



## Tiroiditler

### Thyroiditis

Gülçin Cengiz Ecemiş<sup>a</sup>, Ramis Çolak<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, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

#### MAKALE BİLGİLERİ

##### Makale geçmişi

Geliş tarihi : 07 / 06 / 2012

Kabul tarihi : 03 / 12 / 2012

##### \* Yazışma Adresi:

Ramis Çolak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi,

Tıp Fakültesi,

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Bilim Dalı, Samsun

e posta: ramiscalak@gmail.com

##### Anahtar Kelimeler:

Tiroiditler

Kronik lenfositik tiroidit

Subakut lenfositik tiroidit

Akut tiroidit

Subakut granülatöz tiroidit

Riedel tiroiditi

##### Keywords:

Thyroiditis

Chronic lymphocytic thyroiditis

Subacute lymphocytic thyroiditis

Acute thyroiditis

Subacute granulomatous thyroiditis

Riedel's thyroiditis

#### ÖZET

Tiroit bezinin inflamasyonu sonucu oluşan tiroiditler enfeksiyon, radyasyon ve travma ile olduğunda ağrılı ve hassas, otoimmün olaylara, ilaçlara ve idopatik fibrotik sürece bağlı olduğunda ağrısız olurlar. En yaygın formları; Hashimoto hastalığı, subakut granülatöz tiroidit, postpartum tiroidit, subakut lenfositik tiroidit ve ilaca bağlı (amiyodaron, interferon alfa, interlökin-2, lityum) tiroiditlerdir. Hastalar ötiroid, hipertiroit veya hipotiroit olabilirler. Tanı ağrı ve hassasiyeti içeren klinik bulgular ve otoantikörler ile konur. Tedavi esas olarak tiroit ağrı ve hassasiyetindeki semptomatik iyileşmenin ve ötiroidizmin sağlanmasıdır. Bu yazıda çeşitli tiroidit tiplerinin tanı ve tedavisini gözden geçirdik. *J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S321-S327*

#### ABSTRACT

Thyroiditis is an inflammation of the thyroid gland that may be painful and tender when caused by infection, radiation, or trauma, or painless when caused by autoimmune conditions, medications, or an idiopathic fibrotic process. The most common forms are Hashimoto's disease, subacute granulomatous thyroiditis, postpartum thyroiditis, subacute lymphocytic thyroiditis, and drug-induced thyroiditis (caused by amiodarone, interferon-alfa, interleukin-2, or lithium). Patients may have euthyroidism, hyperthyroidism, or hypothyroidism. Diagnosis is by clinical findings, including the presence or absence of pain, tenderness, and autoantibodies. Treatment primarily is directed at symptomatic relief of thyroid pain and tenderness and restoration of euthyroidism. In this article we review the diagnosis and treatment of the different types of thyroiditis. *J. Exp. Clin. Med., 2012; 29: S321-S327*

#### Giriş

Tiroiditler tiroit bezinin farklı etiyolojik nedenlerle oluşan ve farklı klinik tablolarla kendini gösteren heterojen inflamatuvar hastalıklardır. Tiroiditlerin hemen hemen hepsinde tiroit follikülünün normal yapısı bozulur, her bir tiroidit tipinin kendine özgü histolojik özelliği vardır (Özata, 2005). Sınıflama temel olarak klinik prezentasyon, semptomların başlama hızı, aile hikayesi, boyun ağrısı ve prodromal semptomların bulunmasına göre yapılmaktadır (Bindra ve Braunstein, 2006). Ağrı ve hassasiyet varlığına göre yapılan sınıflandırma Tablo 1'de (Bindra ve Braunstein, 2006), başlangıç hızına göre sınıflandırma Tablo 2'de (Özata, 2005) özetlenmiştir.

#### Akut enfeksiyöz tiroidit (süpüratif tiroidit)

Tiroit genel olarak kapsül yapısı, iyod içeriğinin fazla olması, iyi kanlanması ve lenf direnaji nedeniyle enfeksiyonlara dirençli olmasına rağmen konjenital priform sinüs anormallikleri, altta yatan otoimmün hastalık gibi nedenlerle tiroit bezinde enfeksiyöz hastalık gelişebilir (Schlumberger ve ark., 2008). Akut enfeksiyöz tiroidit, viral etyoloji dışında kalan bir enfeksiyon ajanı tarafından oluşturulan tiroiditleri içerir. Bakteri, mikoplazma, mantarlar, protozoa gibi ajanlar başlıca patojenik organizmalardır (Güllü, 2011).

Çocuklar ve gençlerde en sık nedeni, orofarinks ile tiroidi bağlayan ve dördüncü brakiyal kesenin bir kalıntısı

**Tablo 1.** Tiroiditlerin ağırlığına göre sınıflandırılması

Tipi	Etiyoloji	Başlangıç	Tiroit Fonksiyonları	Radyoaktif İyod Uptake'i (RAIU)	Anti-TPO Antikoru	Prevelans* veya insidans**
<b>AĞRI (+)</b>						
Subakut Granülo-matöz Tiroidit	Enfeksiyöz (Viral)	Subakut	Hiper, hipo, ikisi birlikte, sonra normal	< % 5	Düşük titrede veya yok	4-5/100000**
Süpüratif Tiroidit	Enfeksiyöz (Non-Viral)	Akut	Normal	Normal	Yok	Çok nadir**
Radyasyon veya Travma	Tiroit parankiminin yıkımı	Akut	Hiper/hipo/ normal	< % 5	Yok	Graves Hast. için I <sup>131</sup> alanların % 1'i*
<b>AĞRI (-)</b>						
Hashimoto Hastalığı	Otoimmün	Kronik	Normal/hipo	Normal/düşük	Yüksek titrede, Sürekli	% 5-10*
Postpartum Tiroidit	Otoimmün	Subakut	Hiper,hipo, ikisi birlikte,sonra normal	< % 5	Yüksek titrede, Sürekli	Postpartum % 5-7*
Subakut Lenfositik	Otoimmün	Subakut	Hiper,Hipo, ikisi birlikte,sonra normal	< % 5	Mevcut, sürekli	10-15 /100.000**
<b>İlaçlara Bağlı Tiroiditler</b>						
-Amiodaron	İnflamasyon	Akut/ Subakut	Hiper/hipo	Düşük	Yok	% 10*
-İnterferon-alfa (IFN-α)	İnflamasyon	Akut/ Subakut	Hiper/hipo	Düşük	% 5-10 Pozitif	% 10-15*
-İnterlökin-2 (IL-2)	İnflamasyon	Akut/ Subakut	Hiper/hipo	Düşük	< % 10 Pozitif	Bilinmiyor**
-Lityum	Otoimmün	Akut/ Subakut	Hiper, Sonra Normal/Düşük	Düşük	% 33 Pozitif	13/100,000**
Riedel Tiroiditi	Fibrozis	Kronik	Normal/Düşük	Normal/Düşük	Mevcut	Bilinmiyor**

**Tablo 2.** Tiroiditlerin başlangıç hızına göre sınıflandırılması

1-Akut Tiroiditler
2-Subakut Tiroiditler
a-Subakut Granülo-matöz Tiroidit (de Quervain Tiroiditi)
b-Subakut Lenfositik Tiroidit (Postpartum Tiroidit)
c-Amiodaron ile Oluşan Tiroidit
3- Kronik Tiroiditler
a- Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit, Otoimmün Tiroidit)
b- Riedel Tiroiditi

olan priform sinüsün varlığıdır. Böyle sinüsler genellikle sol yerleşimlidir. Uzun süren guatr ve tiroit malignitelerinde dejenerasyon olması yaşlılardaki risk faktörleridir (Jameson ve Weetman, 2004). Akut tiroiditli hastaların % 61'inde hastalık önceden mevcut bir tiroit patolojisi zemininde gelişmektedir (Uysal, 2005). Hastalık oldukça nadirdir. Hastalardaki en önemli semptom tiroidin tek lobunda veya tüm bezde lokal ağrı ve hassasiyettir. Ağrı sıklıkla boğaz ve kulağa yayılabilir. Tiroit üzerindeki cilt sıcak ve kızarıktır (Uysal, 2005). Tiroit ağrısının ayırıcı tanısında subakut tiroidit, kist içine kanama, lenfoma dahil maligniteler ve amiodarona bağlı tiroidit ve amiloidoz yer alır. Genelde bakteriyel enfeksiyonlar lokalize olma, subakut tiroidit ise yaygın olma eğilimindedir (Güllü, 2011). Sedimantasyon ve beyaz küre sayısı sıklıkla artmıştır ancak tiroit fonksiyon testleri sıklıkla normaldir (Schlumberger ve ark., 2008). Sintigrafide tiroidin enfekte olan bölgesi soğuk bir alan şeklinde görülür, diğer bölgeler ise normal tutulum gösterir. Ultrasonografide oluşan abseler görülebilir (Uysal, 2005).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi; kesin tanı, etkenin saptanması ve uygun antibiyotik seçimi için gereklidir. Aspirasyon aynı zamanda apse direnajını dolayısıyla iyileşmenin hızlanmasını da sağlayabilir. Bazı apseler için cerrahi direnaj gerekebilir. Fistül varsa cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Tedavide kültür sonuçlarına göre uygun antibiyotik verilir. Prognoz genel olarak iyidir ve tiroit fonksiyonları korunur ancak destrüksiyon fazla ise kalıcı hipotiroidi oluşabilir (Jameson ve Weetman, 2004; Schlumberger ve ark., 2008).

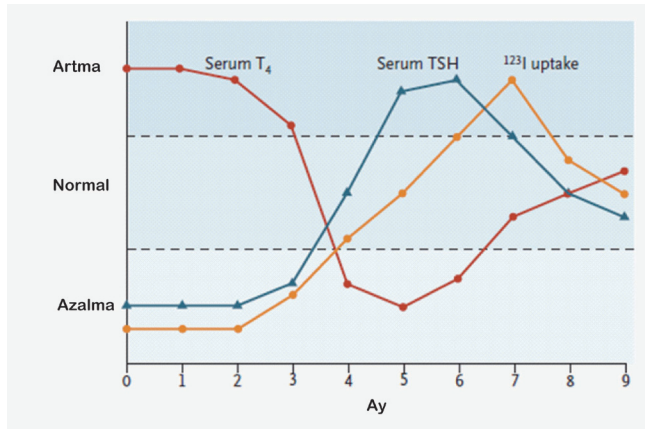
#### Subakut granülo-matöz tiroidit

Subakut tiroidit, de Quervain tiroiditi, non süpüratif tiroidit, giant cell (dev hücreli) tiroidit isimleri de verilir. Muhtemel viral enfeksiyona bağlı tiroit bezinin akut inflamatuvar hastalığıdır (Cooper ve ark., 2007). Koksaki virüsü, kabakulak virüsü, adenovirüsler etiyolojide suçlanmıştır. Yaz aylarında bu virüslerin pik insidansına bağlı olarak daha sık görülür (Özata, 2005). Genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişir (Özata, 2005). Kadınlar erkeklerden dört kat daha fazla etkilenir ve sıklıkla 40-50 yaşları arasında görülür (Bindra ve Braunstein, 2006). Subakut tiroiditin etiyolojisinde otoimmün faktörlerin fazla önemi olmadığı düşünülmekle birlikte bazı etnik gruplarda HLA-BW35 ile ilişkilendirilmektedir (Uysal, 2005).

Subakut tiroiditin fizyopatolojisindeki ilk olay, foliküler epitelin apoptozu ile foliküler içeriğin interstisyel dokuya sızmasıdır. Bu şekilde ortaya çıkan tiroglobulin, önceden yapılmış tiroit hormonları, iyodoproteinler dolaşıma karışır ve bir tirotoksikoz tablosu meydana gelir (Brent ve ark., 2008). Folikül hücre fonksiyonlarının bozuk olması ve tirotropin (TSH) salgısının dolaşımında yüksek düzeyde bulunan tiroit

hormonlarının etkisiyle baskılanmış durumda bulunması nedeniyle bu dönemde iyot (I)-131 tiroit tutulumu (radyoaktif iyod uptake'i=RAIU) düşük olur. Yeni hormon sentezi durur. Hastalarda tirootropin salgılatıcı hormon (TRH) uyarısına yanıt olarak TSH artışı elde edilemez (Uysal, 2005; Schlumberger ve ark., 2008). Dolaşımdaki artmış tiroit hormon düzeyi, tiroidin kolloidi boşalınca düşer. Eğer bu boşalma parankimal hücreler iyileşmeden gerçekleşirse hastada hipotiroidi olur. İyileşme döneminde serum TSH düzeyi ve tiroide RAIU'ü yükselir, normal düzeylerin üzerine çıkar. Serum tiroit hormonu değerlerinin yükselerek normal düzeylere ulaşması, serum TSH düzeyi ve tiroide RAIU'nin normale inmesiyle iyileşme tamamlanır (Şek. 1). Bu şekilde hastalık dört dönemi tamamlamış olur:

- 1- Bir-iki ay süren tirotoksik dönem
- 2- Bir-iki hafta süren ötiroid dönem
- 3- İki-altı ay süren hipotiroit dönem
- 4- İyileşme dönemi (Slatosky ve ark., 2000; Uysal, 2005).



Şek. A. Subakut Ağrılı Tiroidit, Ağrısız Postpartum Tiroidit ve Sporadik Tiroiditin klinik gidişati

Subakut tiroiditte sıklıkla ateş, halsizlik, boyunda unilateral veya bilateral çene bölgesine veya tragusa kadar uzanan ağrı şikayetleri olur (Cooper ve ark., 2007). Ağrı hastaların yaklaşık % 96'sında bulunmaktadır (Fatourehci ve ark., 2003). Fokal olarak başlayıp birkaç hafta içerisinde tüm beze yayılabilir (Bahn ve ark., 2011). Yutkunmakla, öksürmekle ve baş hareketleriyle artabilir. Ağrı gelişmeden birkaç hafta önce miyalji, ateş, halsizlik, boğaz ağrısı ve disfaji de bulunabilir (Özata, 2005). Tiroit sert, hassas ve nodüllüdür. Genellikle bir lob daha fazla büyümüştür. Hastalığın seyri sırasında birkaç hafta içerisinde bu lobdaki bulgular gerilerken tiroidin diğer bir bölgesindeki bulgular şiddetlenir. Tiroide ağrı ile birlikte ya da ağrının başlamasından kısa bir süre sonra tirotoksikozla ilgili sinirlilik, uykusuzluk, sıcak intoleransı, terleme, tremor, çarpıntı gibi şikayetler ortaya çıkar (Uysal, 2005). Subakut tiroiditin tirotoksik fazı Graves hastalığının hipertiroidizinden ayırt edilmelidir. Fizik muayenede Graves'e özgü olan ekzoftalmus, pretibial miksödem ve hipervasküleritiden kaynaklanan thrill subakut tiroiditte olmaz (Bindra ve Braunstein, 2006). Diğer bulguları; sedimantasyonda artış (sıklıkla 50'nin üstündedir), C-reaktif protein (CRP)'de artış, hafif anemi, lökositozdur. Tiroit oto antikorları (anti-tiroit peroksidaz, anti-tiroglobulin antikorları) genellikle normaldir

(Fatourehci ve ark., 2003). Kandaki tiroit hormon seviyeleri bezdeki hormon depolarından sızma nedeniyle olduğu için serum T<sub>4</sub> düzeyi T<sub>3</sub>'e oranla daha fazla artmıştır. Tiroglobulin düzeyi artmıştır. Normal tiroglobulin düzeyi subakut granümatöz tiroidit tanısını ekarte ettirebilir. Sonuç olarak fizik muayene, sedimantasyon artışı, tiroglobulin düzeyinde artış ve RAIU'ünde baskılanma tanıyı koydurur (Slatosky ve ark., 2000). Tanıda nadiren ince iğne aspirasyon biyopsisine ihtiyaç duyulmaktadır. Tipik olgularda gerekli olmamakla birlikte, ağrısız olguların tanınmasında ve tiroit nodülü içine kanama ve karsinomadan ayırım gerekli olduğunda yararlı olabilir (Uysal, 2005).

Tedavide antitiroidal ilaçlar yeni hormon sentezi artmadığı için önerilmemektedir. Semptomatik tirotoksikozun tedavisinde beta (β)-blokerler kullanılabilir (Slatosky ve ark., 2000). Ağrı tedavisinde antiinflamatuvar tedavi olarak aspirin ve diğer non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar genellikle yeterlidir. Ciddi olgularda veya nonsteroidal ilaçlara cevapsız olgularda metilprednizolon 20 mg günde üç kez inflamasyonu azaltmak için gerekli olabilir (Cooper ve ark., 2007). Metilprednizolon tedavisi hastanın ağrı şikayetini bir iki gün içerisinde rahatlatır. Eğer iyileşme olmazsa tanıdan şüphe edilmelidir. Bir iki hafta bu dozda verildikten sonra klinik cevaba göre iki-dört haftada doz yavaş olarak azaltılmalıdır (Bahn ve ark., 2011). Hastanın ağrısı çok şiddetli ise metilprednizolon tedavisi ilk seçenek olabilir. Anti-inflamatuvar tedavi yalnızca kısa bir süre için hastanın ağrısı düzelineye kadar kullanılmalı sonra kademeli olarak kesilmelidir. Glukokortikoidin kesilmesi ile relaps gelişirse, tedavi tekrar başlanmalı ve daha yavaş olarak kesilmelidir. Steroid tedavisi kalıcı hipotiroidizm gelişmesini engellemez (Fatourehci ve ark., 2003). Hipotiroidi aşamasında hasta semptomatikse levotroksin tedavisi verilebilir (Cooper ve ark., 2007). Geç başlangıçlı hipotiroidinin sebebi, otoimmünite ve antitiroid ve blokan antikorların gelişmesi olabilir. Subakut tiroidit, otoreaktif B hücrelerinin TSH-reseptör antikorları üretimini tetikleyebilir ve bu durum bazı hastalarda TSH-reseptör antikorları ile ilişkili tiroit disfonksiyonu ile sonuçlanır (Iitaka ve ark., 1998).

Subakut tiroidit sıklıkla tam olarak ve kendiliğinden haftalar veya aylar içerisinde düzeler. Nadiren hastalık düzelmeye başlar ve daha sonra aniden kötüleşir. Bazen ilk önce tiroit bezinin bir lobu daha sonra diğer lobu tutulabilir. Alevlenmeler sT<sub>4</sub> düzeyinin düştüğü, TSH seviyesinin yükseldiği ve tiroit bezi fonksiyonun iyileşmeye başladığı dönemde de görülebilir. Nadiren hastalık yıllar içerisinde ataklar halinde tekrarlayabilir. Hastaların % 90'ı hiçbir sekel bırakmaksızın iyileşir (Cooper ve ark., 2007).

#### Sessiz tiroidit (subakut lenfositik tiroidit, sporadik ağrısız tiroidit)

Hashimoto tiroiditinin bir varyantı olarak düşünülmektedir. Postpartum tiroiditi ile arasındaki klinik seyir açısından benzerlik olmakla birlikte en önemli ayırım gebelik ile ilişkili olmamasıdır. Tüm tirotoksikozların yaklaşık % 1'ini oluşturmaktadır (Pearce ve ark., 1998). Otoimmünite kaynaklıdır, kısmen Hashimotoya benzer şekilde lenfositik infiltrasyonlar içerse de fibrozis olmaması ile ayrılır (Bindra ve Braunstein, 2006). Hastaların çoğunda anti-TPO ve anti-Tg antikorları pozitifdir. Genel olarak otoantikor düzeyleri Hashimoto tiroiditinden daha düşük titrededir (Pearce ve ark.,



1998). HLA-DR3 ile ilişkilidir. Birçoğunda tiroit otoimmün hastalık aile öyküsü mevcuttur. Bazı hastalarda yıllar sonra aşikâr kronik otoimmün tiroidit gelişebilir (Güllü, 2011).

En önemli klinik bulgusu; önceden yapılmış tiroit hormon salınımına bağlı olarak gelişen tirotoksikozdur. Semptomlar genellikle hafiftir ve 4-8 haftada azalmaya başlar. Tiroit bezinde ağrı ya da hassasiyet yoktur. Bazı hastalarda ise hiç semptom olmaz rutin tetkikler sırasında saptanır. Hastaların yarısında küçük bir guatr vardır. Tirotoksikoz döneminden sonra hipotiroidizm ve iyileşme dönemi olur. Yüzde yirmi hastada kronik hipotiroidizm kalır (Pearce ve ark., 1998; Bindra ve Braunstein, 2006).

Tirotoksik dönemde serum  $T_4$  ve  $T_3$  düzeyleri yüksek, TSH baskılıdır. RAIU'ü düşüktür. Ultrasonografide hipoekojenik görünüm vardır. Hipotiroid dönemde serum  $T_4$  düzeyleri düşer, TSH yükselmeye başlar. Tanı anında serum otoantikörleri yaklaşık yüzde % 50'sinde yüksektir. İlerleyen dönemlerde düşebilir, ancak tiroit fonksiyon testleri düzelse bile yükseklik devam eder (Şek. 1). Hastaların çoğunda hem tirotoksik dönem için hem de hipotiroid dönem için tedavi gerekmez. Tirotoksik dönemde semptomlar belirgin ise  $\beta$ -blokerler ile tedavi edilebilir. Hipotiroid dönemde nadiren semptomatik hastalarda kısa süreli levotroksin replasman tedavisi gerekebilir. Eğer levotroksin başlanmışsa 6-9 ay sonra kesilmelidir. Hastaların bir kısmında kalıcı hipotiroidizm geliştiği için hastalar bu açıdan aralıklı olarak takip edilmelidir (Pearce ve ark., 1998; Jameson ve Weetman, 2004).

### Postpartum tiroidit

Doğum veya düşük sonrası bir yıl içinde görülen sesiz tiroidit sendromu şeklinde tanımlanır. Geçici hipertiroid dönemi, geçici hipotiroid dönem takip eder ve bir yıl içinde düzeler. Hipertiroid dönem doğumdan sonraki 2-6. ayda görülür, takiben 3-12. aylar arasında bir dönem hipotiroid dönem gelişir (Şek. 1). Doğumdan bir yıl sonra gelişen hipotiroidizm postpartum tiroidit olarak tanımlanmamalıdır (Stagnaro-Green, 2004). Postpartum tiroidit olarak tanılanması için; 1- gebelik öncesi tiroit hormon anormalliği öyküsü olmamalı 2-Doğumdan sonraki bir yıl içinde TSH anormalliği dokümente edilmeli 3-TSH-reseptör antikor pozitifliği ya da toksik nodül olmamalıdır (Stagnaro-Green, 2000). Prevalansı % 1,1 ile 16,7 arasında değişmektedir, ortalama % 7,2'dir (Stagnaro-Green, 2002). Otoimmün kökenlidir, gebelikteki immünespresyonu takiben immünolojik rebound olarak gelişir (Stagnaro-Green, 2004). HLA-DR3, DR4, DR5 ile pozitif ilişkilidir (Stagnaro-Green, 2002).

Postpartum tiroidit düşünülen hastalardaki en uygun tetkik TSH'dir. Eğer TSH anormal gelirse hipertiroidi veya hipotiroidinin derecesini belirlemek için ileri inceleme gereklidir (Stagnaro-Green, 2000). Postpartum tiroiditin hipertiroid fazında; çarpıntı, halsizlik, sıcak intoleransı, irritabilite ve sinirlilik gibi şikayetler olur. Hipertiroid faz spontan olarak 2-3 ayda düzeler. TSH baskılı geldiğinde Graves hastalığını ekarte etmek için TSH-reseptör antikoru bakılmalıdır (Stagnaro-Green, 2000). Bu fazda hastalar TSH-reseptör antikoru negatifliği ile birlikte düşük TSH düzeyi ve yüksek antiTPO düzeyi ile tanı alırlar.  $sT_4$  düzeyi yüksek ya da normal olabilir. Ancak subakut tiroiditli hastaların yaklaşık % 25'inde TSH-reseptör antikor pozitifliği olabileceği unutulmamalıdır (Stagnaro-Green, 2002). Tiroidi daha belirgin olup egzoftalmusu olan hastalarda Graves hastalığı öncelikli düşünülmelidir. Kesin

ayırıcı tanı tiroit sintigrafisi ile yapılmaktadır. Postpartum tiroiditin hipertiroid fazında sintigrafik inceleme baskılı iken, Graves hastalığında belirgin artmıştır. Hipotiroid fazında ise genel olarak kuru cilt, hafızada zayıflama, yorgunluk, üşüme, uyku isteği gibi şikayetler vardır. TSH yüksekliği ve anti-TPO yüksekliği bu dönem için patognomoniktir. Postpartum tiroiditin hipotiroid fazında TSH yüksekliği belirgin olan ve otoantikör pozitifliği yüksek olan hastalarda ilerleyen dönemlerde kalıcı hipotiroidizm gelişme riski yüksektir (Stagnaro-Green, 2002).

Tedavide hipertiroid fazdaki hastalarda semptomlar hastayı rahatsız ediyorsa  $\beta$ -bloker tedavi önerilmektedir. Beta bloker olarak propranolol laktasyon sırasında kullanılabilirliği için önerilmektedir. Tirotoksikoz depolanmış olan tiroit hormonlarının tiroit destrüksiyonuna bağlı artması ile oluştuğu için, antitiroid tedavi önerilmemektedir. Hipotiroid fazdaki hastalarda TSH>10  $\mu$ U/ml ise veya 4-10  $\mu$ U/ml arasında ve semptomatikse levotroksin replasman tedavisi önerilmektedir. TSH 4-10  $\mu$ U/ml arasında olmasına rağmen semptomları olmayan hasta tekrar gebelik planlıyor ise bebeğin zekasının olumsuz etkilenmemesi için levotroksin tedavisi verilmelidir. (Stuckey ve ark., 2001, Stagnaro-Green, 2004). Levotroksin tedavisinin ne kadar süreceği konusunda bir fikir birliği yoktur. Levotroksin tedavisi başlanan ve yakın zamanda tekrar gebelik planlamayan hastalarda 8-12 hafta kullanıldıktan sonra kesilerek 4-6 hafta sonra tiroit fonksiyon testleri tekrar değerlendirilebilir.

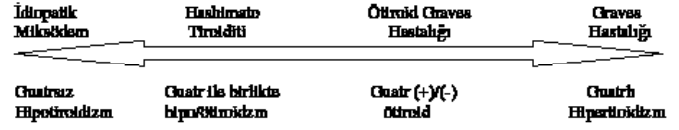
İlk trimesterde tiroit otoantikör pozitifliği olan hastada postpartum tiroidit gelişme riski % 33-50'dir (Stagnaro-Green, 2004). İlk gebeliğinde postpartum tiroidit gelişen hastaların bundan sonraki gebeliklerinde tekrar etme riski % 70'dir. Anti-TPO antikoru pozitif olan ve ilk gebeliğinde postpartum tiroidit öyküsü olmayan hastanın bundan sonraki gebeliklerindeki postpartum tiroidit riski % 25'dir. Anti-TPO antikoru negatif olup ilk gebeliğinde postpartum tiroidit gelişmemiş bir hastanın bundan sonraki gebeliklerinde de postpartum tiroidit gelişmesi beklenmez (Lazarus ve ark., 1997).

### Hashimoto tiroiditi (kronik lenfositik tiroidit)

Serum tiroit antikorlarının yüksekliği ve guatr ile karakterize Hashimoto tiroiditi, tiroiditler içinde en yaygın görülen tiptir ve hipotiroidinin en sık görülen nedenidir (Pearce ve ark., 1998). Yıllık insidansı 1000'de 0,3-1,5'dir (Li ve ark., 2011). Hastaların yaklaşık % 95'i kadındır ve sıklıkla 30-50 yaşlarında görülür (Slatosky ve ark., 2000). Hashimoto tiroiditinin nedeni genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birlikteliğidir. Enfeksiyonlar, stress, seks steroidleri, gebelik, iyod alımı, iyonize radyasyon ve genetik yatkınlık bilinen olası presipite edici faktörlerdir. Hastalık 'guatröz otoimmün tiroidit' ve 'atrofik otoimmün tiroidit' olmak üzere iki şekilde olabilir (Güllü, 2011). Hastalarda tiroit stimulan ve blokan antikorların varlığına bağlı olarak hipertiroidizm ile hipotiroidizm birbirini takip eder (Pearce ve ark., 1998). Hashimoto tiroiditi, lenfositlerin tiroide ait antijenlere karşı sensitize olması ve bu antijenlere karşı gelişen otoantikörler varlığı ile karakterize immünolojik bir hastalıktır (Cooper ve ark., 2007). Otoimmün tiroit yıkımının mekanizması muhtemelen hem selüler hem de hümorale immüniteyi içermektedir. Normal tiroit yapısını tamamen yıkan yoğun B lenfosit ve sitotoksik T hücre infiltrasyonu bulunmaktadır. Tiroit

antikorları tiroit peroksidaz (TPO) ve tiroglobuline (Tg) karşı oluşur. Hastaların yaklaşık % 10'unda TSH-reseptör antikorları bulunmaktadır. (Pearce ve ark., 1998; Cooper ve ark., 2007). Hashimoto tiroiditinin erken evrelerinde, Tg antikorları belirgin olarak artmış ve TPO antikorları hafifçe artmıştır. Daha sonra Tg antikorları azalarak kaybolurken TPO antikorları yıllarca pozitif olarak kalır (Cooper ve ark., 2007). Anti-Tg antikorları tanı için duyarlı değildir ve hastaların yalnızca % 20-50'sinde bulunmaktadır TSH-reseptör antikorları Hashimoto hastalığı olan annelerden doğan bebeklerdeki geçici hipotiroidizme neden olabilir (Bindra ve Braunstein, 2006). Hashimoto tiroiditinde apopitozis önemli rolindedir. Fas reseptörü ile ligand (Fas) arasındaki ilişki apopitozu sağlarken, bu olay protoonkogen bc1-2 ile inhibe edilir. HLA-DR3, B8 ve DR5 ile önemli birliktelik gösterilmiştir (Uysal, 2005). Hashimoto tiroiditi bir ucunda Graves hastalığı diğer ucunda idiyopatik miksödemin olduğu tiroit hastalıkları spektrumunun bir parçasıdır. Aileseldir ve pernisiyöz anemi, adrenokortikal yetmezlik, idiyopatik hipoparatiroidizm, myastenia gravis ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir (Bindra ve Braunstein, 2006). Hashimoto tiroiditli bazı hastalarda glukokortikoid tedavisine cevap veren ensefalopati saptanmış ve 'Hashimoto Ensefalopatisi' ismi verilmiştir. Bu hastalarda kasılmalar, elektroensefalogramda yavaş dalga aktivitesi ile birlikte konfüzyon, koma ve ölüme kadar ilerleyebilen nadir ve farklı bir sendromdur. Hipotiroidizm olmaksızın otoimmün tiroidit varlığında gelişebilir. Boğuk ses ve konuşma güçlüğü vokal kordlar ve dilde sıvı birikimine bağlıdır. Beyin tomografisi normaldir (Jameson ve Weetman, 2004). Hashimoto tiroiditi sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen bazı hastalarda boyunda sıkışma, dolgunluk hissi bulunabilmektedir. Tanı anında hipotiroidizm hastaların yaklaşık % 20'sinde bulunmaktadır. Fizik muayenede sert, irregüler ve ağrısız guatr mevcuttur. Sedimentasyon ve kan sayımı normaldir. RAIU'ü artmış, azalmış veya normal olabilir. Ultrasonografide genellikle diffüze olarak büyümüş, yaygın hipoekoik karakterde bir bez vardır. Hem RAIU hem de ultrasonografi tanıda gerekli değildir (Slatosky ve ark., 2000).

Hashimoto tiroiditi, bir ucunda Graves hastalığı diğer ucunda idiyopatik miksödemin olduğu tiroit hastalıkları spektrumunun bir parçasıdır (Şek. 2). Hashimotolu hastalarda sıklıkla guatr ile birlikte ötiroidizm ya da hipotiroidizm vardır. Yaşlı hastalarda ciddi hipotiroidizm ile birlikte sert atrofik tiroit bezi bulunabilir (Cooper ve ark., 2007). Hashimoto tiroiditinin ileri evresinde tipik olarak atrofik tiroit bezinin yetersizliğinin belirti ve bulguları vardır. Hashimoto tiroiditli hastalarda bezin otoimmün hasarına bağlı 'Hashitoksikoz' olarak adlandırılan tiroitoksikoz durumu gelişebilir (Uysal, 2005). Bu olgularda tiroit stimüle edici immünglobulinler saptanmıştır. Tiroitoksik fazdan sonra geçici hipotiroidizm, sonra ötiroidizm ve sonra da kalıcı hipotiroidizm oluşur (Özata, 2005). Hashimoto tiroiditli hastalarda subklinik hipotiroidizm zamanla aşikar hipotiroidizme dönüşebilir. Başlangıçta TSH ve antikor yüksekliği ne kadar fazla ise hipotiroidizme girme riski o kadar fazladır. Serum TSH düzeyleri hafif yüksek olgularda, tiroit bezini stimüle eden antikorların zamanla azalmasına bağlı, TSH düzeylerinin % 10 oranında normale döndüğü ve tiroit antikorlarının negatifleştiği bildirilmiştir (Özata, 2005).



Şekil 2. Tiroit bezinin otoimmün hastalıkları spektrumu (Cooper ve ark 2007)

Hashimotolu hastalarda myeloproliferatif hastalıkların gelişme oranı % 1,4, tiroit lenfomasının gelişme oranı % 0,5 olarak rapor edilmiştir (Uysal, 2005).

Hashimoto zemininde gelişen nodüllerde lenfoma veya tiroit karsinomunu dışlamak için mutlaka ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) yapılmalıdır. Bu grup tiroitlerde veya diğer lenfositik tiroitlerde tiroit karsinomu saptandığında prognoz daha iyidir (Pearce ve ark., 1998). Hastalarda küçük guatr olduğunda ve hastalık asemptomatik, tiroit fonksiyon testleri normal olduğunda tedavi gerekmemektedir (Schlumberger ve ark., 2008). Tiroit hormonu tedavisi ile hipotiroidizm kontrol altına alınırken mevcut guatrın ilerlemesi engellenerek, tiroit bezindeki büyümenin derecesi küçültülebilmektedir. Uygulamaya 25-50 mcg levotroksin ile başlanmalı hastanın durumuna göre doz tedrici olarak artırılmalıdır. TSH'nın normale geldiği doz ile tedaviye devam edilir.

#### İlaça bağlı tiroitler

Birçok ilaç tiroit fonksiyonlarını iyoda bağlı tiroitoksikoz, destrüktif tiroidit ve tiroit otoimmünitesinin tetiklenmesi gibi mekanizmalarla etkileyerek anormal tiroit test sonuçlarına neden olur. İlaça bağlı klinik ve laboratuvar olarak hipotiroidi geliştiğinde ilaç kesilmesine gerek olmadan hormon replasman tedavisi yeterli olurken, tiroitoksikoz durumunda ilacın kesilmesi gerekebilir.

#### Amiodaron

Kardiyak aritmi tedavisinde kullanılan iyotta zengin bir ilaçtır. Yağ dokusunda depolanır ve vücuttaki yarı ömrü iki-üç aydır. Giderek artan bir şekilde sürekli iyot salınımı vardır. Amiodaronun yapısı  $T_3$ 'e benzer ve kardiyak depresan etkisinin kardiyak kaslarda  $T_3$  reseptörüne bağlanarak onu bloke etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Amiodaronun tiroit üzerine etkisi kısmen iyodun tiroit hücrelerine direkt etkisi nedeniyledir. Hormon sentezini arttırmak veya azaltmak, foliküler hücrelere sitotoksik etki, depolanmış hormon salınımı ve hücre harabiyetini artırma yoluyla tiroitoksikoza ya da hipotiroidizme neden olur (Cooper ve ark., 2007).  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e dönüşümünü engeller (Bahn ve ark., 2011). Amiodaron bağlı tiroitoksikoz (ABT) sıklıkla iyot eksikliği olan bölgelerde, hipotiroidizm ise iyot yeterli bölgelerde görülür (Martino ve ark., 2001). Amiodaron kullanan hastalarda amiodaronu bağlı tiroitoksikoz ya da hipotiroidi gelişme riski % 14-18 oranındadır (Silvia ve ark., 2009). Amiodaronu bağlı tiroitoksikoz; genellikle erkeklerde daha sık görülür (erkek/kadın oranı 3/1). Amiodarondaki yüksek iyot içeriği nedeniyle gelişen iyoda bağlı tiroitoksikoz (Tip 1) ve destrüktif tiroidite bağlı tiroitoksikoz (Tip 2) olmak üzere iki farklı mekanizma ile gelişir. Tip 1 nodüler guatrli hastada altta yatan tiroit otoimmünitesine bağlı gelişirken, Tip 2 amiodaronun tiroitlere destrüktif etkisi ile depolanmış tiroit hormonlarının salınımı nedeniyle gelişir. RAIU'ü Tip 1'de artarken Tip 2'de azalmıştır.

Tip 1'de Doppler ultrasonda vasküler akım artarken Tip 2'de azalmıştır (Bahn ve ark., 2011). Hastanın multi-nodüler guatr ya da Graves hastalık öyküsünün olması, tiroit otoantikörlerinin pozitif olması Tip 1 şeklinde telkin ettirir. Tip 2'de ise genellikle normal olan tiroit bezinde inflamatuvar hadiseye bağlı tiroitoksikoz gelişir. Tiroiddeki inflamasyonun genel bir göstergesi olan IL-6, Tip 1'de hafifçe artarken, Tip 2'de belirgin olarak artar (Cohen-Lehman ve ark., 2010). Çoğu zaman hastalarda Tip 1 ya da Tip 2 ayrımı yapmak çok zordur, bazı hastalarda her iki mekanizma birlikte olabilir (Tablo 3). (Silvia ve ark., 2009)

**Tablo 3.** Amiodarona bağlı tiroitoksikozda Tip 1 ve Tip 2 ayrımı

	ABT Tip1	ABT Tip 2
Patogenez	İyoda bağlı tiroitoksikoz	Destruktif tiroitoksikoz
Önceden tiroit hastalığı	Var	Yok
Fizik muayene	Genellikle nodüler/diffüz guatr	Bazen küçük sert (ağır) guatr
Tiroit otoantikörleri	Pozitif olabilir	Çoğunlukla negatif
RAIU	Düşük/normal	Düşük/yok
Tiroit USG	Diffüz/nodüler guatr	Heterojen tutulum
Doppler	Normal/artmış akım	Azalmış akım
99mTc-sestaMIBI	Tamamen tiroit tutulumu mevcut	Tiroide tutulum yok
Spontan remisyon	Olası değil	Olabilir
Önerilen tedavi	Antitiroit tedavi, potasyum perklorat	Steroid
Sonraki hipotiroidizm	Olası değil	Olabilir

Amiodarona bağlı tiroitoksikoz, amiodaron tedavisinin herhangi bir döneminde görülebilir ve amiodaron kesilmesine rağmen yarı ömrünün uzun olması nedeniyle 6-9 ay daha devam edebilir (Cohen-Lehman ve ark., 2010). Hatta ilaç kesildikten aylar sonra bile amiodarona bağlı tiroitoksikoz gelişebilir. Amiodarona bağlı tiroitoksikoz gelişimini tahmin ettirecek herhangi bir parametre yoktur. İlacın süresi ve kümülatif doz ile ilişkisi bulunmamaktadır (Martino ve ark., 2001). Klinik olarak hastada aritmi ve kalp yetmezliği ataklarının sıklığı artar ve altta yatan kalp hastalığı giderek kötüleşir. Aynı zamanda kilo kaybı, sıcağa tahammülsüzlük, sinirlilik ve belirgin kas güçsüzlüğü olabilir. Fizik muayenede; hassas olmayan diffüz ve nodüler guatr, atriyal fibrilasyonla birlikte olan veya olmayan taşikardi, tremor, aşırı terleme görülebilir (Gardner, 2007).

Tedavide mümkünse amiodaron kesilmelidir. Tip 1'li hastalarda tiroit sentezini bloke etmek için antitiroit ilaçlar kullanılmalıdır (Metimazol 40 mg/gün). Beraberinde tiroit bezine iyod alımını bloke eden potasyum perklorat kullanılabilir (250 mg 4x1). Agranülositoz ve aplastik anemi gibi yan etkileri nedeni ile uzun süreli kullanımı sınırlıdır. Nihai tedavi, hasta ötiroid olduktan sonra cerrahi ya da radyoaktif iyot tedavisidir. Tip 2'li hastalarda ise 30-40 mg/gün metilprednizolon 1-3 ay kullanılır. Tip 1 ve 2 ayrımı net olarak yapılamıyorsa metilprednizolon ve metimazol tedavisi birlikte kullanılabilir. Amiodaron kesilemiyorsa ve medikal tedavi etkili olmadysa total tiroidektomi düşünülmelidir (Martino ve ark., 2001, Cohen-Lehman ve ark., 2010, Bahn ve ark., 2011).

Amiodarona bağlı hipotiroidi ise kadınlarda daha sık görülür (1,5/1). Amiodarona bağlı tiroitoksikoza nazaran daha erken gelişir, tipik olarak 6-18 aylar arasında görülür. Amiodaronun kesilmesi ile düzelmez (Martino ve ark., 2001). Tedavide levotroksin replasmanı önerilmektedir.

### Lityum

Lityum tiroit hücresinde sıklık adenosin monofosfat (c-AMP) ve fosfoinozitol yolunu inhibe eder. Tiroit hormon salınımını inhibe eder, deiyodinasyonu azaltır. Bu etkileri ile serum TSH konsantrasyonunda artışa yol açarak % 40 oranda guatra neden olur (Lazarus, 2009). Serum tiroit otoantikör pozitifliği olan hastalarda lityum tedavisi ile otoantikör konsantrasyonları % 10-33 oranında artabilmektedir (Pearce ve ark., 1998). Kadınlarda beş kat daha fazla olmak üzere % 6-52 oranında subklinik ve aşikar hipotiroidiye yol açabilir (Lazarus, 2009). Hipotiroidizm geliştiğinde diğer hipotiroidi nedenlerinde olduğu gibi levotroksin replasman tedavisi önerilmektedir. Ayrıca lityumun uzun dönem kullanımı ile tiroit hücrelerine doğrudan toksik etkisi nedeniyle lityuma bağlı ağrısız sporadik tiroidit olabilir (Pearce ve ark., 1998).

### İnterferon alfa (IFN- $\alpha$ ) ve interlökin 2 (IL2)

İnterferon- $\alpha$ , 2 mekanizma ile tiroidite yol açabilir:

1-Genetik olarak predispoze kişilerde immün disregülasyon T hücre aktivasyonuna yol açarak otoimmün tiroit hastalığını tetikleyebilir.

2-Doğrudan toksik etki ile tiroit inflamasyonuna yol açarak genetik yatkın kişilerde otoimmün tiroidite yol açabilir.

HCV enfeksiyonunun kendisi de çoğunlukla IFN- $\alpha$  aracılı tiroiditi tetiklemede sinerjistik etki gösterir. Daha öncesine ait tiroit otoimmünitesi olmayan ve IFN- $\alpha$  kullanan % 15 hastada tiroit otoantikör pozitifliği ve tiroit disfonksiyonu görülmektedir. Klinik olarak otoimmün mekanizma ile Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, tiroit otoantikör gelişimi olabileceği gibi non otoimmün mekanizma ile destrüktif tiroidit veya non-otoimmün hipotiroidizm gelişebilir İFN tedavisine bağlı graves hastalığı gelişen hastalarda radyoaktif iyot tedavisi ya da cerrahi tedavi önerilmektedir, antitiroit tedavi hepatotoksik etkileri nedeni ile önerilmemektedir (Tomer ve Menconi, 2009).

### Radyasyon tiroiditi

Hipertiroidi tedavisinden sonra ya da tiroit kanserinin yüksek doz RAI ile tedavisi sonrasında tiroide ağrı-hassasiyet, boyunda şişlik ve tiroit hormonların kana geçmesi ile geçici tiroitoksikoz görülebilir. Radyasyona bağlı tiroit hücrelerinde hasarlanma, nekroz ve inflamasyon ile ilişkili olarak, tedavide 5-10 gün sonra görülmeye başlayıp 3-4 hafta sürebilir. Radyoaktif iyot tedavisi öncesi anti-tiroit ilaçlarla hastayı ötiroid hale getirmek bu komplikasyonu engelleyebilir. Analjezi için non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar yeterli olur, nadiren şiddetli olgularda steroid tedavisi gerekebilir. İleride hipotiroidi gelişme ihtimali nedeniyle olgular izlenmelidir. Eksternal radyasyona bağlı hasarlanma ise guatröz tiroidit, tiroit tümörlerinin tetiklenmesi ve hipotiroidizm şeklinde olabilir. Özellikle çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyonun ardından 10-40 yıl sonra bu durum olabilmektedir. Etki, doz ile ilişkilidir. (Uysal, 2005; Cooper ve ark., 2007).



### Riedel tiroiditi (riedel struma, kronik invaziv fibröz tiroidit, sklerozan tiroidit)

Oldukça nadirdir ve genellikle orta yaşlı kadınlarda meydana gelir. Özofagus, trakea, boyun venleri ve rekürren laringeal sinirlere baskıya bağlı gelişen lokal semptomlarla birlikte olan sinsi ve ağrısız guatr şeklinde kendini gösterir. Yoğun fibrozis normal bez yapısını bozar ve tiroit kapsülü dışına yayılabilir (Jameson ve Weetman, 2004). Bu yaygın histopatolojik bulgulara rağmen tiroit fonksiyon testleri genellikle normaldir. Hastaların üçte birinde bezin aşırı tutulumuna bağlı hipotiroidi gelişebilir. Tiroit bezi orta derecede genişlemiştir, taş gibi sert ve fiksedir. Asimetriktir, hassasiyet

yoktur. İnflamasyonun sistemik bulguları yoktur. Lokal lenfadenopati yoktur. Ateş olmaz, beyaz küre sayısı normaldir. Tiroit otoantikörleri hastaların yarısında pozitif olabilir ancak Hashimoto kadar yüksek titrelere ulaşmaz (Jameson ve Weetman, 2004; Bindra ve Braunstein, 2006; Brent ve ark., 2008) RAIU'ü tipik olarak düşüktür (Bindra ve Braunstein, 2006). Tiroit malignitelerine olan kuvvetli benzerlik nedeni ile kesin tanı için açık biyopsi yapılması önerilir (Slatosky ve ark., 2000). Tedavi cerrahi olup baskı semptomlarının rahatlatılmasına yöneliktir. Steroidler, tamoksifen, metotrekstat ile tedavide bazı hastalarda başarı sağlanmıştır (Jameson ve Weetman, 2004; Bindra ve Braunstein, 2006).

### KAYNAKLAR

- Bahn, R.S., Burch, H.B., Cooper, D.S., Garber, J.R., Greenlee, M.C., Klein, I., Laurberg, P., McDougall, I.R., Montori, V.M., Rivkees, S.A., Ross, D.S., Sosa, J.A., Stan, M.N., 2011. American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 21, 593-646.
- Brent, G.A., Larsen, P.R., Davies, T.F., 2008. Hypothyroidism and Thyroiditis. In: Williams Textbook of Endocrinology. Kronenberg, H.M., Melmed, Shlomo., Polonsky, K.S., Larsen, P.R., ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 377-409
- Bindra, A., Braunstein, G.D., 2006. Thyroiditis. *Am. Fam. Physician*. 73,1769-1776.
- Cohen-Lehman, J., Dahl, P., Danzi, S., Klein, I., 2010. Effects of amiodarone therapy in thyroid function. *Nat. Rev. Endocrinol*. 6, 34-41.
- Cooper, D.S., Greenspan, F.C., Ladenson, P.W., 2007. The Thyroid Gland. In: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Gardner D.G., Shoback D., ed. The McGraw-Hill Companies, U.S.A. 209-280.
- Eskes, S.A., Wiersinga, W.M., 2009. Amiodarone and thyroid. *Best Pract. Res. Cl. En*. 23, 735-751.
- Fatourech, V., Aniszewski, J.P., Fatourech, G.Z., Atkinson, E.J., Jacobsen S.J., 2003. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted county, Minnesota, study. *J. Clin. Endocr. Metab*. 88, 2100-2105.
- Gardner, D.G., 2007. Endocrine emergencies. In: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Gardner DG., Shoback D., ed. The McGraw-Hill Companies U.S.A. 868-893.
- Güllü, S., 2011. Tiroiditler. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İçinde: Özata M., ed. İstanbul Tıp Kitabevi Yayıncılık, İstanbul.165-176.*
- Iitaka, M., Momotani, N., Hisaoka, T., Noh, J.Y., Ishikawa, N., Ishii, J., Katayama, S., Ito K., 1998. TSH receptor antibody-associated thyroid dysfunction following subacute thyroiditis. *Clin. Endocrinol*. 48, 445-453.
- Jameson, J.L., Weetman, A.P., 2004. *Endokrinoloji ve Metabolizma Bölüm 330. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Sağlıkker Y, ed. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, pp. 2060-2084.*
- Lazarus, J.H., Ammari, F., Oretti, R., Parkes, A.B., Richards, C.J., Harris B., 1997. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Brit. J. Gen. Pract.* 47, 305-308.
- Lazarus, J.H., 2009. Lithium and thyroid. *Best Pract. Res. Cl. En*. 23, 723-733.
- Li, Y., Nishihara, E., Kakudo, K., 2011. Hashimoto's thyroiditis: Old concepts and new insights. *Curr. Opin. Rheumatol*. 23,102-107.
- Martino, E., Bartalena, L., Bogazzi, F., Braverman, L.E., 2001. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr. Rev*. 22, 240-254.
- Özata M., 2005. Tiroiditler. *Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. İçinde: Özata M., ed. Epsilon Yayıncılık Hizmetleri, İstanbul, 213-239.*
- Pearce, E.N., Farwell, A.P., Braverman, L.E., 2003. Thyroiditis. *New Engl. J. Med*. 348, 2646-2655.
- Schlumberger, M.J., Filetti, S., Hay, I.A., 2008. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. In: Williams Textbook of Endocrinology. Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 411-442.
- Slatosky, J., Shipton, B., Wahba, H., 2000. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am. Fam. Physician*. 61,1047-1052.
- Stagnaro-Green A., 2000. Recognizing, understanding and treating postpartum thyroiditis. *Endocrin. Metab. Clin.* 29, 417-430.
- Stagnaro-Green A., 2002. Postpartum thyroiditis. *J. Clin. Endocr. Metab*. 87,4042-4047.
- Stagnaro-Green A., 2004. Postpartum thyroiditis. *Best Pract. Res. Cl. En*. 18, 303-316.
- Stuckey, B.G., Kent, N., Allen, J.R., 2001. The biochemical and clinical course of postpartum thyroid dysfunction: The treatment decision. *Clin. Endocrinol*. 54, 377-383.
- Tomer, Y., Menconi, F., 2009. Interferon induced thyroiditis. *Best Pract. Res. Cl. En*. 23, 703-712.
- Uysal, A.R., 2005. Subakut granüloamatöz tiroidit. *Koloğlu Endokrinoloji ve Temel Klinik. İçinde: Erdoğan G., ed. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 262-265.*