflama, kilo kaybı, sıcak intoleransı, aşırı terleme, titreme, halsizlik, çarpıntı, güçsüzlük, dispne, sinirlilik, emosyonel instabilite, ishal, iştah artışı, göz şikâyetleri, kaşıntı, adet düzensizlikleri, impotans, infertilite olabilir. Hastaların fizik muayenesinde ise sıcak, nemli, kaygan deri, tremor, taşikardi, atrial fibrilasyon, canlı bakma, göz açıklığında artma, egzofthalmus, çift görme, alopesi, vitiligo, tiroit akropatisi, pretibial miksödem, splenomegali, kas güçsüzlüğü, jinekoma, deliryum, dezoryantasyon olabilir. Semptomlar hastanın yaşına ve cinsiyetine göre değişmektedir. Gençlerde taşikardi daha belirgin olurken, yaşlı hastalarda atrial fibrilasyon gibi ritim problemleri ile koroner hastalıklar daha ön plandadır. Erkeklerde tirotoksikoz daha ağır seyirlidir (Uğur, 2011).

Tirotoksikoz kliniği, subklinik hipertiroididen tiroit krizine kadar değişen tabloda karşımıza çıkabilir. Subklinik hipertiroidi tablosunda TSH düşük ancak T3 ve T4 normaldir. Hastaların çoğunda şikâyet yokken şikâyeti olanlarda çarpıntı sinirlilik sığağa tahammülsüzlük, terleme, sinirlilik görülebilir. Yaşlılarda ritim problemleri gibi tirotoksikozun klinik belirtilerinden bir veya birkaçı olabilir. Subklinik hipertiroidi nedenleri de aşikâr hipertiroidi ile benzerdir. TSH düzeyi 0,1 mU/L'in altında olan 65 yaşının üstündeki tüm hastalara, 65 yaşın altında, gebelik, osteoporoz, kalp hastalığı olan, hipertiroidik hastalara tedavi verilmesi önerilmektedir (Pearce ve ark., 2011).

## 2. Tirotoksikoz nedenleri

### Graves hastalığı

En sık rastlanan tirotoksikoz sebebidir. Hastalık kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 7-10 kez daha fazla görülür. Üçüncü ve beşinci dekatlar arasında siktir. TSH reseptörlerini stimüle eden tirotropin reseptör antikörlerinin (TSHAbs) tiroit hormon sentezini artırdığı otoimmün bir hastalıktır. Tiroit reseptör antikörleri TSH reseptörlerine bağlanır, adenilat siklaz aktivasyonuna neden olur. Sonuçta tiroit bezinin hiperplazisine ve hipertrofinde, vaskülaritenin artmasına ve sonuç olarak tiroit hormon sentezinin artmasına neden olur (Jameson ve Weetman, 2008).

Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın olu-

şumunda genetik, çevresel ve otoimmün nedenler suçlanmaktadır. Hastalığın etiyolojisinde otoimmünitenin rolünü; TSH reseptörünü stimüle eden ve inhibe eden antikörlerin varlığı, antitiroit peroksidaz ve antitiroglobin antikörlerinin yüksek olması desteklerken, bazı HLA genleri taşıyan bireylerde Graves hastalığının sık olmasına karşın diğer bazı HLA gruplarını taşıyan bireylerle az sıklıkta olması ve monozigot ikizlerde daha sık olarak görülmesi genetik faktörlerin de etiolojisinde rol aldığını destekler. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar sonrası hastalığın tetiklenmesi, Graves oftalmopatisi tedavisinde sigaranın bırakılmasının olumlu etkileri, iyot eksikliği olan bölgelerde hastalığın daha sık görülmesi ayrıca çevresel faktörlerinde rol aldığını desteklemektedir (Nayak ve Hodak, 2007; Gündoğdu ve ark., 2008; Uğur, 2011).

Hastalığın kliniğinde tirotoksikoz belirti ve bulguları kişiden kişiye değişmektedir. Genel olarak tirotoksikoz tüm sistemleri etkiler. Hastalarda huzursuzluk, anksiyete, iritabilite, uykusuzluk, ateş, iştah artışı, kilo kaybı gibi semptomlar yanında dermatolojik olarak hastalarda sıcak, nemli, kaygan deri, vitiligo, alopesi, onikolizis, ince kıl yapısı, saç dökülmesi, alt ekstremitelerin ön yüzünde ciltte nodüler ve diffüz kalınlaşma ile karakterize pretibial miksödem görülebilir. Bu belirtiler lokal travmalar sonrası başka bölgelerde de görülebilir. Nöromusküler olarak ince tremor, fasikülasyonun eşlik etmediği proksimal kas güçsüzlükleri, periyodik hipokalemi paraliziler, hiperaktif refleksler izlenir. Kemik sisteminde osteoporoz, osteopeni ve çomak parmak görülür. Kanda hiperkalsemi, alkalin fosfataz yüksekliği, total kolesterol ve trigliserid düşüklüğü, periferik kanda normokrom normositer anemi, rölatif lökopeni ve trombosit düşüklüğü ile birlikte rölatif monositoz, lenfositoz izlenir. Renal sistemde glomerüler filtrasyon hızında artma, poliüri görülebilir. Endokrinolojik olarak tiroit bezinde sert lastik kıvamında büyümeye, adet düzensizliğine, impotansa ve infertiliteye neden olur. Gastrointestinal sistemde transaminazlarda yüksekliğe intrahepatik kolestaza, direkt bilirubinde artışa, diyareye neden olurken gözde ise proptoza ve oftalmopatiye neden olabilir. Tirotoksikoz tablosu nitrik oksiti artırır ve sonucunda düz kaslarda gevşeme ve vasküler rezistansta azalma olur. T3 sarkoplazmik retikulum miyofibrilleri kalsiyum-ATP-azı ve sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını etkiler ve kalp ritminde değişiklik yapar. Kalbin oksijen ihtiyacı artar. Yaşlı hastalarda özellikle hipertansiyon ve benzeri nedenlere bağlı olarak beta bloker kullanımı sonucunda hastalarda taşikardi, güçsüzlük, kilo kaybı, baş dönmesi ve hafıza kaybı gibi bulgular maskelenir ve bu tabloya apatik hipertiroidizm denir. Kardiyovasküler sistemde renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonuna, buna bağlı olarak su ve tuz retansiyonuna, hipertansiyona, nabız basıncında artmaya, beta reseptör sayısında artış ile taşikardiye, ritim problemlerine ve kalp yetmezliğine neden olur (Nayak ve Hodak, 2007).

Kadınlarda adet düzensizliği, oligomenore, amenore olur. Adet düzensizliğinin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Ancak gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) seviyesinde artma ve ona bağlı folikül stimüle eden hormon (FSH), lütenize hormon (LH) düzeyindeki değişiklikler sonucu total östrojen artması (seks hormon bağlayıcı globülin arttığı için) östron, östradiolün klirensi azalması ile açıklanmaktadır (Jameson ve Weetman, 2008). Aynı nedenlerden dolayı erkek hastaların % 10'unda da libido azalması görülür (Jameson ve Weetman, 2008; Ladenson ve Kim, 2007; Uğur, 2011).

Göz bulgularının patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak TSH reseptör antikorları retro orbital bölgelerdeki TSH reseptörlerine bağlanmakta ve T hücrelerini uyarmakta, bu da fibroblastların sitokin tarafından stimüle edilmesine neden olmakta ve fibroblastlar tarafından glikozaminoglikanların üretilmesine ve orada birikmesine yol açmaktadır. Graves oftalmopatisi genel olarak ılımlı iken % 5 hastada ciddi total görme kaybına kadar varan tabloya neden olabilir. Graves oftalmopatisi % 10 hastada tirotoksikoz olmadan da izlenir (ötiroid Graves oftalmopatisi). Dermopati genel olarak alt eksteremitelerin ön yüzünde asimetric, gode bırakmayan, diffüz ya da nodüler kahverengi plaklar şeklinde olabilir. Hastaların % 0,5-4,3'ünde görülür. Genel olarak hyaluronik asit ve kondroidin sülfat birikir. Hastaların % 43'ü lenfatik kompresyon ve glikozaminoglikan birikimine bağlı pretibial miksödem şeklinde, % 18 i nodüler ve % 27'si plak şeklinde olmaktadır. Nadir % 5 oranında da lenfödem şeklinde olmaktadır (Nayak ve Hodak, 2007).

Dermopati gelişen hafif vakalarda tedavi gerekmezken ciddi vakalara topikal steroid % 0,2 fluocinolone acetonide içeren kremler verilebilir. Lenfödem gelişmişse kompresyon bandaj önerilebilir (Nayak ve Hodak, 2007; Gündoğdu ve ark., 2008). Graves hastalarının % 0,1-1'inde tiroit akropatisi görülür. Digital clubbing, el ve ayak yumuşak dokularında şişme ve periostal kemik formasyonu şeklinde dikkat çeker (Nayak ve Hodak, 2007).

#### **Toksik multinodüler guatr**

Genellikle iyot eksikliği olan bölgelerde görülür. TSH reseptör geninde mutasyon patogenezinde suçlanmaktadır. Vakaların sadece % 60'ında mutasyon görülmesi başka mekanizmaların da etyopatogenezinde söz konusu olabileceğini gösterir. Özellikle uzun süreden beri multinodüler guatr öyküsü olanlarda ve 50 yaşından sonra daha sık görülür. Tirotoksikoz belirtileri ile karakterizedir. Tiroit bezinin sürekli düşük doz sitümlasyonla uyarılması ile nodüller oluşur ve önceleri ötiroidi hakim iken bez büyüdükçe nodüllerin hiperaktivite kazanması ile tirotoksikoz kliniği hakim olur. Tiroit ultrasonunda dikkat çeken nodüllerin hepsi veya bir kısmı sintigrafik olarak hiperaktif olarak ortaya çıkar. Asıl tedavisi antitiroit ilaçlarla ötiroid duruma getirildikten sonra <sup>131</sup>I RAI (radyoaktif iyot) tedavisi ve cerrahidir (Kamel, 2006; Nayak ve Hodak, 2007; Gündoğdu ve ark., 2008).

#### **Toksik adenom**

Daha çok yaşlılarda görülen toksik multinodüler guatrın aksine, 3. ve 4. dekatlarda sık görülür. Patogenezinde TSH reseptör gen mutasyonu rol oynar. Nodül küçük bir odak olarak başlar giderek büyür. İlk olarak TSH baskılanır ardından T3 ve T4' te yükselme olur. Bazen baskılı TSH eşliğinde T4 normal kalırken sadece T3 yüksekliği ile dikkat çeker (T3 toksikozu). Adenom büyüdükçe klinik daha belirgin olur. Ultrasonda saptanan nodülün sintigrafik görüntülemesinde hiperaktif nodül ve tiroit bezinin geri kalan kısmı süprese olarak dikkat çeker. Tedavisi toksik multinodüler guatr gibidir, ancak vakaların çoğunda RAI tedavisi daha uygun yaklaşım olur (Hatemi, 2007).

#### **Tiroititler**

Tiroit bezinin inflamasyonu sonucu tiroit foliküllerinin yıkımı ve kana fazlaca tiroit hormon salınımı ile karakterize

geçici bir tirotoksikoz nedenidir.

#### **Subakut tiroitit**

De Quervain ve granulatöz dev hücreli tiroitit olarak ta bilinir. Tirotoksikozların yaklaşık % 0,5'ini oluşturur (Jameson ve Weetman, 2008). Yaz-sonbahar döneminde daha fazla görülmesi ve sıklıkla bir üst solunum yolunu takip etmesi viral etyolojiyi destekler. Adenovirüs, influenza ve kızamık virüsü etiyolojide suçlanmaktadır. Patolojisinde mononükleer iltihabi hücreler ve multi nükleer dev hücreler izlenir. Klinik olarak kulağa ve çeneye yayılan boğaz ağrısı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü yanında çarpıntı, emosyonel irritabilite gibi tirotoksikoz semptomları ile birlikte fizik muayenede boyunda ağrı ve hassasiyet vardır. Hastalık klasik olarak hipertiroidik faz, ötiroidik faz, hipotiroidik faz ve tekrar ötiroidik faz şeklinde seyredir. Kalıcı hipotiroidizm nadirdir. Lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında belirgin artış ve RAIU'te azalma özgün laboratuvar bulgularıdır (Jameson ve Weetman, 2008; Özata, 2006; Mandel ve ark., 2011).

#### **Postpartum tiroitit**

Doğumdan 3-6 ay sonra geçici tirotoksikoz olarak dikkat çeker (Özata, 2006). Hastalık, düşük sonrasında da görülebilir ve sonraki gebeliklerde de % 70 oranında tekrarlar. Hastalığın subakut tiroititte olduğu gibi hipertiroit, ötiroid, hipotiroit ve ardından ötiroid olmak üzere dört evresi vardır.

#### **İlaçların neden olduğu tirotoksikoz**

Nadir olarak alfa interferon, İL-2 ve amiodaron ile tedavi gören hastalarda da tirotoksikoz görülebilir. Amiodaron 200 mg'ında 75 mg iyot içeren moleküldür. Aritmi tedavisinde kullanılır. İyot eksikliği olan bölgelerde amiodarona bağlı tirotoksikoz daha sık olur. İki alt grubu vardır. Tip 1'deki tirotoksikoz iyodun neden olduğu fazla hormon sentezine, Tip 2'deki ise amiodaronun tiroit follikülünde yaptığı yıkıma bağlıdır. Tiplerin ayrımının yapılması önemlidir. Tip 2'de steroid ve non steroid anti inflamatuvar (NSAİİ) kullanılırken tip1'de antitiroit ilaçlar kullanılır. Tip 1'de genellikle alta yatan, daha önce dikkat çekmeyen toksik multinodüler guatr veya Graves hastalığı gibi bir tiroit patolojisi yer alır (Ünal ve Gürlek, 2005; Ladenson ve Kim, 2008; Nayak ve Hodak, 2011).

#### **TSH sekrete eden hipofiz adenomları**

Bu grup tüm tirotoksikoz sebeplerinin % 1'ini teşkil eder. Hipofiz bezinde TSH salgılayan bir adenom vardır. Laboratuvarında serum T3 ve T4 düzeyi yüksekliği ile beraber TSH'nın normal ya da yüksek olması gözlenir. Tiroit hormon rezistansından ayrımı önemlidir. Öncelikli tedavisi cerrahidir. (Mandel ve ark., 2011).

#### **Struma ovarii**

Sıklığı % 0,3-1 arasında değişir. Overdeki kistik teratomun tiroit dokusuna farklılaşması ile meydana gelir. Hastalarda karında kitle ve tirotoksikoz kliniği vardır. Sintigrafide iyot uptake boyunda değil pelvik bölgede artmış olarak izlenir. Tedavisi öncelikli olarak cerrahidir (Mandel ve ark., 2011).

#### **Diğer nadir sebepler**

Eqzojen tiroit hormon preparatı alınımına bağlı da tirotok-

sikoz olabilir. Serum tiroglobulin ve radyoaktif iyot uptake düşüktür. Tedavide kolestramin verilebilir. Tirotoksikoz nadir olarak metastatik foliküler tiroit kanserlerinde görülür (Nayak ve Hodak, 2007).

### Tiroit fırtınası

Tirotoksikozun en korkulan klinik şekli tiroit fırtınasıdır. Mortalite % 20 oranındadır. Genel olarak yetersiz tedavi edilen Graves hastalığı, cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisi sonrası veya sepsis ve benzeri hastalıkların tetiklenmesi sonrasında olur. Birleşik dönemde olursa mortalite % 10-75 arasında değişir. Hastalarda ateş, taşikardi, takipne, kalp yetmezliği, iskemik kardiyak semptomlar, hepatik yetmezlik santral sinir sistemine ait psikoz, koma ve bulantı, kusma, karın ağrısı yanında tirotoksikozun diğer bulguları en ağır şekilde eşlik eder. Hastaların yoğun bakım şartlarında takibi gerekir. Tanısı genellikle Burch-Wartofsky skalası ile konur (Tablo 2) (Gündoğdu ve ark., 2008; Pearce ve ark., 2011).

Bu skalaya göre 45 üstü puan tiroit fırtınası, 24-44 arası yaklaşan (impending storm) ve 25 altı olası tiroit fırtınası olarak ifade edilir (Jameson ve Weetman, 2008; Bahn ve ark., 2011; Uğur, 2011).

### 3. Laboratuvar

Tirotoksikozda TSH baskılı, T3 ve T4'de yükseklik beklenir. Tirotoksikoz etiyojisine ve kliniğine göre TSH ve tiroit hormon seviyesi değişir (Şek. 1) (Ladenson ve Kim, 2007). Graves hastalarında TSH reseptör stimulan, antitiroglobulin ve antiperoksidaz antikorlarında pozitiflik, hipertiroidin bir sonucu olarak hiperkalsemi, hiperglisemi, alkalin fosfataz, transaminaz ve tiroit bağlayıcı globülin düzeylerinde yükseklik, total kolesterol, trigliserid düzeylerinde düşüklük görülür. Kan sayımında normokrom normositer anemi, lökositoz, relatif monositoz, lenfositoz ve trombositopeni izlenir (Mandel ve ark., 2011; Uğur, 2011)

Bunun yanında tiroititli hastalarda lökositoz, sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği izlenir. T3/T4>20 olması Graves ve toksik multinodüler guatrda gözlenirken,

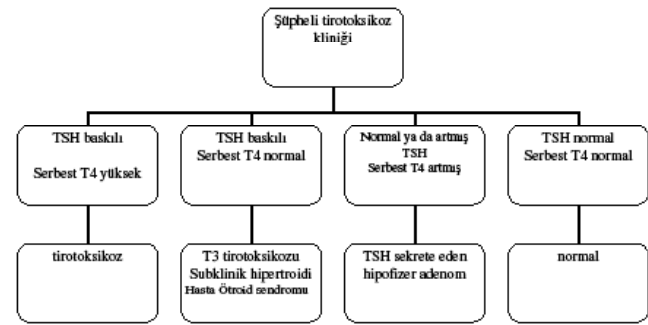
T3/T4<20 olması ise tiroititlerde gözlenir (Gündoğdu ve ark., 2008; Pearce ve ark., 2011).

### Tiroit görüntüleme tetkikleri

Tiroit sintigrafisi, hipertiroidi ile hipertiroidi olmayan diğer tirotoksikozların birbirinden ayrılmasında yardımcı olur. Bunun yanında hipertiroidilerin de birbirlerinden ayırt edilmesine yardımcı olur. Graveste diffüz bir dağılım izlenirken, toksik multinodüler guatrda çok sayıda nodül, toksik adenomda genelde tek nodül ve nodüllerin veya nodülün geri kalan tiroit alanları süprese olarak izlenir. Sintigrafide nodül izleniyorsa çapı genelde 15 mm üzerindedir (Gündoğdu ve ark., 2008; Kahaly ve ark., 2011). Ultrasonografide (USG), toksik multi nodüler guatrda miks izoekojen görünüm, Graveste kanlanma artışı (doppler USG'de), Hashimoto tiroiditi, sessiz tiroitit ve Graves hastalığında heterojenite ve ekonun azalması şeklinde görünüm izlenir (Kahaly ve ark., 2011).

### 4. Tedavi

Tirotoksikoz tedavisini genel olarak antitiroit ilaçlar, radyoaktif iyot, cerrahi ve destekleyici tedaviler olmak üzere 4 grupta toplamak mümkündür. Antitiroit tedavide tiyonamidler (metimazol ve propiltiyourasil) kullanılır.



Şek. 1. Serum TSH düzeylerine göre tirotoksikoz nedenleri

Radyoaktif iyot tedavisi Amerika'da en çok tercih edilen tedavi iken antitiroit tedavi ve cerrahi tedavi Avrupa ve Japonya'da daha çok tercih edilmektedir. Japonya'da ve Kore'de radyoaktif iyot tedavisinin az kullanılmasının sebebi; 1945 atom bombası, 11 Mart 2011 Fukushima Dai-ichi depremi ve sonrasında olan radyasyon sızıntısı şüphesi sonucu kanser korkusu, hastaların tercihi ve beslenme alışkanlıklarının batılı toplumlara göre değişik olması (örneğin iyot yönü ile daha zengin beslenmeleri gibi faktörler) etkili olmaktadır (Yamashita ve ark., 2011). Hastaların tedavisinde önce klinik durumlarının ciddiyeti değerlendirilmelidir. Hastaların kardiyovasküler, nöromusküler komplikasyonları değerlendirilmeli ona göre bireysel tedavi seçilmelidir. Tedavi seçiminde maliyet, etkinlik, ulaşılabilirlik, sosyal şartlar ve hastanın tercihi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Beta bloker tedavisinin semptomatik olan, yaşlı, kalp hızı doksanın üstünde olan kardiyovasküler hastalığı olan, astım-kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara başlanması önerilmektedir. Eğer kontrendikasyon varsa verapamil veya diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri tedavide kullanılabilir (Nayak ve Hodak, 2007; Bahn ve ark., 2011).

Kolestramin, barsakta tiroit hormonlarının enterohepatik sirkülasyonunu önleyerek antitiroit ilaçlara yardımcı olur.

Tablo 2. Burch-Wartofsky skalası

Sıcaklık (°C)	Puan	Kalp atım sayısı	Puan
37,2-37,7	5	100-109	5
37,8-38,3	10	110-119	10
38,4-38,8	15	120-129	15
38,9-39	20	130-139	20
39,5-39,9	25	≥140	25
≥40	30	Gastrointestinal sistem ve hepatik belirtiler	
Atriyal fibrilasyon yok	0	Yok	0
Atriyal fibrilasyon var	10	Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal	10
Kalp yetmezliği yok	0	Sarıklık	20
Hafif kalp yetmezliği	5	Santral sinir sistemi belirtileri	
Orta derece kalp yetmezliği	10	Yok	0
Ciddi derece kalp yetmezliği	20	Hafif	10
Altta yatan faktör yok	0	Deliryum, psikoz, letarji	20
Altta yatan faktör var	10	Koma, nöbet	30



Lityum, iyodotirozinlerin bağlanmasını etkileyerek etki eder. 300 mg/gün 8 saatte bir kullanılır. Özellikle antitiroit ilaçlara bağlı yan etkiler olduğunda ya da onlara kombine olarak kullanılır. Potasyum iyodür ve lugol solüsyonu operasyona hazırlık için vasküleriteyi azaltmak ve postoperatif remisyonu hızlandırmak için kullanılabilir. Potasyum perklorat, amiodorana bağlı tiroititte kullanılabilir, ancak renal ve hematolojik yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır (Gündoğdu ve ark., 2008; Uğur, 2011).

Antitiroit tedavi olarak ilk tercih edilen metimazol ve propiltiourasil'dir. Antitiroit ilaçlar genel olarak iyodun organikasyonunu ve iyodotirozinlerin bağlanmasını inhibe ederler ve sonuçta tiroit hormon sentezini azaltırlar. Ayrıca propiltiourasil T4' ün T3'e dönüşümünü azaltır. Antitiroit ilaçlar İL-2 sentezini, HLA clas II ekspresyonunu azaltıcı özelliği ile de immün süpresif etki gösterir (Nayak ve Hodak, 2007; Gündoğdu ve ark., 2008; Hegedüs, 2009; Bahn ve ark., 2011). Her iki antitiroit ilacı da tirotoksikozda remisyona için hastayı radyoaktif iyot tedavisine ve cerrahi tedaviye hazırlamak için kullanılır. Propiltiourasilin yarı ömrü (1-2 saat) metimazole (6-8 saat) göre daha kısadır. Bu nedenle 6-8 saat aralıklarla günde 3 kez verilirken metimazolün yarı ömrü daha uzun olduğu için 12 saat ara ile günde iki kez verilir. Genelde propiltiourasil 300 mg/ gün, metimazol 15-20 mg/gün başlanır. Altı hafta aralarla kontrol edilir. Eğer TSH normale gelirse önce dört, sonra on-on iki hafta aralarla takip edilir. Ardından doz tedrici olarak azaltılır (Gündoğdu ve ark., 2008; Hegedüs, 2009; Bahn ve ark., 2011; Uğur, 2011). Metimazol tiroit peroksidazı irreversibl inhibe eder. Dolayısı ile propiltiourasil'den daha etkilidir ve hastaların da tedaviye daha iyi uyumu vardır. Bu ilaçların üç ciddi yan etkisi vardır; hepatotoksisite, agranülositoz ve vaskülitir. Metimazolun hepatotoksite riski propiltiourasil'den daha azdır ancak kolestatik yan etkiler daha sık görülür. Her iki ilaç plasentayı geçer. Ancak gebelerde metimazolün aplasia cutis, koanal ve özofajial atrezi gibi muhtemel yan etkileri nedeni ile özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılması önerilmez. Propiltiourasil tercih edilir (Nayak ve Hodak, 2007).

Antitiroit ilaçların; % 1-5 oranında, ürtiker gibi cilt reaksiyonları, tat bozukluğu, kaşıntı ve artralji gibi yan etkileri bildirilmiştir. Cilt lezyonları için antihistaminik ilaçlar verilebilir. Agranülositoz, metimazolun yüksek dozlarında olurken propiltiourasilin dozu ile bağlantılı değildir. Genel olarak çoğu hastada 2-3 hafta içinde normal düzeye gelir. Yapılan çalışmalarda hastalara granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) verilen grupta verilmeyen grup arasında düzelme zamanı açısından fark izlenmemiştir. Propiltiourasil ve metimazol arasında çapraz reaksiyon olduğu için agranülositoz geliştiğinde tedaviyi birbiri ile değiştirmek önerilmemektedir. Genelde tedavinin ilk üç haftasında meydana gelir. Sıklığı % 0,2-0,5'tir. Nadiren fatal seyreder ve az görüldüğü için takipte rutin kan sayımı takibi önerilmez. Klinik şüphe olduğunda kan sayımı yapılması önerilmektedir. Ateş, boğaz ağrısı olan antitiroit ilaç kullanan tirotoksikozu hastalarda akla gelmelidir. En sık enfeksiyöz etken olarak pseudomonas bildirilmiştir (Nayak ve Hodak, 2007; Hegedüs, 2009; Bahn ve ark., 2011). Ayrıca propiltiourasile bağlı antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif vaskülit, akut renal yetmezlik ve hemoptizi olabilir.

Radyoaktif iyot tedavisi, Amerika'da, toksik adenom ve Graveste en yaygın kullanılan tedavidir. Antitiroit ilaç kulla-

namayan, yan etki gelişen, eşlik eden hastalıklar veya ileri yaş gibi faktörler nedeniyle cerrahi olamayan hastalarda ön planda tedavide düşünülür. Tedavinin sialadenit, gastrit ve radyasyon tiroditine bağlı boyunda ağrı gibi yan etkileri olabilir. Lenfoma, ince barsak kanseri ve tiroit kanseri gibi malignitelere artışa yol açabileceğine ilişkin şüphelere rağmen kanıtlanmış bir konu değildir. Gebe ve emziren kadınlarda kullanılması kontrendikedir (Nayak ve Hodak, 2007). Cerrahi tedavi uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Avrupa'da ve Japonya'da toksik multinodüler guatr ve Graveste antitiroit tedaviden sonra yaygın kullanılan tedavidir. Genel olarak malignite şüphesi olan, gebe, ilaç kullanmayan veya tedavi sonrası erken gebelik planlayan, bası, disfaji gibi lokal kompresyon bulguları olan hastalarda öncelikli olarak tercih edilir (Hegedüs, 2009; Bahn ve ark., 2011; Kahayl ve ark., 2011). Tirotoksikozlu hastalarda radyoaktif iyot tedavisi için kontrendikasyonu olan, bası, 80 gr dan büyük veya retrosternal-substrenal uzanan guatr olan hastalarda cerrahi tedavi ön planda iken ileri yaş, önemli komorbid hastalığı olan, küçük guatr olan, deneyimli cerraha ulaşılamadığı durumlarda radyoaktif iyot tedavisinin kontrendike olmadığı durumlarda (gebelik, laktasyon, eşlik eden tiroit malignitesi, erken dönemde gebelik planlayan, tedavi sonrası güvenlik önlemlerine uyabilecek) hastada öncelikli olarak radyoaktif iyot tedavisi ön plandadır (Bahn ve ark., 2011).

Graves hastalarının tedavisinde antitiroit tedavi, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tedavinin üçü de yapılabilir. Kardiyak hastalık, renal yetmezlik, zayıf kontrollü diyabet, enfeksiyon gibi komorbid durumu olan hastalarda öncelikli olarak antitiroit ilaçlar ve beta bloker tedavisinin verilmesi önerilmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi verilecekse doğurganlık çağındaki kadınlarda 48 saat öncesinde gebelik testi yapılması önerilmektedir ve konsepsiyon kadınlarda ötiroidizm sağlanana kadar 4-6 ay, erkeklerde ise sperm üretim turnoveri gerçekleşene kadar 3-4 ay ertelenmelidir. Gebe kadınlar yanında emziren kadınlarda da emzirme kesildikten 6 hafta sonraya kadar radyoaktif iyot tedavisi verilmez (Bahn ve ark., 2011). Tek doz radyoaktif iyot tedavisi önerilir ancak radyoaktif iyot tedavisi sonrası hastalık 6 ay sonra tekrarlar ya da 3 ay sonra minimal yanıt varsa tekrarı önerilir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası erken inflamasyona cevap olarak foliküler tiroit hücrelerinde yıkım, nekroz, ardından kronik inflamasyon, fibrosiz olur. Bez boyutlarında küçülme, hormon salgılanmada azalma olur ve sonunda tüm hastalar dördüncü haftadan itibaren genel olarak ikinci ve altıncı aylar arasında hipotiroidik hale gelir. Bu nedenle hastalara radyoaktif iyot tedavisi sonrası genellikle L- tiroksin tedavisi gerekir (Hegedüs, 2009; Bahn ve ark., 2011). Yüksek doz antitiroit ilaç tedavisine L-tiroksin tedavisi eklenerek "block and replace" tedavisi uygulanabilir ancak yapılan çalışmalarda antitiroit ilaçlara bağlı ciddi yan etkiler nedeni ile önerilmemektedir (Bahn ve ark., 2011; Pearce ve ark., 2011; Uğur, 2011). Antitiroit tedavi alan hastalarda tiroit fonksiyon testi takibi 4-8 hafta ara ile yapılmalıdır. Hasta ötiroid hale geldikten sonra 2-3 ayda bir takibe çağrılabilir. Toksik adenom ve toksik multinodüler guatrın aksine, Graves hastalığının antitiroit ilaçlara % 30-40 remisyona şansı vardır. Graves hastalığının tedavisinde antitiroit ilaçlar seçildi ise tedavi 12-18. ayda TSH normalleşti ise kesilmelidir. Eğer Graves hastası antitiroit tedavisinden sonra tekrarlıyorsa cerrahi ya da radyoaktif iyot tedavisi verilmelidir. 80 gr dan büyük guatrı olan, erkek, sigara içen,

yüksek antikor düzeyine sahip ve dopplerde kan akımı artmış hastalarda tekrarlama oranı yüksektir. Cerrahiye verilecek hastalara öncelikli olarak antitiroit tedavi ile ötiroid hale getirilmelidir. Acil cerrahi gerekiyorsa potasyum iyodür ve beta bloker verilebilir. Total cerrahi sonrası nüks % 5 iken subtotal sonrası % 8 nüks gözlenmektedir (Bahn ve ark., 2011; Pearce ve ark., 2011). Graves oftalmopatisinin tedavi kararında oftalmopatinin aktif olup olmadığı önem kazanır. Buna göre hastanın görme kaybı, korneal tutulum, ekstraokuler kas tutulumu, yumuşak doku tutulumu gibi bulguları değerlendirilir (Özata, 2006). Oftalmopatinin tedavisinde intravenöz veya oral glukokortikosteroidler verilir. Çalışmalarda oftalmopati için intravenöz steroid daha etkili bulunmuş ancak bu hastalarda hepatotoksitede de artış izlenmiştir. Graves oftalmopatisi olan hastalara tek başına radyoaktif iyot tedavisi sonrası oftalmopatide daha da progresyon izlenmiş steroidle birlikte verildiğinde progresyon izlenmemiş. Bu nedenle aktif ve ciddi Graves oftalmopatisi olan hastalara radyoaktif iyot tedavisinden kaçınılması eğer verilecekse beraberinde steroid tedavisi de verilmesi önerilmektedir. Ayrıca sigara kullanmayanlarda tedavide oftalmopatide daha başarılı olunmuş. Bu nedenle hastalara sigaranın bırakılması önerilmektedir (Nayak ve ark., 2007; Bahn ve ark., 2011; Pearce ve ark., 2011; Uğur, 2011). Dirençli vakalarda CD20 yüzey antijeni taşıyan prekürsör B hücreleri üzerinden etkili ritüximab ile ilgili çalışmalar vardır. Ritüximab ile antikor üreten B lenfositlerinin azaltılması, B lenfosit aracılı T helper hücrelerinin uyarılmasının azaltılması ve B lenfositlerden sitokin üretiminin baskılanması amaçlanmaktadır (Hegedüs, 2009). Toksik multinodüler guatr ve toksik adenomda yaşlı ve komorbid durum varsa önce beta bloker tedavi ve antitiroit tedavi verilmelidir. Hastalar ötiroid olduklarında duruma göre RAI tedavisi veya cerrahi tedavi ile kalıcı tedavi sağlanır (Kamel, 2006). Ağrılı tiroitlerde klinik varsa beta bloker ve non steroid anti inflamatuvar (NSAİİ) verilir eğer ağrı kontrol altına alınamazsa 40 mg/gün prednizon verilir, 1-2 hafta içinde kesilir (Kamel, 2006). Ağrısız tiroitde ise tirotoksikoz semptomlarını kontrol etmeye

yönelik beta blokerler verilir. Tiroititlerin hipotiroidi safhalarında ise L-tiroksin tedavisi başlanır. Amiodorana bağlı tirotoksikozda ise, tip1 de beta bloker ve antitiroit tedavisi birlikte verilebilir. Ciddi hastalarda tedaviye potasyum perklorat eklenebilir. Potasyum perklorat alan hastalarda aplastik anemi ve nefritik hastalık tablosu açısından dikkatli olunmalıdır. Tip 2'de ise steroid tedavisi verilebilir (Ünal ve Gürlek, 2005). Tirotoksikoz krizinde ise hasta yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir. Soğuk uygulama yapılmalıdır. Antipiretik olarak aspirin verilirse tiroit bağlayıcı globiline bağlanıp serbest tiroit hormon seviyesinde yükselmeye neden olduğu için kontrendikedir. Hastalara öncelikle beta bloker tedavisi verilmelidir. Propanolol 1-2 mg/iv veya 40-80 mg/gün oral başlanır ve 120-160 mg'a kadar doz artırılabilir. Kontrendikasyon varsa kalsiyum kanal blokeri (Verapamil 5-10mg/iv) veya selektif beta blokerler verilebilir. Hedef kalp atım sayısı 90/dakika'dır. Propiltiourasil 200 mg 6-8 saatte bir günde 4 kez, maksimum 1200 mg olacak şekilde veya bilinen bir kontrendikasyon varsa metimazol 60 mg/gün, maksimum 120 mg şeklinde tedaviye başlanır, deksametazon 4x2 mg iv veya eşdeğer dozda hidrokortizon verilmelidir. Gerekirse plazmaferez yapılabilir. Plazmaferez ile tiroit hormon seviyelerinde yaklaşık % 40-80 civarında düşüş sağlanabilir. Bunun yanında hastalara potasyum iyodür veya sodyum iyodit veya sodyum ipodat başlanabilir. Örneğin antitiroit tedaviden 1 saat sonra satüre potasyum iyodür (lugol solüsyonu) 4x5 damla başlanır. Sedasyon amacı ile barbitüratlar verilebilir (Jameson ve ark., 2005; Bahn ve ark., 2011; Uğur, 2011).

Sonuç olarak, tirotoksikoz sık karşılaşılan ve nedeni farklı olabilen bir klinik sendromdur. Tirotoksikozla karşılaşıldığında ilk cevaplanması gereken durum tirotoksikoz nedeninin hipertiroidi mi, hipertiroidi dışı mı kaynaklı olduğudur. Hipertiroidin en sık sebeplerini Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr oluşturur. Hipertiroidi dışı tirotoksikozun en sık sebeplerini de tirotoksikozis factitia ve subakut tiroititler oluşturur. Doğru müdahale ve tedavi için bu iki klinik antitenin ayrımı önemlidir.

## KAYNAKLAR

- Bahn, R.S., Burch, H.B, Cooper, D.S., Garber, J.R., Greenlee, M.C., Klein, I., Laurberg, P., McDougall, R., Montori, V.M., Rivkees, S. A., Ross, D. S., Sosa, J.A., Stan, M.N., 2011. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American thyroid association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 21, 593-646.
- Gündoğdu, A.S., Kabalak, T., Kamel, N., Erdoğan, G., 2008. Tiroid hastalıkları. İç Hastalıkları, 1. Baskı, Ç. Erol, ed. MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, pp. 3708- 3776.
- Hatemi, H.H., 2007. Hipertiroidizm tirotoksikoz. Cerrahpaşa İç Hastalıkları, 1. Baskı, H. Yazıcı, V. Hamuryudan, A. Sonsuz, eds. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, pp. 1068-1070.
- Hegedüs, L., 2009. Treatment of Grave's hyperthyroidism: Evidence-based and emerging modalities. *Endocrin. Metab. Clin.* 38, 355- 371.
- Jameson, J.L., Weetman A.P., 2008. Disorder of thyroid gland. In Harrison's principles of internal medicine, 16th Ed, D.L. Kasper, E. Braunwald, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, eds. McGraw-Hill, New York, pp. 2104-2127.
- Kahaly, G.J., Bartalena, L., Hegedüs, L., 2011. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologist guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: A European perspective. *Thyroid*. 21, 585-591.
- Kamel, N., 2006. Tirotoksikoz. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*, 1. Baskı, M. Özata, A. Yöner, eds. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, pp. 123-139.
- Ladenson, P., Kim, M., 2007. *Thyroid*. In Cecil Medicine, 23rd Ed, L. Goldman, D. Ausiello, eds. Saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 698,1713.
- Medeiros-Neto, G., Romaldini, J.H., Abalovich, M., 2011. Highlights of guidelines on the management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 21,581-584.
- Mandel, S. J., Lersen, P. R., Davies, T.F., 2011. Thyrotoxicosis. In Williams Textbook of Endocrinology, 12th. Ed. S. Melmed, K.S., Polonsky, P.R., Larsen, H.N., Kronenberg, eds. Saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 362-404.
- Nayak, B., Hodak, S.P., 2007. Hipertiroidizm. *Endocrinol. Metab. Clin. North.* 36, 617-656.
- Özata, M., 2006. Tiroititler. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*, 1. Baskı, M. Özata, A. Yöner, eds. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, pp. 151-165.
- Pearce, E.N., Hennessey, J.V., McDermott, M.T., 2011. New American thyroid association and American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for thyrotoxicosis and other forms of hyperthyroidism: Significant Progress For The Clinician and A Guide To Future Research. *Thyroid*. 21, 573-576.
- Uğur, B., 2011. Endokrinolojide tiroid bezi. *Endokrinolojide Temel ve Klinik bilgiler*, 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, pp. 39-99.
- Ünal, N., Gürlek, A., 2005. Amiodaron ve tiroid. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 36, 152-156.
- Yamashita, S., Amino, N., Shong, Y.K., 2011. The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis Guidelines: Viewpoints from Japan and Korea. *Thyroid*. 21, 577-580.