



Hipotiroidizm

Hypothyroidism

Hulusi Atmaca*

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 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:

Primer hipotiroidizm
Hashimoto tiroiditi
Santral hipotiroidizm
Subklinik hipotiroidizm
Miksödem koması
Tiroksin

Keywords:

Primary hypothyroidism
Hashimoto's thyroiditis
Central hypothyroidism
Subclinical hypothyroidism
Myxedema coma
Thyroxine

ÖZET

Hipotiroidizm endokrin pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıklardan biridir. Hipotiroidizm, perifer dokuda tiroit hormon etkisinin azalması olarak tanımlanabilir. Vakaların büyük çoğunluğu tiroit bezinin hormon sentez ve salgılanmasının bozulması sonucunda gelişir. Sensitif biyokimyasal testlerin ve etkin tedavi imkanlarının mevcudiyeti bu endokrin hastalığın tanı ve tedavisini kolaylaştırmıştır. Bu makalede hipotiroidinin epidemiyolojisi, etyolojisi, klinik prezentasyonu, tanı ve tedavisi ele alınacaktır.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S301-S308

ABSTRACT

Hypothyroidism is one of the most common disorders encountered in an endocrine practice. Hypothyroidism results from reduced thyroid hormone actions at the peripheral tissues. This reduction in thyroid hormone action is, in the vast majority of cases, secondary to reduced thyroid hormone synthesis and secretion by the thyroid gland. The availability of sensitive biochemical tests and effective therapies have simplified the diagnosis and management of this endocrine condition. This article reviews the epidemiology, etiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of hypothyroidism.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29: S301-S308

1. Epidemiyoloji

Hipotiroidizm görece sık rastlanan bir hastalıktır. Hipotiroidizm sıklığı yaşlanma ile artar ve ayrıca kadınlarda erkekler göre 5-10 kat daha sıktır (Devdhar ve ark., 2007; Ross, 2010). Hipotiroidizm özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde sıktır. Ayrıca tiroit peroksidaz otoantikoru (TPO) pozitif olan ve tiroit stimulan hormonu (TSH) normalin üst sınırlarında olanlarda hipotiroidizm gelişme sıklığı artar (Devdhar ve ark., 2007). Aşık hipotiroidizm sıklığı % 0,1-2 arasında bildirilmiştir (Vanderpump, 2004). Subklinik hipotiroidizm ise çok daha yaygın görülür. Yetişkinlerde % 4-10 arasında ve

özellikle yaşlı kadınlarda % 15 civarında görülebilir (Fish ve ark., 1987; ATA, 2004; Blakesley ve ark., 2004; Devdhar ve ark., 2007; Jonklaas ve ark., 2008). Birleşik Devletlerde yapılan bir çalışmada, tiroit hastalığı olduğu bilinmeyen 13,344 kişide serum TSH, T4, anti TPO ve anti tiroglobulin (anti TG) antikoru bakılmış, bireylerin % 4,6'sında hipotiroidizm (% 0,3 aşık ve % 4,3 subklinik hipotiroidizm), % 1,3'ünde hipertiroidizm (% 0,5 aşık ve % 0,7 subklinik hipertiroidizm) ve % 11'inde anti TPO pozitifliği saptanmıştır. Bu sonuçlardan hareketle Amerika Birleşik Devletleri (ABD) popülasyonunda tiroit hastalıklarının yaygın olduğu ve rutin taramanın

gerekli olduğu vurgulanmıştır (Blakesley ve ark., 2004). Ülkemizde bu içerikte ve kapsamda bir çalışma bulunmamakla beraber özellikle belirli bölgelerde daha fazla olmak üzere tiroit hastalıklarının yaygın olduğu düşünülmektedir.

2. Etiyoloji

Hipotiroidizm geçici, kalıcı, santral veya primer olabilir. Santral hipotiroidizm hipotalamo-hipofizer hastalıkların sonucunda TSH sekresyonu veya biyolojik aktivitesinin azalması sonucunda gelişir. Primer hipotiroidizm ise tiroit bezindeki bir hastalık sonucunda tiroit hormonlarının sentez ve sekresyonunun azalması sonucu meydana gelir (Devdhar ve ark., 2007). Tablo 1’de hipotiroidizm sebepleri yer almaktadır (Ross, 2010).

Tablo 1. Hipotiroidizm sebepleri

Primer hipotiroidizm

Kronik otoimmün tiroidit

İyatrojenik

Tiroidektomi

RAI tedavisi, eksternal radyoterapi

İyot eksikliği veya fazlalığı

İlaç (tisonamidler, lityum, amiodaron, interferon alfa, interlökin-2, perlorat)

İnfiltratif hastalıklar (fibröz tiroidit, hemokromatoz, sarkoidoz)

Geçici hipotiroidizm

Ağrısız (sessiz, lenfositik) tiroidit

Subakut granülomatoz tiroidit

Postpartum tiroidit

Subtotal tiroidektomi

Graves hipertiroidizm için yapılan RAI tedavisi sonrası

Ötiroit hastada süpressif dozda verilen tiroit hormonunun kesilmesinden sonra

Konjenital tiroit agenezis, disgenezis veya hormon sentez defekti

Santral (hipotalamik/hipofizer) hipotiroidizm

Tümör (hipofiz adenomu, kraniyofaringioma, meningioma, disgerminoma, glioma, metastaz)

Travma (hipofiz cerrahisi, radyoterapi, kafa travması)

Vasküler (Sheehan sendromu, stalk kesisi, internal karotid arter anevrizması)

Enfeksiyon (apse, tüberküloz, sifiliz, toksoplazma)

İnfiltratif (sarkoidoz, histiyositoz, hemokromatoz)

Kronik lenfositik hipofiz

Konjenital (pitüiter hipoplazi, septooptik displazi, bazal ensefalosel)

TSH biyosentez ve salınımında fonksiyonel defektler

TRH reseptör gen, TSHY veya Pit-1 mutasyonları

İlaçlar (dopamin, glikokortikoid, L-thyroxinin kesilmesi)

Jeneralize tiroit hormon direnci

Santral hipotiroidizm

Hipotalamustan salgılanan tirootropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden TRH’nın etkisiyle salgılanan TSH normal tiroit fonksiyonları için gereklidir. Defekt hipofiz bezinde ise sekonder hipotiroidizm, hipotalamusta ise tersiyer hipotiroidizm olarak bilinir. Klinik pratikte bu iki durum her zaman ayırt edilemez ve santral hipotiroidizm olarak isimlendirilir. Her iki durumda da biyolojik aktif TSH’da azalma olur. Klinik pratikte en sık hipofiz adenomları sebep olarak

karşımıza çıkar. Gerek adenomların bası etkisi gerek adenomların cerrahisi veya radyoterapisi hipofiz yetmezliğine ve dolayısıyla santral hipotiroidiye neden olur (Devdhar ve ark., 2007; Ross, 2010). Postpartum hipofiz nekrozu (Sheehan sendromu) ülkemizde hala santral hipotiroidinin önemli sebeplerinden birini oluşturmaktadır (Atmaca ve ark., 2007). Diğer sebepler tablo 1’de görülmektedir. Hipotalamus veya hipofizdeki hasara bağlı olarak santral hipotiroidizm geçici veya kalıcı olabilir. Tek başına TRH veya TSH’nın eksikliği mümkün iken, sıklıkla santral hipotiroidizm eşliğinde diğer hipofiz hormonlarının eksikliği eşlik eder (Devdhar ve ark., 2007). Semptomlar primer hipotiroidiye göre daha hafiftir ve daha az göze çarpar. Çünkü sıklıkla eş zamanlı diğer hipofiz hormonu eksikliklerine bağlı klinik belirtiler de eşlik eder. Örnek olarak hipofiz yetmezliği gelişen bir kadında hipogonadizme bağlı gelişen sıcak basmaları, hipotiroidizme bağlı gelişecek soğuk intoleransını maskeleyebilir (Ross, 2010).

Primer hipotiroidizm

Hipotiroidizmin % 95’ten fazlasını primer hipotiroidizm oluşturur. Tiroit bezinde destrüksiyona neden olan bir hastalık, tirotoksikozu kontrol etmek amacıyla uygulanan ablatif tedaviler, kalıtsal biyosentetik defektlere bağlı olarak yetersiz hormon sentezi, iyot eksikliği veya hormonogenezin çeşitli ilaç ve kimyasallarla inhibisyonu sonucunda primer defektin tiroit bezinde olduğu hastalık grubunu kapsar. Santral hipotiroidizmin aksine bu grup hastalıkta genellikle tiroit bezindeki büyüme (guatröz hipotiroidizm) eşlik eder. Burada primer hipotiroidizme yol açan en sık sebepler tartışılacaktır (Devdhar ve ark., 2007).

Kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidit

İyot eksikliği olmayan bölgelerde hipotiroidinin en sık sebebidir. Sıklıkla guatr eşlik edebildiği gibi nadiren etmeyebilir. Patolojik olarak tiroit bezinde hücrel ve antikor aracılı bir destrüksiyon vardır. Tiroit bezinde masif lenfosit infiltrasyonu vardır. Atrofik miksödemde lenfosit infiltrasyonu yanında ağırlıklı olarak fibrözis vardır. Hastaların çoğunda tiroit bezinin farklı komponentlerine (tiroit peroksidaz, tiroglobulin, TSH reseptör, TSH bloke eden antikor) karşı serumda ölçülebilir antikorlar tespit edilir. Fakat tipik olarak vakaların çoğunda anti TPO pozitifdir ve titresisi yüksektir (Greenspan, 2001; Devdhar ve ark., 2007). TSH reseptör bloke eden antikorların olduğu Hashimoto tiroiditinde ise tiroit bezinde atrofi mevcuttur. Daha nadir olarak bazı hastalarda tiroit stimüle eden antikorların neden olduğu geçici tirotoksikoz (Hashimoto tiroidit) gelişir (Devdhar ve ark., 2007). Hashimoto tiroiditindeki guatr diffüz, üzeri pürüklü ve kauçuk kıvamındadır. Zamanla guatr gerileme eğilimine girebilir fakat vakaların çoğunda sebat eder. Tiroit hastalıklarının çoğunda olduğu gibi Hashimoto tiroiditi de kadınlarda erkeklere nazaran çok daha sık görülür. Aşkar hipotiroidizm sıklığı % 1 ile % 2 arasında değişir. Özellikle yaşlı kadınların % 15’inde tiroit antikorları tespit edilebilir. Tiroit antikorları tespit edilen ötiroit bireylerde aşkar hipotiroidi gelişme sıklığı artar. Hashimoto tiroiditi kronik otoimmün bir hastalık olduğu için hastalarda diğer otoimmün hastalıkların eşlik etme sıklığı normal popülasyona göre belirgin bir şekilde artmıştır. Otoimmün poliglandüler sendrom olarak adlandırılan bu durumda Hashimoto tiroiditi diğer otoimmün endokrin hastalıklar (kronik otoimmün adrenal yetmezlik, tip 1 diyabetes mellitus, hipogonadizm

gibi) ve endokrin olmayan otoimmün hastalıklar (pernisyöz anemi ve vitiligo gibi) eşlik edebilir (Larsen ve Davies, 2003; Devdhar ve ark., 2007).

İyot durumu

İyot eksikliği olan bölgelerde hipotiroidinin en sık sebebini iyot eksikliği oluşturur. Sıklıkla guatr eşlik eder. İyot fazlalığı da geçici hipotiroidizme yol açar. Bu durum Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinir. Zeminde tiroit patolojisi olmayan bireylerde bu etki gelişmez. Özellikle kronik otoimmün tiroidit, daha önce subakut tiroidit geçirenler veya daha önce RAI tedavisi alanlar veya tiroit cerrahisi olanlar Wolff-Chaikoff etkisinden kurtulamazlar ve hipotiroidizm gelişir (Wiersinga, 2010). İyot açısından zengin olan radyokontrast alımı veya antiaritmik bir ajan olan amiodaron kullanımı da tiroit disfonksiyonlarına yol açabilir (Devdhar ve ark., 2007).

Tiroidektomi ve radyoaktif iyot (RAI) kullanımı

Graves hastalığı ve toksik guatrın tedavisi için uygulanan tiroidektomi ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisi hipotiroidizmin yaygın sebeplerindendir. Ancak parsiyel tiroidektomi sonrası rezidü tiroit dokusu nedeniyle hipotiroidizm gelişmez. RAI tedavisi sonrası hipotiroidi gelişmesi haftalar veya birkaç ay sonrası gelişebilir. Bu nedenle vakaların erken yakalanması ve uygun replasman tedavisi için özellikle RAI tedavisi alan hastaların periyodik takibi gereklidir (Devdhar ve ark., 2007).

Eksternal radyoterapi

Baş, boyun veya tüm vücuda uygulanan radyoterapi, uygulamadan birkaç yıl sonra hipotiroidizme yol açabilir. Bu hastaların da periyodik takibi gereklidir (Devdhar ve ark., 2007).

İlaçlar

Klinik pratikte sık kullanılan amiodaron ve lityum hipotiroidiye neden olabilir. Hipotiroidizme yol açan diğer ilaçlar; perklorat, ethionamid, interferon alfa ve interlökin-2'dir. Bu ilaçlara başlanmadan ve tedavi sırasında tiroit fonksiyon testleri takip edilmelidir. İlaçlar kesilince genellikle tiroit fonksiyon testleri normalleşir. Hipertiroidi tedavisinde kullanılan antitiroit ilaçlar olan propiltiourasil ve metimazolün gerekenden fazla dozda kullanımı da hipotiroidiye neden olabilir (Larsen ve Davies, 2003; Devdhar ve ark., 2007).

İnfiltratif ve enfeksiyon hastalıkları

Hipotiroidizmin çok daha nadir sebeplerini oluştururlar. Bunlar Riedel tiroiditi, sarkoidozis (santral hipotiroidiye de neden olabilir), hemokromatozis, lösemi, lenfoma, sistinozis, amiloidozis, skleroderma, mikobakterium tüberkülozis ve pnömösisis karinidir (Devdhar ve ark., 2007).

Çocuk ve infantlarda hipotiroidizm

Tiroit bezi agenezisi veya disgenezisi, tiroit hormon biosentezindeki defektler ve gebelik sırasında annenin antitiroit ilaç kullanımı infantlarda görülebilen hipotiroidizm nedenidir (Devdhar ve ark., 2007).

Generalize tiroit hormonu direnci

Çok nadir görülen, T3 reseptör genindeki mutasyonlar ne-

ticesinde oluşan otozomal resesif bir hastalıktır. Bu hastalarda T3 ve T4 düzeyleri artmış fakat TSH normal veya yüksek düzeydedir. Hastalığın ağırlığına bağlı olarak hastalar klinik olarak hipotiroid, ötiroid veya hipertiroit olabilirler. Sıklıkla ötiroidtirler (Devdhar ve ark., 2007).

Transient hipotiroidizm

Sıklıkla subakut tiroiditlerin seyrinde geçici hipotiroidizm gelişir. Bunlar granümatöz (DeQuervain) tiroidit, ağrısız tiroidit ve postpartum tiroidittir. Granümatöz tiroidit sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonu takiben gelişen ve viral orjinli olduğu düşünülen bir hastalıktır. Palpasyonla tiroit muayenesi çok ağrılıdır. Hastalık genellikle bir tirotoksik faz ile başlar, bunu ötiroid ve sıklıkla birkaç hafta veya birkaç ay süren hipotiroid fazları izler. Genellikle ötiroid hale dönerler, çok nadiren hipotiroidi kalıcı olur. Otoimmün bir form olan ağrısız tiroidit ve postpartum tiroiditin de benzer fazları vardır. Fakat bunlarda üst solunum yolu enfeksiyonu gibi prodromik sendrom görülmez (Greenspan, 2001; Devdhar ve ark., 2007). Postpartum tiroidit postpartum kadınların % 3 ile % 16'sında görülebilir. Tip 1 diyabeti ve TPO antikoru müspet olan kadınlarda görülme sıklığı artar. Postpartum tiroiditi olan kadınların sonraki doğumlarında tekrarlama riski % 40'tır. Beş yıl içinde kadınların yaklaşık % 20-30'unda kalıcı hipotiroidizm gelişir (Wiersinga, 2010).

Tüketim hipotiroidizm

Çok nadir görülür. Hipotiroidizm çeşitli vasküler ve fibrotik tümörlerin bir sonucu olarak meydana gelir. Sözü edilen tümörlerde mevcut olan tip 3 deiyodinaz enzimi T₄ ve T₃'ü sırasıyla inaktif reverse T₃ ve T₂'ye dönüştürür (Devdhar ve ark., 2007).

Subklinik hipotiroidizm

Serum T₃ ve T₄ düzeylerinin normal sınırlarda olduğu ve TSH'nın orta derece yükseldiği hafif tiroit yetmezliğini ifade eden bir durumdur. Kompense, erken, sinsi, hafif, minimal semptomatik veya preklinik hipotiroidizm olarak da adlandırılmaktadır. Etiyoloji aşikar primer hipotiroidizm ile benzerdir (Devdhar ve ark., 2007). Bir çalışmada subklinik hipotiroidi etyolojisinde vakaların % 55'inde kronik otoimmün tiroidit tespit edilmiştir (Hamburger ve ark., 1985). Diğer sık karşılaşılan sebepler; RAI ile tiroit ablasyonu, parsiyel tiroidektomi, anti tiroit ilaçlar, eksternal radyoterapi, amiodaron ve lityum gibi ilaçlar, radyokontrast maddeler, aşikar hipotiroidide yetersiz tiroit hormonu replasman tedavisidir (Devdhar ve ark., 2007). Subklinik hipotiroidizm, aşikar hipotiroidizmin erken safhasını temsil eder. Subklinik hipotiroidizm olanların aşikâr hipotiroidizme progresyonu yıllık % 4-18'dir. Aşikâr hipotiroidizme ilerleme riski anti tiroit antikoru mevcudiyetinde, serum TSH'nın 20 µU/mL'den yüksek olanlarda, RAI tedavisi veya eksternal radyoterapi öyküsü olanlarda ve kronik lityum tedavisi alanlarda yüksektir. Bazı hastalarda subklinik hipotiroidinin kendinden düzeldiği gözlenir. Bu hastalar subakut tiroidit gibi geçici tiroidit geçirmiş hastalar olabilir (Devdhar ve ark., 2007).

Adından da anlaşılacağı gibi subklinik hipotiroidi vakaları asemptomatik hastalardır. Fakat bazı çalışmalar bazı hastaların hafif de olsa semptomatik olabileceğini ileri sürmektedir. Halsizlik, güçsüzlük, depresyon, bilişsel ve hafıza bozuklukları ve uyku bozuklukları görülebilir. Kadınlarda

da menoraji ve fertilitate problemleri görülebilir. Gebelikteki subklinik hipotiroidizm fetüs gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (Devdhar ve ark., 2007).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar subklinik hipotiroidizmin kardiyovasküler risk faktörü olabileceğini ileri sürmüştür. Aortik ateroskleroz ve miyokard infarktüsü riskinin arttığı bildirilmiştir (Hak ve ark., 2000). Ayrıca total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) artar ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol azalır (Michalopoulou ve ark., 1998; Bindels ve ark., 1999).

Tablo 2. Hipotiroidizmde semptom ve bulgular

Mekanizma	Semptomlar	Bulgular
Metabolik işlevlerin yavaşlaması	Yorgunluk ve halsizlik	
	Egzersiz dispnesi	
	Kilo alımı	Hareket ve konuşmada yavaşlama
	Bilişsel bozukluklar	Tendon reflekslerinde gecikme
	Mental retardasyon (infantlarda)	Bradikardi
	Konstipasyon	Karotenemi
Matriks birikimi	Büyüme geriliği	
	Cilt kuruluğu	Saçlarda kabalaşma
	Boğuk seslilik	Yüzde şişkinlik, kaşlarda kayıp
		Periorbital ödem
		Makroglossi
	Miyalji ve parastezi	Diyastolik hipertansiyon
	Depresyon	Plevral ve perikardiyal efüzyon
	Menoraji	Asit
	Artralji	Galaktore
	Puberte gecikmesi	

3. Klinik prezentasyon

Klinik prezentasyon hastalığın şiddetine, başlama yaşına ve süresine göre değişir. Bu durum biyokimyasal hipotiroidizmin derecesi ile ilişkili olmasına rağmen, kişiler arasında ciddi farklılıklar olabileceği hatırlanmalıdır. Biyokimyasal hipotiroidizm derecesi aynı olan hastaların bazısında ciddi hipotiroidizm semptomları olabileceği gibi bazılarında ise çok hafif olabilmektedir. Benzer durum tirotoksikoz için de geçerlidir. Semptomlar çoğu zaman yorgunluk, isteksizlik, halsizlik, soğuğa tahammülsüzlük, konstipasyon, miyalji, menstrüel bozukluklar, hafıza değişiklikleri ve kilo alma gibi tiroit fonksiyonları normal olan bireylerde de görülebilen non spesifik semptomlar olabilir (Tablo 2) (Devdhar ve ark., 2007; Ross, 2010).

Beslenme ve metabolizma

Hipotiroidizmde bazal metabolizma hızında ve oksijen tüketiminde azalma olur. Termogenezde azalma soğuk intoleransına neden olur. İştah ve gıda alımında azalma olmasına rağmen su ve tuz retansiyonu ve yağ birikimi nedeniyle kilo artışı olur. Lipolizde, yağ asidi biyosentezinde ve protein döngüsünde azalma olur. Kolesterol klirensindeki azalma nedeniyle total ve LDL kolesterolün ve trigliseridin artmasına neden olur. Yani hipotiroidizm aterojenik lipid profiline yol açar. Özellikle ciddi hipotiroidizmde azalan renal serbest su

klirensi nedeniyle hiponatremi olur (Devdhar ve ark., 2007).

Kardiyovasküler sistem

Miyokard kontraktilitede ve kalp hızındaki azalma kardiyak output ve egzersiz toleransının azalmasına yol açar (Devdhar ve ark., 2007). Sistemik vasküler dirençte artma, ekstrasellüler volümde artma ve endotelial disfonksiyon sonucu diyastolik hipertansiyon gelişir (Wiersinga, 2010). Perikardiyal efüzyon EKG de düşük voltaj ve elektriksel alternansa neden olur (Devdhar ve ark., 2007).

Cilt ve ekleri

Hidrofilik glikozaminoglikanın birikimi ve artmış kapiller geçirgenlik interstiyel (müsinöz) ödeme yol açar. Deri şiş, soluk ve kaba görünümündedir. Göz çevresinde, el ve ayak sırtlarında ve supraklaviküler fossada ödem olur. Karotenin vitamin A'ya dönüşümü azalır ve hiperkarotenemi olur. Böylece derideki solukluğa ilaveten sarımtırak bir görünüm oluşur. Ayrıca deri perfüzyonunun azalması soğuk ve soluk deriye yol açar. Eşlik eden aneminin de derinin soluk görünümünde katkısı olur ve sonuçta soğuk, soluk, kaba ve sarımtırak deri görünümü oluşur. Saç kaba ve kırılıdır. Terleme azalır (Utiger, 2001; Devdhar ve ark., 2007).

Sinir sistemi

Uykuda artma, düşünmede yavaşlama ve hafıza değişiklikleri sık görülür. Derin tendon reflekslerinde azalma olur. Karpal tünel sendromu ayırıcı tanısında hipotiroidizm akla gelmelidir (Devdhar ve ark., 2007).

Solunum sistemi

Tiroit hormonlarının solunum merkezinin kontrolündeki rolleri nedeniyle ciddi hipotiroidizmde hipoventilasyon ve hiperkapni gelişir. Solunum kaslarında miyopati olur. Makroglossi ve larinks ödemi uyku apnesi sendromuna neden olur. Plevral sıvı ve obezitenin eşlik etmesi de solunum yetmezliğine katkıda bulunabilir (Devdhar ve ark., 2007).

Gastrointestinal sistem

Barsak motilitesinde azalma sonucu konstipasyon görülebilir.

Hemopoetik sistem

Oksijen ihtiyacındaki azalmaya paralel olarak eritropoetin yapımı azalır ve normokrom normositik anemi olur. Otoimmün hipotiroidide % 10 pernisiyöz anemi görülür. Malabsorbsiyon sonucu folat eksikliği gelişebilir. Bunlar makrositer anemiye neden olur. Menoraji ve demir emiliminin bozulması da mikrositer anemiye yol açar. Faktör 8'de azalma pıhtılaşma defektine yol açar (Utiger, 2001).

Reproduktif sistem

Oligo-amenore veya hipermenore-menoraji görülebilir. Primer hipotiroidide TRH artacağından orta derece prolaktinde artma olur. Hiperprolaktinemi sonucu hipogonadotropik hipogonadizm oluşur. Fertilitate azalır ve düşük riski artar. Hipotiroidide seks hormon bağlayıcı globulin azaldığı için erkeklerde total testosteron düzeyi azalır. Bu nedenle hipotiroidili erkek hastalarda gonadal durumu değerlendirmek için serbest veya bioavailable testosteron düzeyine göre karar vermek yerinde olur (Devdhar ve ark., 2007).

4. Hipotiroidi ve gebelik

Gebelerin % 1-2'sinde aşikar hipotiroidi ve % 2,5'unda subklinik hipotiroidi görülür. Annede tiroit hormon metabolizması artar ve ayrıca fetusun gelişimi için gerekli olan tiroit hormonlarının transplasental transportu nedeniyle gebelikte tiroit hormonu ihtiyacı artar. Aşikar veya subklinik hipotiroidizm spontan abortus, pre-eklampsi, düşük riski, erken doğum ve postpartum kanama riskini artırır (Devdhar ve ark., 2007). Otoimmün tiroit hastalığı olup ötiroid olan gebelerde levotiroksin replasman tedavisinin düşük ve erken doğum riskini azaltabileceği ileri sürülmüştür (Negro ve ark., 2006).

Normal fetal nöropsikoentellektüel gelişimi ve normal beyin gelişimi için annenin tiroit hormonlarının normal olması gereklidir. Fetal tiroit dokusunun fonksiyon görmesi gebeliğin 10-12. haftalarında başlar. Serbest T4 ve TSH konsantrasyonunun yetişkin düzeye ulaşması ise 36. haftaları bulur. O halde santral sinir sisteminin gelişim ve olgunlaşmasının en belirgin olduğu 1. ve 2. trimesterde tiroit hormonunun temel kaynağı annedir. Gebeliğin erken dönemlerindeki aşikar hipotiroidizm fetusun nöropsikoentellektüel fonksiyonlarında ciddi ve kalıcı hasara neden olabilir. Oysa daha geç dönemlerdeki hipotiroidizmin etkisi daha hafiftir ve kısmen geri dönüşümlüdür. (Devdhar ve ark., 2007). Gebelik esnasındaki subklinik hipotiroidizmde de fetusun nörokognitif fonksiyonlarının etkilenebileceği savunulmuştur (Haddow ve ark., 1999).

5. Tarama

Öyküsünde hipotiroidiye ait semptom ve bulgular, tiroidektomi, RAI tedavisi, tiroit hormon sentezini etkilediği bilinen ilaç kullanımı, kendisinde ve ailesinde otoimmün tiroit veya tiroit dışı hastalık, kranial radyoterapi, hipotalamo-hipofizer hastalığı olan, özellikle yaşlı kadınlar, ciddi hiperlipidemi, hiponatremi, serum kreatin kinazda artış, anemi, perikardiyal veya plevral efüzyon, gebeliği olan veya gebelik planlayan, fizik muayenesinde guatr ve hipotiroidiye ait bulgular olan hastalarda tiroit fonksiyon testleri bakılmalı ve sonuçlara göre gerekli diğer tetkikler ilave edilmelidir. Aşikar hipotiroidi saptanan hastalarda kronik otoimmün tiroidit açısından anti TPO ve anti TG antikörleri bakılır.

Tablo 3. Serum TSH konsantrasyonunu etkileyen hastalıklar

Düşük serum TSH
Primer hipertiroidizm
Hipertiroidizmin iyileşme aşaması
Ötiroid hasta sendromu
İHipergonadotropineminin (gebeliğin erken dönemi, molar gebelik, koriokarsinoma) neden olduğu tiroksikozlar
İlaç (dopamin agonistleri, glukokortikoidler, somatostatin analogları, fenitoin)
Santral hipotiroidizm
Yüksek serum TSH
Primer hipotiroidizm
Ötiroid hasta sendromunun iyileşme dönemi
İlaç (dopamin antagonistleri, amiodaron, sodyum ipodat)
TSH salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma)
Adrenal yetmezlik
Heterofilik antikör etkileşimi
Jeneralize tiroit hormon direnci
Santral hipotiroidi

Subklinik hipotiroidizm, ağrısız (sessiz) tiroidit ve postpartum tiroiditlerde de antikör pozitifliği kalıcı aşikar hipotiroidi gelişme riskini gösterdiğinden bu vakalarda da anti TPO bakılmalıdır (Ross, 2010; Greenspan, 2001). Tarama testi olarak TSH önerilmekle beraber bazı durumlarda TSH ölçümü hatalara neden olabilir. Örneğin santral hipotiroidide serum TSH düşük veya uygunsuz olarak normal olabilir. Diğer bir durum tiroit dışı akut veya kronik hastalıklar nedeniyle hospitalize edilen hastalardır. Bu hastalarda da TSH sekresyonu gerçek bir tiroit hastalığı olmaksızın etkilenebilir, ya da TSH sekresyonunu azaltan dopamin, glukokortikoid, fenitoin ve somatostatin analogları (octreotid gibi) gibi ilaçların kullanımı veya TSH sekresyonunu artıran dopamin antagonistlerinin (metoklopramide, domperidon), amiodaron ve sodyum ipodate kullanımı da hatalı tanılara neden olabilir. Bu nedenle tiroit dışı hastalığı bulunan özellikle yoğun bakım hastalarına çok gerekli olmadıkça tiroit fonksiyon testlerini istememek en doğru yaklaşımdır (Ross, 2010; Atmaca, 2011; Greenspan, 2001). Tablo 3'te TSH ölçümünü, sentez ve sekresyonunu etkileyen durumlar gösterilmektedir (Ross, 2010).

6. Tanı

Tanı klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucu konur. Genellikle uygun kliniği olan hastalarda tiroit hormonlarının ölçümü ile tanı kolayca konur. Ancak bazı nadir durumlarda tanı daha zor veya ileri tetkikler gerektirebilir. Tiroksin bağlayan globulin düzeyini etkileyen birçok durum (östrojen kullanımı, nefrotik sendrom gibi) serum total T4 (TT4) ve total T3 (TT3) düzeylerini de etkileyebilir. Bu nedenle sT4 ve sT3 ölçümü tercih edilir. Tarama testi olarak önce TSH ölçümü yapılır, TSH yüksek çıkarsa sT4 ve gerekirse sT3 ölçülür. Primer hipotiroidizmde plazma TSH yüksek ve sT4 düşüktür. sT3 genellikle ileri hipotiroidi evresinde düşmeye başlar. sT3 ve sT4'ün normal fakat TSH'nın arttığı duruma da subklinik hipotiroidi denir. Santral hipotiroidide sT4 düşüklüğü ile birlikte TSH düşük veya normal veya daha nadir olarak hafif yüksek olabilir (immünoreaktif TSH) (Atmaca ve ark., 2007).

Tanı primer hipotiroidi (aşikar veya subklinik) ise etyolojiyi ortaya koymak için anti TPO antikoru ve anti TG antikoru ölçümü yapılır. Otoimmün hipotiroidide genellikle tiroit antikörleri (anti TPO ve anti TG) pozitif ve titresi yüksektir. Öyküde tiroidektomi veya RAI tedavisi olması etyolojiyi ortaya koymak bakımından önemlidir. Ayrıca hipotiroidiye yol açabilecek ilaç sorgusu da önemlidir. Tiroit fonksiyon testleri santral hipotiroidiyi destekliyorsa ayırıcı tanıda ötiroid hasta sendromu göz önüne alınmalıdır. Ötiroid hasta sendromu yoksa veya kesin ayırım yapılamıyorsa santral hipotiroidi açısından hipofiz görüntülemesi (tercihen hipofiz MR) yapılır. Santral hipotiroidiye neden olan herhangi bir patoloji genellikle diğer hipofiz hormonlarını da etkileyeceğinden diğer hipofiz hormonlarının ölçümü de yapılır (Devdhar ve ark., 2007).

7. Tedavi

Hipotiroidi tedavi edilmezse ciddi morbiditeye ve ileri dönemde miksödem koma ve ölüme yol açabilir. Tedavide tiroit hormonu replasman tedavisi yapılır ve ilaç olarak sentetik tiroksin (T4) tercih edilir. Hastaların çoğunda teda-

vi ömür boyu sürmelidir. Ancak subakut tiroitit ve ilaçların neden olduğu geçici hipotiroidilerde tiroit replasman tedavisi de geçicidir (Devdhar ve ark., 2007). Tedavide amaç ötiroidi sağlanması, semptomların düzeltilmesi ve guatröz hipotiroidi olanlarda guatr hacminin azaltılmasıdır. Tiroit hormonu replasmanı ile primer hipotiroidide TSH'nın, santral hipotiroidide ise T4'ün normal sınırlara getirilmesi amaçlanır (Larsen ve Davies, 2003; Devdhar ve ark., 2007).

Tiroksin tedavisine başlamadan önce dikkat edilmesi gereken birkaç nokta var. Hipotiroidide metabolizma yavaşladığı için koroner hastalığı olan bir hastada tiroksin tedavisi miyokard oksijen ihtiyacını ve dolayısıyla iskemisini artırarak hasta için tehlike oluşturabilir. O halde koroner hastalığı olan veya yaşlı bireylerde düşük doz T4 ile başlamak ve sonra 1-2 haftalık aralarla dozu artırmak gerekir. Başlangıç dozu olarak 12,5-25 µg ve sonra 25 µg'lık artışlarla hasta için gerekli doza ulaşılır. Genç ve sağlıklı hastalarda 1,6 µg/kg/gün olarak T4 başlanabilir (Ross, 2010).

Diğer dikkat edilmesi gereken nokta eşlik etmesi muhtemel olan adrenal yetmezlik varlığıdır. Tiroit hormonu kortizolün karaciğer üzerindeki metabolizmasını hızlandırdığı için hipotiroidide kortizol metabolizması yavaşlamıştır. Böyle bir hastada adrenal yetmezlik eşlik ediyorsa ve hipotiroidi için tiroit hormonu replasmanı başlandığında adrenal kriz gelişebilir. Hashimoto tiroitidinde otoimmün primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı) eşlik edebilir. Santral hipotiroidide de sekonder adrenal yetmezliği riski çok yüksektir. Böyle durumlarda adrenal krizin gelişmemesi için kortizon replasman tedavisi ile birlikte veya sonrası T4 başlanmalıdır (Greenspan, 2001; Larsen, 2003).

Tablo 4. Levotiroksin (T₄) ihtiyacını artıran faktörler

Gebelik
Kilo alımı
T4 katabolizmasının arttığı durumlar
Rifampin
Karbamazepin
Fenitoin
Fenobarbital
Imatinib
Malabsorbsiyon veya T4 atılımında artış
Gastrointestinal hastalıklar (çölyak hastalığı gibi)
Mide asit sekresyonunda bozulma
T4 emilimi ile etkileşime giren ilaçlar
Ferröz sülfat
Kolestiramin veya kolestipol
Sükralfat
Alüminyum hidroksit jel
Kalsiyum karbonat
Sertalin
Raloksifen
Omeprazol
Nefrotik sendrom
Östrojen tedavisi
Progressif tiroit disfonksiyonu
Otoimmün tiroitit
Boyun bölgesine radyoterapi uygulanması

Tedavi amaçlı T3 de verilebilir. Ancak T4'ün yarılanma ömrü yaklaşık yedi gün olduğu için ilacın günde tek doz halinde verilmesi kanda sabit bir konsantrasyon sağlayabilir. Doz değişimi için bir sonraki kontrol dört-altı hafta sonra yapılır. Verilen T4 periferde aktif hormon olan T3'e dönüştürülür. Böylece kanda hem T3 hem T4 normalizasyonu sağlanır. Hedef TSH 0,5 ile 2-3 mIU/L olarak ayarlandıktan sonra kontrollere yıllık veya durum gerektiriyorsa daha sık aralıklarla devam edilir. T4 emilimi boş midede daha iyi olduğu için ilaç tercihen sabahları kahvaltıdan yarım ila bir saat önce alınır. Kalsiyum, demir, antiacid, proton pompa inhibitörleri, antikonvülsanlar ilacın emilimini engellediği için söz konusu ilaçlar farklı zamanlarda verilmelidir (Devdhar ve ark., 2007).

Doz ayarlamasının gerektiği bazı durumlar Tablo 4'te verilmiştir. Gebelik, bazı gastrointestinal hastalıklar ve ilaç atılımının arttığı nefrotik sendromda veya metabolik hızın arttığı bazı hastalıklarda ilaç dozunda artma ihtiyacı olur. Yaşlanma ile doğum sonrası, kilo kaybı sonrası veya androjen tedavisi sırasında da az miktarda doz azaltma ihtiyacı hasıl olur (Ross, 2010). Tiroksinin doz fazlalığında subklinik veya aşikar hipertiroidizm gelişir. 65 yaş üzeri kadınlarda düşük serum TSH kalça ve vertebra kırıklarında artmış riskle ilişkili bulunmuştur (Bauer ve ark., 2001). Yine 60 yaş üzeri bireylerde TSH'nın 0,1 altında olması artmış atrial fibrilasyon riski ile ilişkili bulunmuştur (Sawin ve ark., 1994).

Gebelikte hipotiroidizm tedavisi

Fetusun nörokognitif gelişimi açısından maternal ötiroidizm önemli olduğu için gebelikte hipotiroidizm nedeniyle tedavi alan hastaların ve hipotiroidizm gelişme riski yüksek olan gebelerin daha yakın takibi gerekmektedir. Bu nedenle hipotiroidili hastaların gebeliği doğrulanır doğrulanmaz TSH ölçülmeli ve tiroksin dozu ayarlanmalıdır. İki üç haftada bir TSH kontrolü yapılır. Gebelikte T₄ ihtiyacının arttığı göz önünde tutulmalıdır. T₄ ihtiyacı genellikle sekizinci haftalardan itibaren artış gösterir ve 16-20. haftalarda sabitleşir (Devdhar ve ark., 2007; Ross, 2010). Gebelerde hedef TSH'nın ne olması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla beraber genellikle 0,4-2 mIU/L arası olarak hedeflenir (Devdhar ve ark., 2007). Tiroit veya başka otoimmün hastalığı olan veya ailesinde otoimmün hastalığı olan tüm gebelere TSH taraması yapılmalıdır (Devdhar ve ark., 2007).

Subklinik hipotiroidizm tedavisi

Subklinik hipotiroidizmin tedavi gerekliliği konusunda bir görüş birliği yoktur. Çünkü subklinik hipotiroidizmin klinik olarak önemli bozukluklara yol açıp açmadığı eğer klinik bozulmalara yol açıyorsa tedavi ile daha iyi sonuçlar elde edilmediği bilinmemektedir. Ancak TSH 10 mIU/L üzerinde ise, TSH 5-10 mIU/L arası saptanıp; hipotiroidi ile ilgili belirti ve bulgular (guatr, halsizlik, yorgunluk gibi) varsa, ailesinde tiroit hastalığı öyküsü olanlar, gebelik, sigara kullanımı ve ciddi hiperlipidemi varlığında subklinik hipotiroidi tedavi edilmelidir (Devdhar ve ark., 2007; Ross, 2010).

Miksödem koması

Klinik olarak ciddi hipotiroidizmi ifade eder. Geçmişte mortalitesi % 60-70 idi. Erken tanı ve ileri bakım imkânları nedeniyle bu oran günümüzde % 20-25'lere düşmüştür. Hastaların çoğu uzun süre veya kontrolsüz hipotiroidizmi olan

yaşlı kadınlardır. Hipotermi, miyokard infarktüsü, felç, enfeksiyon, santral sinir sistemi ve travma gibi faktörlerle mik-södem koması presipite olur (Larsen, 2003; Devdhar ve ark., 2007).

Stupora eşlik eden konfüzyon ya da komadaki hastalarda hipotermi ve hipotiroidi saptandığında mik-södem komasından söz edilebilir. Fizik muayenede deri kuru, kaba ve pullu saçlar kaba ve seyrek, deri ve yumuşak dokuda gode bırakmayan ödem, makroglossi, seste kabalaşma ve derin tendon reflekslerinde azalma tespit edilir. Ayrıca hipoventilasyon, bradikardi, kardiyak kontraktilitede azalma, barsak motilitesinde azalma, parolitik ileus, megakolon ve perikardiyal effüzyon eşlik edebilir. Bradikardi ve hipotermi eşlik etmesi, ateş ve taşikardi yapan ve komayı presipite eden enfeksiyonun maskelenmesine sebep olur (Larsen ve Davies, 2003; Devdhar ve ark., 2007).

Laboratuar olarak artmış TSH ve ileri derecede düşük T_4 ve T_3 tespit edilir. Fakat bu hastaların çoğunda tiroit dışı hastalık eşlik ettiğinden ötiroid hasta sendromunun bir sonucu olarak TSH çok yüksek olmayabilir. Anemi, hiponatremi, hiperkolesterolemi, laktat dehidrogenaz ve kreatin fosfokinaz artışı, hipoksemi, hiperkapni ve asidoz diğer laboratuar bulgulardır (Devdhar ve ark., 2007). Hastalar yoğun bakım ünitesinde monitörize edilerek tedavi edilmelidir. Tedavide özellikle solunum desteği çok önemlidir. Gerekirse mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır. Hipotermiyi düzeltmek için hasta battaniye ile ısıtılmalıdır. Mental bozukluğa katkıda bulunan hipoglisemi ve hiponatremi tedavi edilmelidir. Komayı presipite eden bir hastalık varsa araştırılmalıdır. Ak-

ciğer grafisi ve gerekli kültürler istenerek enfeksiyon araştırılmalıdır. Enfeksiyon varsa tedavi edilmelidir (Larsen ve Davies, 2003). Tiroit hormonu replasmanı kortizol metabolizmasını hızlandıracağı için tüm hastalara ilk 24-48 saatte stres dozunda steroid verilmelidir. T_4 tek başına veya T_3 ile kombine edilerek verilebilir. Başlangıç T_4 dozu intravenöz olarak 300-600 µg olarak başlanır. Daha sonra 50-100 µg/gün olarak devam edilir. Hastanın durumu düzelmeye başladığında tedaviye oral olarak devam edilir. T_3 verilecekse ilk gün 10-20 µg 4 saatte bir intravenöz verilir. Takiben doz azaltılarak oral tedaviye geçilir (Larsen ve Davies, 2003; Devdhar ve ark., 2007).

Cerrahi öncesi hipotiroidizm tedavisi

Hipotiroidizmde cerrahi tedavi uygulandığında bazı komplikasyonlarda artma olur. Bu hastalarda perioperatif veya postoperatif ileus, hipotansiyon, hiponatremi ve santral sinir sistemi disfonksiyonu gelişme riski artar. Ayrıca bu hastalarda enfeksiyona bağlı ateş daha az gelişir ve anestezi ve opiatlara karşı sensitivite söz konusudur. Acil cerrahinin söz konusu olduğu hipotiroidik hastalarda cerrahi ertelenmemelidir. Yine de bu hastalar sözü edilen komplikasyonlar açısından dikkatle izlenmeli ve tedavi edilmelidirler. Elektif cerrahi yapılacak hastalarda ise ötiroidi sağlanana kadar cerrahi ertelenmelidir. T_4 tedavisi altında olup cerrahi sonrası oral alamayan hastalar için intravenöz T_4 verilir. Oral dozun % 70-80'i paranteral verilir (Utiger, 2001; Larsen ve Davies, 2003).

KAYNAKLAR

- American Thyroid Association (ATA), Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists 2004. Joint statement on the U.S. food and drug administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium, *Thyroid*. 14, 486.
- Atmaca, H., 2011. Tiroid bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri içinde, 3. baskı, H. Şahinoğlu, A. Dilek ve A. Kaya, eds. Nobel Matbaacılık, İstanbul, pp. 1430-1432.
- Atmaca, H., Tanrıverdi, F., Gökçe, C., Unluhizarci, K., Keleştimur, F., 2007. Do we still need the TRH stimulation test? *Thyroid*. 17, 529-533.
- Bauer, D.C., Ettinger, B., Nevitt, M.C., Stone, K.L., 2001. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann. Intern. Med.* 134, 561-568.
- Bindels, A.J., Westendorp, R.G., Frölich, M., Seidell, J.C., Blokstra, A., Smelt, A.H., 1999. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: A need for case finding? *Clin. Endocrinol.* 50, 217-220.
- Blakesley, V., Awni, W., Locke, C., Ludden, T., Granneman, G.R., Braverman, L.E., 2004. Are bioequivalence studies of levothyroxine sodium formulations in euthyroid volunteers reliable? *Thyroid*. 14, 191-200.
- Devdhar, M., Ousman Y.H., Burman, K.D., 2007. Hypothyroidism. *Endocrin. Metab. Clin.* 36, 595-615.
- Fish, L.H., Schwartz, H.L., Cavanaugh, J., Steffes, M.W., Bantle, J.P., Oppenheimer, J.H., 1987. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *New Engl. J. Med.* 316, 764-770.
- Greenspan, F.S., 2001. The thyroid gland. In *Basic and Clinical Endocrinology*, 6th. Ed, F.S. Greenspan and D.G. Gardner, eds. McGraw-Hill, New York, 201-272.
- Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Allan, W.C., Williams, J.R., Knight, G.J., Gagnon, J., O'Heir, C.E., Mitchell, M.L., Hermos, R.J., Waisbren, S.E., Faix, J.D., Klein, R.Z., 1999. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New Engl. J. Med.* 341, 549-555.
- Hak, A.E., Pols, H.A., Visser, T.J., Drexhage, H.A., Hofman, A., Witteman, J.C., 2000. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann. Intern. Med.* 132, 270-278.
- Hamburger, J.I., Meier, D.A., Szpunar, W.E., 1985. Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients [letter]. *New Engl. J. Med.* 313, 267-268.
- Jonklaas, J., Davidson, B., Bhagat, S., Soldin, S.J., 2008. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 299, 769-777.
- Kahaly, G.J., 2000. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 10, 665-679.
- Larsen, P.R., Davies, T.F., 2003. Hypothyroidism and thyroiditis. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th. Ed, L. Kronenberg and M. Polonsky, eds. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 423-456.
- Michalopoulou, G., Alevizaki, M., Pipingos, G., Mitsibounas, D., Mantzos, E., Adamopoulos, P., Koutras, D.A., 1998. High serum cholesterol levels in persons with 'high normal' TSH levels: Should one extend the definition of subclinical hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 138, 141-145.

- Negro, R., Formoso, G., Mangieri, T., Pezzarossa, A., Dazzi, D., Hassan, H., 2006. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: Effects on obstetrical complications. *J. Clin. Endocr. Metab.* 91, 2587-2591.
- Ross, D.S., 2010. Diagnosis of and screening for hypothyroidism. <http://www.uptodate.com> 2012.
- Sawin, C.T., Geller, A., Wolf, P.A., Belanger, A.J., Baker, E., Bacharach, P., Wilson, P.W., Benjamin, E.J., D'Agostino, R.B., 1994. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *New Engl. J. Med.* 331, 1249-1252.
- Utiger, D.U., 2001. The thyroid: Physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism, and the painful thyroid. In *Endocrinology and Metabolism*, 4th. Ed, P. Felig and L.A. Frohman, eds. McGraw-Hill, New York, pp. 261-330.
- Vanderpump, M.P., 2004. The epidemiology of thyroid diseases. In *The thyroid: A fundamental and clinical text*, 9th edition. L.E. Braverman and R.D. Utiger, eds. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 398-406.
- Wiersinga, W.M., 2010. Adult hypothyroidism. [http://www. Thyroidmanager. Org/Chapter 9/9](http://www.Thyroidmanager.Org/Chapter 9/9). 2012.