



Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2019

ISBN: 978-605-4011-37-7

Tiroid Çalışma Grubu



TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2019

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Bu materyal Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından yayınlanmış ve dağıtılmıştır. Kılavuzun tamamı veya bir kısmı izinsiz çoğaltılamaz veya ticari amaçla kullanılamaz.

Bu çalışmada; redaksiyon, dizgi-tasarım ve baskı Türkiye Klinikleri tarafından gerçekleştirilmiştir.

ISBN: 978-605-4011-37-7

© 2019 Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Türkiye Klinikleri Yayın Seri No: 347

5. Baskı, Kasım 2019, Ankara-Türkiye



Türkiye Klinikleri

BASILDIĞI YER-BASIMCI-YAYIMCI

Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim

İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri)

Türkocağı Cad. No: 30 06520 Balgat/Ankara/Türkiye

Tel : +90 312 286 56 56

Faks : +90 312 220 04 70

e-posta : info@turkiyeklinikleri.com

web : www.turkiyeklinikleri.com

“Kılavuz hazırlanırken ilaç dozları ve birimler tekrar tekrar incelenmiştir; ancak herhangi bir olumsuzluğa neden olmamak için hekimlerin, ilaçları ve dozları kullanmadan önce kontrol etmesi önerilmektedir.”

Değerli Meslektaşlarımız,

Son yıllarda hekimlik pratiğinde kılavuzlar sıklıkla yayımlanmakta ve kimi hekimler bu kılavuzlardan övgü ile söz ederken bazıları da şiddetle karşı çıkmakta; bunların meslek pratiklerinde sınırlayıcı, hükmedici olduklarını ve medikolegal yönden de sorunlar yarattıklarını ifade etmektedirler. Biz bu iki grup hekime de hak vermiyor değiliz. Tabii alanınızda spesifik ve yoğun olarak çalışan bir hekimseniz ve bu yoğunluğa rağmen kendinizi güncelleme şansını da bulabiliyorsanız kılavuzlara pek de ihtiyacınız olmayabilir. Ancak, ülkemizde hekimlerin çalışma koşullarını düşündüğümüzde, bu söylenenlerin hepsini gerçekleştirmek hakikaten insanüstü bir çaba gerektirebilir. Hâl böyle olunca, hasta takibinde kılavuzların kullanılması en azından büyük hataları engelleyecek ve belki de derneğimizin de kuruluş amacı olan yüksek hasta bakım kalitesinin yakalanmasında aracı olabilecektir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), yıllardır endokrinolojinin değişik disiplinlerinde kılavuzlar yayımlamakta, bunlar Türk hekimleri tarafından beğeniyle kullanılmakta, ulusal ve uluslararası toplantılarda genellikle Türk hekimler tarafından referans olarak gösterilmektedir. Bir konuda hakkıyla sıfırdan kılavuz hazırlamak hakikaten zor bir iştir; konudaki tüm referansların toplanıp, kanıt düzeyine göre sınıflandırılması ve metaanalizlerin, yöntemleri dâhil, gözden geçirilmesi ve daha sonra konusunda uzman bir grup tarafından tartışılarak, üyelerin itirazları da değerlendirildikten sonra bir dernek adına yayımlanması gerekir.

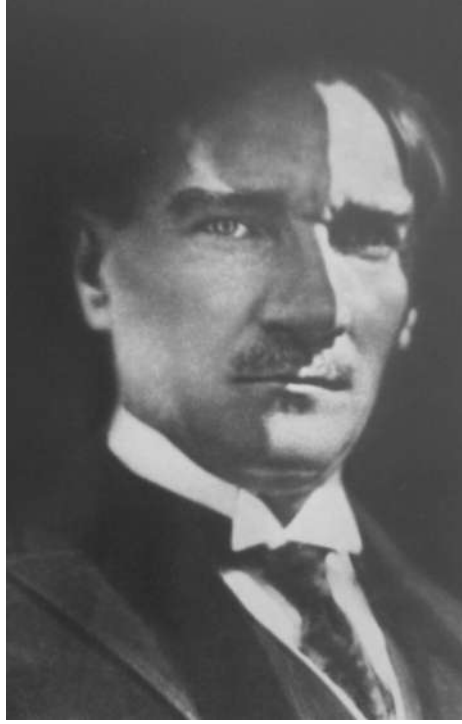
TEMĐ'nin tiroid alanında en son ulusal kılavuzu, 2012 yılında Prof. Dr. Faruk Alagöl başkanlığında "Tiroid Çalışma Grubu (TÇG)" içinden bir yazım komitesi tarafından yazılmış ve beğeni kazanmış idi; ilerleyen yıllarda kılavuza yıllık değişiklikler yapılmış, 2017'de tamamen yenilenerek tekrar yayımlanması yine TÇG içinden bir komitenin önemli katkısı ile mümkün olmuştur. Aslında bu kılavuzlar ile yaptığımız; Amerikan Tiroid Birliği, Avrupa Tiroid Birliği kılavuzları esas alınarak, konuda son yıllarda önemli yayınlar gözden geçirilerek, çok hasta gören, Türkiye'deki günlük pratiğin işleyişini iyi bilen, değişik merkezlerden öğretim üyelerinin fikirleriyle yoğurarak, ülkemize uygun bir kılavuzun geliştirilmesidir.

Kılavuz yazım çalışmaları, 2016 yılında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi (TEMHK)'nde başlamış ve yeni kılavuzu 2017 yılında TEMHK'ye yetiştirmek mümkün olmuştur. 2018'de tıpkıbasımlarla ilerleyen kılavuzumuz, çok sayıda basılmış ve birçok meslektaşımız tarafından kullanılmıştır. Tiroid Çalışma Grubu Başkanlığında peş peşe ikinci dönemimizi tamamladığımız 2019 Nisan'ında Dr. Çiğdem Tura'nın da değerli katkılarıyla, kılavuzumuza, son yıllarda sık kullanılan immünomodülatör tedavisinde ortaya çıkan tiroid disfonksiyonları ile ilgili yeni bir bölüm ekledik. Kılavuzun 4-5 yılda bir yenilenebileceği düşünülürse, artık kılavuzu tamamıyla yenilemek yeni çalışma grubu başkanımıza ve yeni oluşturulacak kılavuz yazım komitelerine düşmektedir.

Ben burada, Tiroid Çalışma Grubu başkanlığım sırasında ve kılavuz yazım çalışmalarında desteklerini her zaman hissettiğimiz TEMĐ eski başkanı Prof. Dr. Sevim Güllü ve yeni başkanımız Prof. Dr. Füsün Saygılı başta olmak üzere; Grup Başkan Yardımcımız Prof. Dr. Mehtap Çakır'a, bölümlerin birçoğuna katkıda bulunmuş Doç. Dr. Alptekin Gürsoy'a, tüm yazım komitesi üyelerine; basım ve redaksiyon hizmetlerinde sınırsızca ve güler yüzlü hizmet veren Türkiye Klinikleri Medikal Direktörü Dr. Deniz Akagündüz Akgül ve Dr. Figen Yavuz'a sonsuz teşekkürlerimi sunmak isterim. Yeni eklenen bölümü ile birlikte kılavuzumuzu beğendiğinizi umar, yeni seçilen Tiroid Çalışma Grubu Başkanımıza ve Yönetim Kurulumuza çalışmalarında başarılar dilerim.

TEMĐ, Tiroid Çalışma Grubu Başkanı
Prof.Dr. Murat Faik ERDOĞAN





**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESA-İ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

YAZIM KOMİTESİ *

Dr. Ersin AKARSU (1)	Dr. Selçuk CAN (1)	Dr. Sevim GÜLLÜ (1)
Dr. Faruk ALAGÖL (1)	Dr. Bekir ÇAKIR (1)	Dr. Alper GÜRLEK (1)
Dr. Mustafa ALTAY (1)	Dr. Mehtap ÇAKIR (1)	Dr. Alptekin GÜRSOY (5)
Dr. Betül UĞUR ALTUN (1)	Dr. Nuri ÇAKIR (1)	Dr. Mustafa KOÇAK (1)
Dr. Hasan ALTUNBAŞ (1)	Dr. Berrin ÇETİNARSLAN (1)	Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU (1)
Dr. Cüneyd ANIL (1)	Dr. Özgür DEMİR (1)	Dr. Levent ÖZSARI (1)
Dr. İnan ANAFAROĞLU (1)	Dr. Oğuz DİKBAŞ (1)	Dr. Refik TANAKOL (1)
Dr. Ferihan ARAL (1)	Dr. Murat Faik ERDOĞAN (3)	Dr. Füsun BALOŞ TÖRÜNER (1)
Dr. Göksun AYVAZ (1)	Dr. Kamile GÜL (1)	Dr. Dilek YAZICI (1)
Dr. Çiğdem TURA BAHADIR (1)	Dr. Sibel GÜLDİKEN (1)	Dr. Dilek YAVUZ (1)
Dr. Harika BOZTEPE (1)		

*Yazarların yazımını bizzat gerçekleştirdikleri bölüm sayısı parantez içinde belirtilmiştir.

TEM D TİROİD ÇALIŞMA GRUBU

Murat Faik ERDOĞAN, *Çalışma Grubu Başkanı*
Mehtap ÇAKIR, *Çalışma Grubu Başkan Yardımcısı*

Ahmet DIRİKOÇ	Dilek BERKER	Göksun AYVAZ	Melin UYGUR	Reyhan ERSOY
Ahmet Sadi GÜNDOĞDU	Dilek GOGAS YAVUZ	Gönül KOÇ	Merve YILMAZ	Sabriye ÖZKAYA KAFESÇİLER
Alev SELEK	Dilek KARAKAYA ARPACI	Gülhan AKBABA	Metin ALIŞ	Seda SANCAK
Ali Rıza ÇİMEN	Dilek TÜZÜN	Gülhan CAVLAK	Metin ÖZATA	Selçuk CAN
Alptekin GÜRSOY	Dilek YAZICI	Gülsüm GÖNÜLALAN	Mithat BAHÇECİ	Selçuk Yusuf ŞENER
Anara KARACA	Ece HARMAN	Gülşah ELBÜKEN	Murat SUHER	Selim KURTOĞLU
Arif Bayram HACIHASANOĞLU	Ekrem ALGÜN	Gülşah YENİDÜNYA YALIN	Mustafa ŞAHİN	Sema ÇİFTÇİ
Arif YÖNEM	elif ÖNDER	Gürbüz ERDOĞAN	Mustafa ALTAY	Sema YARMAN
Asena GÖKÇAY CANPOLAT	Elif TURAN	Gürkan KISAKOL	Mustafa DİNÇ	Serap BAYDUR ŞAHİN
Aşkın GÜN GÜNEŞ	Emre ARSLAN	Güven Barış CANSU	Mustafa KOÇAK	Serpil ÇENESİZ SALMAN
Aydan USMAN	Emre BOZKIRLI	Hakkı YILMAZ	Mustafa KULAKSIZOĞLU	Sevim GÜLLÜ
Ayhan ARINIK	Ender ARIKAN	Halil Dinçer AZİZLERLİ	Mustafa Sait GÖNEN	Sibel ERTEK
Ayhan ZENGİ	Engin GÜNEY	Haluk SARGIN	Mustafa ÜNAL	Sibel GÜLDİKEN
Aysen AKALIN	Ercan TUNCEL	Handan BEKDEMİR	Mustafa ÜNÜBOL	Soner CANDER
Ayşe ARDUÇ	Erdal KAN	Harika BOZTEPE	Mutlu NİYAZOĞLU	Suzan TABUR
Ayşe ÇARLIOĞLU	Erdoğan ERTÜRK	Hasan Ali ALTUNBAŞ	Mücahit ÖZYAZAR	Süleyman Hilmi İPEKÇİ
Ayşen AKKURT	Eren GÜRKAN	Hasan AYDIN	Müge ÖZSAN	Süleyman Nahit ŞENDUR
Ayşenur ÖZDERYA	Erman ÇAKAL	Hatice Sebila DÖKMETAS	Müjdat KARA	Şazi İMAMOĞLU
Ayşin ÖGE	Ersin AKARSU	Havva SEZER	Müjde AKTÜRK	Şebnem AKTARAN
Ayten ERAYDIN	Ertuğrul TAŞAN	Hayati AYAKTA	Mümtaz TAKIR	Şerife Nur BOYSAN
Ayten OĞUZ	Esra Nur ADEMOĞLU	Hüsvrev HATEMİ	Necmiye TÜJEN ERDEM	Şule CANLAR
Bahri EVREN	Eşref Mesut ÖZER	İffet DAĞDELEN	Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK	Şule TEMİZKAN
Banu AKTAŞ YILMAZ	Eylem ÇAĞILTAY	İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL	Nevzat BİLAL	Tayfun GARİP
Banu KALE KÖROĞLU	Faruk ALAGÖL	İnan ANAFOROĞLU	Nezaket ADALAR	Taylan KABALAK
Barış Önder PAMUK	Fatma Dilek DELLAL	İsmet AYDIN	Nilgün BAŞKAL	Tevfik DEMİR
Bekir ÇAKIR	Fatma Neslihan ÇUHACI	Kader UĞUR	Nurdan GÜL	Tevfik SABUNCU
Belgin EFE	Fatma SAĞLAM	Kağan GÜNGÖR	Nurhan CANEROĞLU	Tülay OMMMA
Bengür TAŞKIRAN	Ferhan MANTAR	Kamil BAŞKÖY	Nuri ÇAKIR	Ümit KARAYALÇIN
Berçem AYÇİÇEK DOĞAN	Ferhat DENİZ	Kamile GÜL	Oğuz DİKBAŞ	Yalçın ARAL
Berna Rukiye TEMEL	Ferihan ARAL	Kerem SEZER	Oğuz KANAN ÜNAL	Yalçın YAVUZ
Berrin ÇETİNARSLAN	Ferzan TELATAR	Levent ÖZSARI	Osman SON	Yasemin TÜTÜNCÜ
Betül UĞUR ALTUN	Fethat ACIBUCU	Leyla YILMAZ GÜRBÜZ	Oya TOPALOĞLU	Yavuz Selim DEMİR
Birsen ÜNSAL KOYUNCU	Fevzi BALKAN	Mazhar TUNA	Ömer Alper GÜRLEK	Yurdaer SERMEZ
Bülent CANBAZ	Fezva YENER ÖZTÜRK	Mehmet Ali UÇAR	Özcan KARAMAN	Yusuf AYDIN
Canan ÇİÇEK DEMİR	Filiz EKŞİ HAYDARDEDEOĞLU	Mehmet BAŞTEMİR	Özgür DEMİR	Yusuf BOZKUŞ
Cevdet AYDIN	Fulya AKIN	Mehmet ÇALAN	Özkan SANDALCI	Yusuf ÖZKAN
Cihangir EREM	Füsun BALOŞ TÖRÜNER	Mehmet ÇÖLBAY	Özlem Sezgin MERICİLİLER	Yüksel ALTUNTAŞ
Cüneyd ANIL	Gonca ÖRÜK	Mehmet ERDOĞAN	Özlem Soyuluk SELÇUKBİRİCİK	Zehra CANDAN
Çiğdem TURA BAHADIR	Gonca TAMER	Mehmet Muhittin YALÇIN	Özlem Zeynep AKYAY	ZERRİN KIR
Demet ÇORAPÇIOĞLU	Gökçeç ÜNAL KOCABAŞ	Mehtap EVRAN	Ramazan GEN	ZYNEL BEYHAN
Deniz ENGİN GÖK	Gökhan ÖZGEN	Melek TEZCAN	Refik TANAKOL	ZİYNET ALPHAN ÜÇ
Derun TANER ERTUĞRUL				ZÜLEYHA KARACA



22/03/2017 TEMD, Tiroid Çalışma Grubu konsensüs toplantısı, TEMD Merkezi, Ankara

KISALTMALAR

ABT: Amiodarona bağlı tirotoksikoz	ÖHS: Ötiroid hasta sendromu
AF: Atrial fibrilasyon	PEE: Perkütan etanol enjeksiyonu
AJCC: American Joint Committee on Cancer	PLA: Perkütan termal lazer ablasyon
Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikoru	PTK: Papiller tiroid kanseri
Anti-TPO: Anti-tiroperoksidad antikoru	PTU: Propiltiyourasil
ATA: American Thyroid Association	PTx: Profilaktik tiroidektomi
ATİ: Antitiroid ilaç	RAI: Radyoaktif iyot
DIT: Diiodotirozin	RAIU: Radyoaktif İyot yakalama (uptake)
DTK: Diferansiye tiroid karsinomu	RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ETA: European Thyroid Association	RFA: Radyo frekans ablasyon
EUGOGO: European Group On Graves' Orbitopathy	rhTSH: Rekombinant human TSH
FDA: Food and Drug Administration	rt3: Reverse T3
FEO: Feokromasitoma	SAT: Subakut tiroidit
FM: Fizik muayene	SLND: Santral lenf nodu diseksiyonu
FMTK: Familyal medüller tiroid kanseri	SSKİ: Satüre potasyum iyodür
FTK: Folliküler tiroid kanseri	st3: Serbest triiyodotironin
GO: Graves orbitopati	st4: Serbest tetraiyodotironin
HIFU: Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonografi	STV: Sonografik tiroid volümleri
HPT: Hipotalamo-pitüiter-tiroid	SVO: Serebrovasküler olay
ICMA: İmmunokemiluminometrik yöntem	T3: Triiyodotironin
IRMA: İmmunoradyometrik yöntem	T4: Tetraiyodotironin
İE: İyot eksikliği	TA: Toksik adenom
İEH: İyot eksikliği hastalıkları	TBG: Tiroksin bağlayan globulin
İP: İyot profilaksisi	TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
KAS: Klinik aktivite akoru	TFT: Tiroid fonksiyon testleri
KKH: Koroner kalp hastalığı	Tg: Tiroglobulin
KMD: Kemik mineral dansitesi	THD: Tiroid hormon direnci
KS: Kortikosteroid	TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
KT: Kalsitonin	TKİ: Tirozin kinaz inhibitörü
LT4: Levotiroksin	TMNG: Toksik multinodüler guatr
MIT: Monoiyodotirozin	TSH: Tiroid stimulan hormon
MMI: Metimazol	TRAb: TSH reseptör antikoru
MNG: Multinodüler guatr	TTx: Total tiroidektomi
MTK: Medüller tiroid kanser	TVT: ¹³¹ I ile tüm vücut taraması
OİTH: Otoimmün tiroid hastalığı	UNICEF: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu
ÖBA: Önemi belirsiz atipi	US: Ultrasonografi
ÖBFL: Önemi belirsiz folliküler lezyon	ÜİK: Üriner iyot konsantrasyonu
ÖDG: Ötiroid diffüz guatr	WHO: Dünya Sağlık Teşkilatı
ÖDMNG: Ötiroid diffüz multinodüler guatr	

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Endokrinoloji uzmanlarının yanı sıra, dâhili ve cerrahi dallarda çalışan pek çok hekim, günlük pratiklerinde sık olarak tiroid hastalıklarına sahip bireylerle karşılaşır. Bu hastalara yaklaşımlarında onlara rehberlik edecek güncel, doğru ve Türkçe yazılmış kılavuzlara ihtiyaç duyarlar. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ)'nin çalışma gruplarının hazırladığı kılavuzlar, bu ihtiyacı cevap vermeyi hedeflemekte ve geri bildirimlerden anlaşıldığına göre de bunu başarmaktadırlar.

Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan başkanlığındaki Tiroid Çalışma Grubu (TÇG), 2019 yılında 'Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nu güncellemiştir. Bu yıl kılavuza 'İmmünmodülatör Tedaviyi Takiben Gelişen Tiroid Disfonksiyonlarına Yaklaşım' adlı bir bölüm eklenmiştir. Grup üyelerinin özverili çalışmaları sonucu yenilenen kılavuzdaki bilgiler literatür verileri ile zenginleştirilmiş, 'TEMĐ Önerileri' ile kullanışlı hâle getirilmiştir. Emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019'un, tiroid hastaları ile ilgili aldığınız kararlara yardımcı olması dileğiyle,

Saygılarımızla,

Yönetim Kurulu Adına
Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı
Prof. Dr. Füsün SAYGILI

İÇİNDEKİLER

1. Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT) ve Değerlendirilmesi	1
2. Tiroid ve İlaçlar	14
3. Ötiroid Hasta Sendromu (ÖHS)	22
4. Tiroid Hormon Direnci (Bozulmuş Tiroid Hormon Duyarlılığı)	29
5. Subklinik Hipotiroidi	36
6. Hipotiroidi	40
7. Subklinik Hipertiroidi	51
8. Tirotoksikoz ve Hipertiroidi	54
9. Tirotoksik Hastanın Cerrahiye Hazırlanması	68
10. Graves' Orbitopati	70
11. Gebelik ve Tiroid Hastalıkları	80
12. Tiroiditler	89
a) Akut tiroidit	
b) Subakut granüloamatöz tiroidit, De Quervain tiroiditi	
c) Sessiz (ağrısız, postpartum) tiroidit	
d) Kronik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)	
e) Riedel tiroiditi (Ig G ₄ aracılıklı)	
f) Diğer tiroiditler	
13. İyot Eksikliği Hastalıkları ve Türkiye'deki Durum	104
14. Ötiroid Diffüz Guatr	120
15. Tiroid Ultrasonografisi	126
16. Tiroid Nodülü	143
17. Tiroid Hastalıklarında İnce İğne Aspirasyon Biyopsileri ve Yıkamalar	155
18. Tiroid Kanseri ve Diğer Tümörleri	163
19. Tiroid Nodülleri İçin Girişimsel Tedavi Yöntemleri	214
20. İmmünmodülatör Tedaviyi Takiben Gelişen Tiroid Disfonksiyonlarına Yaklaşım	225

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ (TFT) VE DEĞERLENDİRMESİ

Toplumda tiroid fonksiyon bozukluklarına çok sık rastlanmaktadır. Bunun yanı sıra duyu durum değişiklikleri, saç dökülmesi, yorgunluk, obezite gibi sağlık sorunlarında akla hemen tiroid fonksiyon bozuklukları gelmekte ve bu yönde testler istenmektedir. Bir hastanın tiroid durumu hakkında karar vermek için şikayetlerini, FM bulgularını ve TFT'yi birlikte değerlendirmek gerekir. Bazen klinik bulgular ile laboratuvar testlerinin uyumsuz çıktığı da görülebilir. O zaman interferans yapan bazı faktörlerden şüphelenilir ve daha ileri tetkikler istenebilir. Bazen tiroid hastalığının durumu zamanla kendiliğinden değişmektedir. Bu durumda karar verebilmek için periyodik olarak testler tekrarlanarak çözümlene zamana bırakılır. Laboratuvar testlerinin yorumlanamaması hastada var olan bir hastalığın tedavi edilmemesine yol açabileceği gibi, tersine var olmayan bir durumun varmış gibi tedavi edilmesi de hasta için ciddi sonuçlar doğurabilir. Sistemik bir hastalık bulunmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. Serum tiroid hormonları ile TSH arasında, ters log-lineer ilişki vardır; yani serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açar. Bu sebeple, hassas immünometrik yöntem ile yapılan TSH ölçümleri tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir.

TEMD ÖNERİLERİ TİROİD FONKSİYON TESTLERİ (TFT) DEĞERLENDİRMESİ

- TEMD TFT'nin değerlendirilmesinde sT3, sT4 ve TSH kullanılmasını önermektedir.
- Ancak kullanılan ticari malzemeye bağlı olmak üzere sT4 ölçümleri farklılıklar gösterebilmektedir. Özellikle tek adımlı direkt sT4 ölçümlerinin bazı durumlarda yanıltıcı olabileceğini de bilmek gerekir.
- Rutin ölçümlerle karar verilemediği, nadir özel durumlarda sT4 ölçümünün altın standardı olan "equilibrium dializi" ve/veya "sıvı kromatografi-kütle spektrometri" yöntemi kullanılması önerilir.
- Total fraksiyonlar bazı durumlarda fikir verseler de günlük pratikte rutin kullanımları şu an zor ve maliyet/yarar oranını karşılamamaktadır.
- Bir çok ilacın ve durumun TFT'ye etkisi ve konudaki yorum güçlükleri, serbest tiroid hormon ve TSH düzeylerinin, rutin ölçüm kalitesinin düzelmesi ile önemli derecede azalmıştır.
- Tiroid fonksiyon testleri yorumlanırken ve hastaların tiroid statüsü belirlenirken, hastanın o an içinde bulunduğu durum (stres, kronik hastalık, yoğun bakım şartları vs) ve ilaç öyküsü mutlaka göz önüne alınmalıdır.

1.1. Hipertiroidi Tanısında Tiroid Fonksiyon Testleri

Hipertiroidi tanısında en hassas yöntem TSH ölçümüdür. TSH düşüklüğü ile birlikte tiroid hormonlarının yüksek olması hipertiroidi veya tirotoksikoz düşündürür. Serum TSH konsantrasyonunun düşük, sT3 ve sT4 değerlerinin normal sınırlarda bulunması subklinik hipertiroidi tanısını akla getirir. Bilinmesi gereken en önemli nokta TSH düşük olduğunda hipertiroidi dışında bazı durumların söz konusu olabilemesidir. Örneğin ötiroid hasta sendromu (ÖHS), akut psikiyatrik hastalıklar, açlık, kilo kaybı, gebelik, glukokortikoidler, dopamin, hipotalamik ve hipofizer yetersizlikler düşük TSH düzeylerine yol açabilirler.

Tiroid hormonu alanlarda veya endojen hipertiroidisi olanlarda TSH süpresyonu meydana gelirse, replasman kesildikten sonra tiroid hormonları normal düzeylere, hatta normalin altına inse bile, TSH düşüklüğü 5 haftaya kadar devam edebilir. Bu durumu hipertiroidi devam ediyor gibi değerlendirmemek gerekir.

Sensitif TSH yöntemleri kullanılarak ÖHS ile endojen hipertiroidi birbirinden ayırt edilebilmektedir. Tiroid dışı hastalıkta TSH, genellikle 0.1 mU/mL altına inmez. Ama böyle durumlar söz konusu olduğunda TSH ile birlikte serbest tiroid hormonlarını da ölçmek daha doğru olur. Nadir görülen TSH salgılayan adenomlarda yüksek tiroid hormonları ile birlikte uygunsuz normal TSH düzeyleri saptanabilir. Tiroid hormon direncinde (THD) tiroid hormonlarının yüksek olmasına rağmen TSH baskılanmamıştır.

1.2. Hipotiroidi Tanısında Tiroid Fonksiyon Testleri

- Primer hipotiroidi varsa sT4 düşük, buna karşılık TSH yüksektir.
- Sekonder hipotiroidide sT4 düşük, TSH normal veya düşüktür.
- Subklinik hipotiroidide serbest tiroid hormonları normal olmasına rağmen TSH normal limitlerin üzerindedir.

Hipotiroidi tanısında T3 hormonu ölçümü yararlı değildir. Hipotiroidide T3 en son döneme kadar normal sınırlarda kalabilir. Buna karşılık ÖHS'de izole T3 düşüklüğü olabileceği hatırlanmalıdır.

1.3. TSH Ölçümleri

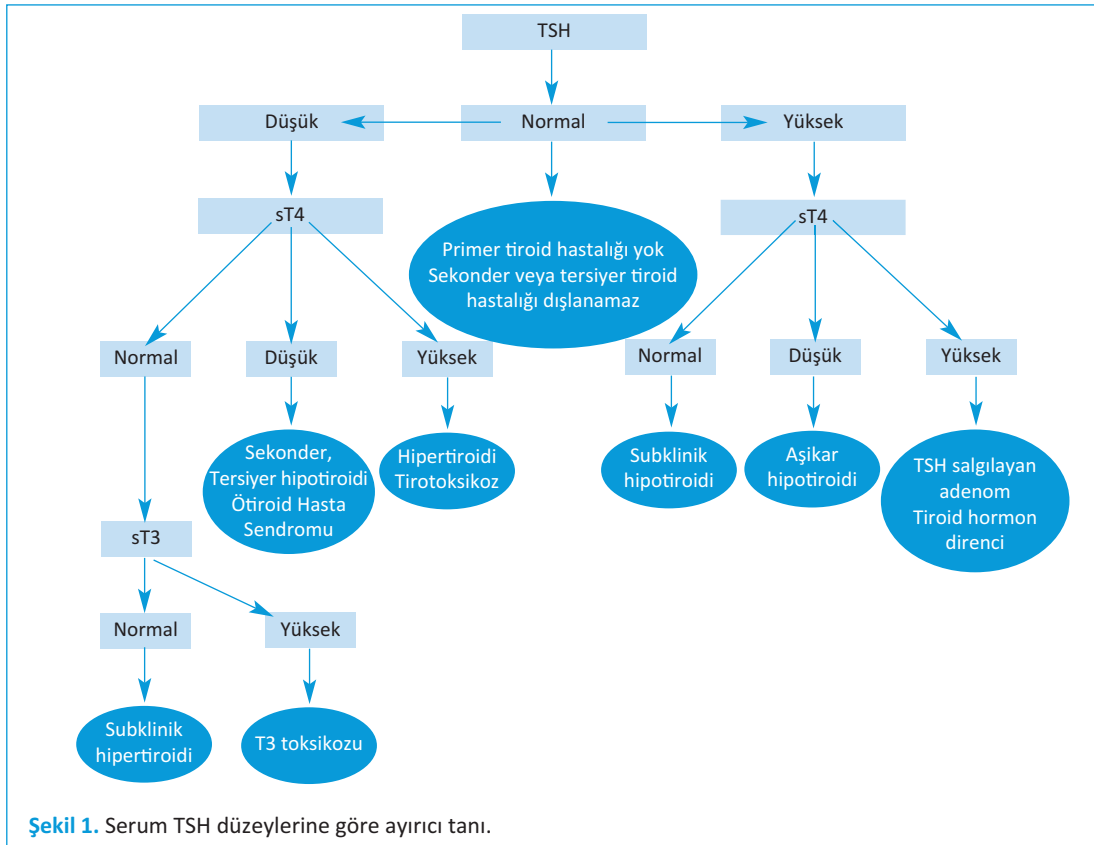
Günümüzde TSH ölçümleri 3.jenerasyon immünoradyometrik (IRMA) yöntem veya immünokemiluminisans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerin analitik ve fonksiyonel hassasiyetleri 0.01 mU/mL'den daha azdır. TSH sekresyonu sirkadyen bir ritim

izlemektedir. Sabahın erken saatlerinde TSH değeri en yüksek bulunurken, gece TSH konsantrasyonu düşme eğilimi gösterir. TSH'nin gün içindeki değişkenliği 2 ila 0,95 mU/mL arasında olabilir. Sabah erken saatlerde hafifçe yüksek olan TSH, öğleden sonra normal sınırlarda bulunabilir. Bu durum tedavi kararlarını etkileyebilecek kadar önemlidir. Ayrıca aynı kişide TSH normal sınırlarda kalmak üzere günler içinde %40-50'ye varan değişkenlik gösterebilir. Daha pratik olarak söylemek gerekirse, kişinin farklı zamanlardaki TSH'sinin 0.2-1.6 mU/mL arasındaki oynamalarını normal kabul etmek gerekir. Bunlara rağmen TSH ölçümleri genellikle güvenilirdir. TSH'nin normal değerlerinin ne olması gerektiği konusundaki tartışma bitmemiştir. Genel olarak laboratuvarlar TSH için normal değerlerin sınırlarını 0.35-4.5 mU/mL arasında vermektedir. Fakat genç yetişkin, orta yaş birey için normal TSH sınırları 0.5-2.5 mU/mL arasındadır. Yaşla TSH fizyolojik olarak yükselir TSH'nin normal laboratuvar sınırları kavramı ile, hipotiroidi tanısı konulup replasman tedavisi başlama sınırı farklıdır (gebelik hariç). (Bkz Gebelik ve Tiroid Hastalıkları, Hipotiroidizm, Subklinik Hipotiroidizm). Yaş gruplarına göre TSH'nin üst sınırları bilinmelidir. NHANES-III verilerine göre 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı (97.5'uncu persantil) 3.5 mU/mL, 50-70 yaş arası 4.5 mU/mL, 80 yaş üzeri 7.5 mU/mL'dir. Yaşla birlikte TSH artışının adaptif bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak tanıda bu kadar önemli olan TSH'nin laboratuvardan kaynaklanan bazı nedenlerle yanlış ölçülebileceğini bilmek gerekir. Bir hastalık tanısı koymakta acele etmeden önce bu nedenleri gözden geçirmek doğru olur. Kanda bazı antikorların mevcudiyetinde TSH yalancı olarak yüksek ölçülebilir.

MakroTSH denilen durumda TSH kanda mevcut olan bir Ig ile birleşmekte ve böbreklerden atılamayan büyük bir kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks serumda artmaktadır. Biyoaktif olmayıp, immünoaktiftir. Bu durumda klinik olarak ötiroid olan bir kişi TSH yüksekliği sebebiyle subklinik hipotiroidi tanısı alabilir. Aynı şekilde kanda heterofil antikorların bulunması durumunda da TSH düzeyleri yalancı olarak yüksek bulunabilir. Bu durumda tiroid hormon değerleri normal sınırlarda olduğu için gene yanlışlıkla subklinik hipotiroidi tanısı konulabilir. TSH partikülünün yapısındaki heterojenite veya TSH izoformlarının mevcudiyeti hormonun biyolojik aktivitesini bozmaktadır. TSH molekülünün glikozile formları (siyalik asid kalıntıları) biyoaktif değildir. Bu sebeple TSH, hipotalamik hipotiroidide normal sınırların üzerinde bulunabilir. TSH, santral hipotiroidili olguların %35'inde düşük, %41'inde normal, %25'inde yüksek bulunmuştur. Bu durum yanlışlıkla primer hipotiroidi gibi değerlendirilmemelidir. Hastanın serumu lipemik ise (trigliserid >700 mg/dl) ölçülen TSH değerleri normalden düşük çıkar. Serum bilirubin düzeyleri 10 mg/dl altında olduğunda TSH etkilenmez.

Tablo 1. TFT Değerlendirmede Sadece TSH Kullanılır İse, Ne Gibi Hatalar Yapılabilir, Hangi Hastalıklar Atlanabilir?

- Santral hipotiroidi
- Hipertiroidi sebebi ile TSH'si süprese olan hastalar, tedavi altında ötiroid hale geldiklerinde bile, TSH bir süre daha düşük kalabilir.
- TSH salgılayan adenom (TSHoma)
- Tiroid hormon direnci (THD)
- ÖHS'ye bağlı ağır hastalıklarda görülen tiroid hormon değişiklikleri



1.4. Tiroid Hormon Ölçümleri

Her laboratuvarında, immünoimetrik yöntemlerle tiroid hormonlarının doğru ölçümleri yapılabilir. Bağlayıcı protein değişiklikleri, heterofil antikorların mevcudiyeti, esterleşmemiş

serbest yağ asitlerinin konsantrasyonu, kullanılan ilaçlar metoda bağımlı olarak tiroid hormon ölçümlerinde değişikliklere yol açabilirler. Bunun yanı sıra gebelik, böbrek yetmezliği, tiroid dışı hastalıklar, genetik kusurlar sonucunda bağlayıcı proteinlerde değişiklikler meydana gelerek tiroid hormon düzeylerinde beklenmedik sapmalar görülebilir. Bu durumlarda 'kütle spektrofotometrik' yöntemlere başvurulması önerilir.

1.4.a Serbest T4 ve Serbest T3 Ölçümleri

Çeşitli hastalıklar veya ilaçlara bağlı olarak tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin düzeyleri değiştiğinde veya T4 ve T3'ün proteinlere bağlanma afiniteleri azaldığında veya arttığında, total T4 ve total T3 ölçümleri yanıltıcı olabilir. Bu sebeple klinik pratikte immünometrik yöntemlerle yapılan sT4 ölçümleri bazı özel durumlar dışında çok daha sık kullanılmaktadır. Ancak sT4 ölçümünde kullanılan direkt analog immünometrik yöntemler çok iyi standardize edilmemiştir. Kullanılan ticari malzemeye bağlı olmak üzere sT4 ölçümleri farklılıklar gösterebilmektedir. Özellikle tek adımlı direkt sT4 ölçümlerinin bazı durumlarda yanıltıcı olabileceğini bilmek gerekir. Örneğin familial disalbüminemik hipertiroksinemide (FDH) yanlış sonuçlar elde edilebilir. Yoğun bakımda yatan kritik hastalarda, açlıkta, heparin, furosemid gibi ilaçlar kullananlarda, gebelikte özellikle ilerleyen trimestrlarda sT4 ölçümü tiroidin gerçek durumunu yansıtamayabilir. Yüksek doz egzozen biyotin alanlarda immünometrik yöntem ile interferans olduğundan sT4 değerleri yalancı olarak yüksek ölçülmekte; buna karşılık TSH düşük olarak saptanmaktadır. Sonuçta yanlışlıkla hipertiroidi tanısı konulabilmektedir. Yüksek doz biyotin alımı en az 2 gün kesildikten sonra testler tekrarlanmalıdır.

Tablo 2. Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG) Düzeylerini Etkileyen Durumlar

TBG azalmasına bağlı ötiroid hipotiroksinemi	TBG artmasına bağlı ötiroid hipertiroksinemi
Konjenital	Hereditör (X-linked)
Androjen	Östrojen, gebelik, tamoksifen, raloksifen
İlaçlar (fenitoin, L-asparaginaz, nikotinic asit)	Eroin
Glukokortikoid	Klofibrat, fenotiazin, 5-florourasil
Hipoproteinemi, malnutrisyon, nefrotik sendrom, protein kaybettirici enteropati, ağır kronik hastalıklar	Östrojen salgılayan tümörler Hepatit (akut, kronik, aktif)
Renal dializ, siroz	HIV

Tablo 3. Serum Total T4 Düzeylerinin Çeşitli Tiroid Hastalıklarında Gösterdiği Değişiklikler

	Yüksek serum total T4	Düşük serum total T4	Normal serum total T4
Tirotoksik	Hipertiroidi, subakut tiroidit, tirotoksikozis faktisia, struma ovarii, pitüiter rezistans, TSH sekrete eden hipofiz tümörleri	Triiodotironin ile meydana gelen tirotoksikozis faktisia	Düşük TBG, T3 toksikozu (özellikle iyot eksikliğinde), tirotoksikoz nüksünde
Ötiroid	TBG artışı, FDH, transthyretin anomalisi, endojen T4 antikorları, jeneralize THD	Düşük TBG, endojen T4 antikorları, T3 replasmanı, iyot eksikliği, T4 bağlayıcı proteinler ile yarışan ilaçlar	Normal durum
Hipotiroidi	Ciddi THD	Primer, sekonder, tersiyer tiroid yetersizliği	Yüksek TBG, deiodinaz defekti, transporter defekti

ST4 ölçümünün altın standardı “equilibrium dializi” olmakla beraber özel laboratuvarlar dışında yapılamamaktadır. Sıvı kromatografi-kütle spektrometri (LC-MS/MS) yöntemi kullanılır ise “equilibrium dializi” ile iyi bir korelasyon göstermektedir. Kandaki sT4 düzeyleri, serbest tiroksin indeksi (ST4I) veya tiroid hormon bağlanma oranı ile de hesaplanabilmektedir. Bütün bu sebeplerden dolayı normal TSH düzeylerinde, özellikle yukarıda adı geçen durumlarda sT4 esas alınarak konulacak tanılar yanıltıcı olabilir.

1.4.b. T3 Ölçümünün Yararlı Olabileceği Durumlar

- sT3 toksikozu
- Hipertiroidi-tirotoksikoz ayırımı: Genellikle hipertiroidi de sT3(ng/dl)/sT4 (µg/dl) oranı >20
- Bazı Graves hastalarında tedavi ile sT4 normalleşmesine rağmen sT3 normale inmeyebilir.
- Amiodaron, propranolol gibi T4’ün T3’e dönüşümünde blokaj yapan ilaçların kullanımında sT4 yüksek, sT3 normaldir. sT3 artışı bu durumda hipertiroidiyi düşündürür.
- Ötiroid hasta sendromunda TSH ve sT4 veya sT4’ün normal olmasına rağmen, sT3 düşüktür.
- Amiodarona bağlı tirotoksikozda sT3 normal veya artmış olabilir.
- Ciddi iyot yetersizliğinde TSH normal, sT4 düşük, sT3 yüksek olabilir.

Tablo 4. TSH, sT4 ve sT3 Düzeylerinin Hastalıklarla İlişkileri

	Yüksek sT4 ve sT3	Normal sT4 ve sT3	Düşük sT4 ve sT3
Düşük TSH	Graves hastalığı, TMNG,TA, tiroiditler, aşırı LT4 alımı, amiodarona bağlı toksikoz , struma ovarii, Jod-Basedow hastalığı, gestasyonel irotoksikoz	subklinik hipertiroidi, LT4 süpresyon tedavisi steroid tedavisi, dopamin, dobutamin, ÖHS, Cushing sendromu	ÖHS hipertiroidi tedavisi sırasında ilaç altında, hipofiz hastalığı (sekonder hipotiroidi) izole TSH/TRH eksikliği
Yüksek TSH	anti -T4 ve anti -T3 antikor, FDH (T3 normal), amiodaron etkisi ,	subklinik hipotiroidi, heterofil antikor varlığı,	primer hipotiroidi, sessiz tiroiditlerin geçici hipotiroidi safhası,
		replasman sırasında hasta uyum eksikliği,	IF, IL-2, GM-CSF etkisi, amiodaron veya lityum, TKİ ilaçlar, İnfiltratif tiroid hastalıkları,
	yüksek doz LT4 alımı sonrası ölçüm (T3 normal),	malabsorpsiyon,	ciddi iyot eksikliği ciddi iyot fazlalığı, tiroid disgenezisi,
	akut psikiyatrik hastalık,	ÖHS nekahat dönemi,	NİS, tiroid peroksidaz enzim mutasyonları, konjenital tiroglobulin sentez defektleri,
	TSH salgılayan adenom,	hipofizer THD	TSH rezistansı,
	THD	TSH reseptör defektleri	Pendred sendromu

1.4.c. Ne Zaman Total T4 Ölçülmeli?

■ Gebelikte sT4 yöntemleri güvenilir değildir. Tek adımlı analog yöntemler albümin eksikliğinden etkilenir ve sT4 düşük çıkar. İki adımlı yöntemler ise dilüsyondan etkilenir ve düşük çıkabilir. Ancak total T4 de %150 artış söz konusudur.

■ Gebelikte sT4 ve sT3 düzeylerinin normal referans değerleri belirli değildir. Total T4 ve total T3'ün 1,5 kattan fazla artışı patolojik olarak kabul edilmektedir.

■ Kritik ötiroid hasta sendromunda, sT4 yöntemlerine güvenilmez.

■ Çok yüksek dozda, heparin, furosemid gibi, T4 ile bağlayıcı proteinler için yarışan maddeler kanda bulunduğu zaman serbest hormonlar yüksek çıkacağı için total hormonlar fikir verebilir.

- Çocuklukta anormal TFT
- Ailevi fonksiyonları etkileyen tiroid hastalıkları
- Klinik ile uyumlu olmayan tiroid testleri
- T4 ve T3 uyumsuzluğu
- TSH'nin ölçülebilir olduğu durumda, sT3 ve sT4 yüksekliği
- Tiroid fonksiyonlarında art arda ortaya çıkan açıklanması zor değişiklikler

TEMĐ ÖNERİLERİ TİROİD HORMON ÖLÇÜMLERİ

- Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesi anamnez, FM, endokrin ve biyokimyasal testler ile yapılır.
- Tiroid fonksiyonlarını tarama testi olarak, 3. veya 4. jenerasyon (ultrasensitif) TSH ölçümleri yeterlidir.
- Sekonder hipotiroidi gibi daha az rastlanan durumları atlamamak için taramaya sT4 ilave edilebilir.
- TSH'nin normal değer aralığı yaşa, klinik duruma göre farklılıklar gösterir
- OİTH taraması için TSH ve anti-TPO yeterlidir.
- Nadir hastalıklar düşünüldüğünde veya klinik bulgular ile laboratuvar uyumsuzluğu saptandığında daha gelişmiş testlere başvurulmalıdır.

1.5. Tiroid Otoantikoları

Serum anti-TPO ölçülmesi otoimmün tiroid hastalıklarının(OİTH) araştırılmasında sıklıkla kullanılır. Anti TPO, Hashimoto tiroiditi tanısının konulmasında değerli olmakla beraber, post-partum tiroidit ve Graves hastalığında da saptanmaktadır. OİTH olan ve anti TPO pozitifliği bulunan çoğu hastada anti-Tg de yüksek bulunacağından bu antikor tanıya fazla bir katkı sağlamamaktadır. Düşük derecede anti-Tg titrelerine yaşlılarda ve başka otoimmün hastalıkları olanlarda rastlanabilir. Anti-TPO düşük olup, anti-Tg düzeyi yüksek olan OİTH sıklığı %5 civarındadır. Bu sebeple OİTH larında rutin anti-Tg bakılması önerilmez. Buna karşılık tiroid kanseri takibinde Tg ölçümlerini , anti-Tg varlığı etkileyeceği için rutin olarak Tg ile birlikte mutlaka anti-Tg bakılması gereklidir. Anti-TPO ve anti-Tg, kronik tiroiditte (Hashimoto tiroiditi) %95-100 oranında, Graves hastalığında %60-90 oranında pozitifdir. Gebelik öncesi ve/veya gebelikte riskli vakalarda (Tip1 diyabet, ailevi otoimmün hastalıklar vs) anti TPO bakılması, gebelikte ötiroidi sağlanmasına yardımcı olacaktır (Bkz Bölüm 11: Gebelik ve Tiroid Hastalıkları).

Tablo 5. Tiroid Otoantikör Ölçümünün Kullanıldığı Durumlar

- İnfertilite veya tekrarlayan düşük hikayesi olan kadınlarda bakılması kuvvetle önerilir.
- Gebelik sırasında tiroid otoantikör varlığı, postpartum tiroidit için öngördürücü niteliktedir.
- Subklinik hipotiroidide, özellikle yüksek titrelerde, aşikar hipotiroidi gelişeceğinin habercisi olabilir (progresyonu öngörmede)
- Anti-TPO yüksekliği bazı ilaçların tiroid disfonksiyonuna neden olabileceğinin habercisidir (amiodaron, interferon, IL-2, lityum).
- Tiroid otoantikör pozitifliği, IVF cevapsızlığı için risk faktörüdür.
- Tiroid otoantikörleri neonatal hipotiroidi için risk faktörüdür.
- Tiroid lenfomada genellikle çok yüksek anti-TPO titreleri mevcuttur.
- DTK takibinde Tg ile birlikte Anti Tg istenmelidir.

TEMĐ ÖNERİLERİ TİROİD OTOANTİKÖRLERİ

- ÖİTH tanısı için anti-TPO bakılması yeterlidir.
- ÖİTH risk faktörlerinin mevcudiyetinde veya tedavi kararlarını etkileyebilecek durumların varlığında anti-TPO ölçülmelidir.
- Anti-Tg ölçümü, Anti TPO'nun negatif olduğu ÖİTH'de yapılmalıdır.
- DTK takibinde Tg ile birlikte anti-Tg bakılmalıdır.

1.5.a. Tiroglobulin ve Anti-Tg Antikorları

Basit guatrda, nodül varlığında Tg ölçümünün malignite açısından tanısai değeri yoktur. Tg, DTK'de tiroidektomi uygulanmışsa ve RAI tedavisi sonrasında rekürren hastalığın saptanmasında kullanılmaktadır. Tg IRMA ile ölçülmekte, CRM-457 uluslararası standart ile kalibre edilmektedir. Buna rağmen farklı yöntemler arasında iki kata varan farklılıklar saptanmıştır. Günümüzde 2.jenerasyon ICMA yöntemiyle 0,05 ng/mL'ye kadar hassasiyetle Tg ölçülebilmektedir. İRMA da ölçülen Tg ye , anti Tg varlığında güvenilemez, çünkü Tg'yi olduğundan daha düşük gösterir. Bu sebeple Tg ile birlikte mutlaka anti-Tg bakılmalıdır. Anti-Tg antikorları DTK'lı hastaların %25'inde, normal popülasyonun %10'unda bulunur. Serum anti-Tg ölçümlerinde İRMA yöntemi kullanılmalıdır. Ancak anti-Tg ölçüm yöntemleri de ne yazık ki çok güvenli değildir ve bazen var olan anti-Tg'yi gösterememektedirler. Eğer tiroid cerrahisi sonrası patoloji raporunda Hashimoto tiroiditi kesinleşmiş, ama hastada anti-Tg antikoru negatifse, bir başka yöntem ile anti-Tg ölçümü tekrarlanmalıdır. Tg ölçümleri RIA ile yapılırsa Anti-Tg antikorlarının varlığından daha az etkilenir. Ancak RIA yeteri kadar hassas değildir ve her merkezde yapılamamaktadır. Sıvı kromatografi-kütle

10 Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT) ve Değerlendirilmesi

spektrometri yöntemi ile Tg ölçüldüğünde, anti-Tg mevcudiyeti sonuçları etkilememektedir, ancak yöntem yeni olduğundan bu konuda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Tirotoksikozis faktisyanın diğer tirotoksikozlardan (örneğin sessiz tiroidit) ayırt edilmesinde de Tg yardımcıdır. Tiroid cerrahisi veya ablasyon sonrası anti-Tg antikörlerin geçici olarak yükselmesi immün bir fenomendir.

Tablo 6. Serum Tiroglobulin (Tg) Düzeylerini Etkileyen Faktörler

Tiroglobulin Artışı	Tiroglobulin Azalması
<ul style="list-style-type: none">■ Tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi■ Cerrahi■ RAI tedavisi■ Subakut ağrılı tiroidit■ Sessiz tiroidit■ Kronik böbrek yetmezliği■ Akromegali■ Amiodarona bağlı destrüktif tiroidit	<ul style="list-style-type: none">■ Total Tiroidektomiye takiben■ Tirotoksikozis faktisiya■ Atireozis■ Konjenital Tg sentez bozukluğu

TEMĐ ÖNERİLERİ TİROGLOBULİN VE ANTİ-TİROGLOBULİN ÖLÇÜMLERİ

- Tg, DTK takibinde anti-Tg ölçümü ile birlikte kullanılmalıdır.
- Hem Tg, hem de anti-Tg 2. jenerasyon hassas immünometrik yöntemler ile ölçülmelidir.
- DTK takibi dışında, Tg ölçümü çok özel durumlar (tirotoksikozis faktisiya) dışında kullanılmamalıdır.
- Tiroidi olan hastalarda nodüllerde kanser tanısında Tg ölçümlerinin değeri yoktur, kullanılmamalıdır.

1.6. Heterofil Antikorlar (HA)

Heterofil antikorlar (HA), hayvan Ig'ne karşı insanda gelişmiş olan antikorlardır. Özellikle fare monoklonal antikorlarının kullanıldığı hormon ölçüm yöntemlerinde interferansa yol açarlar. Hayvanlarla uğraşan veya tanı/tedavi amaçlı fare monoklonal antikorunun parenteral verildiği insanlarda heterofil antikorlar gelişebilir. Immünometrik yöntemlerde anti-jeni yakalayan ve işaretleyen iki antikor kullanılmaktadır. HA her iki antikor ile reaksiyona girerek antijen olmadığı halde, yüksek antijen varmış gibi yanlış bir sonuca yol açarlar. Daha nadir olarak, ölçülen antijenin düşük görünmesine sebep olurlar. DTK'de Tg ölçümlerinin yalancı yüksekliklerine neden olarak gereksiz RAI tedavilerinin yapılmasına neden olabilirler. HA rastlanma sıklığı %30 civarında olmakla beraber, TSH'yi yalancı olarak yüksek veya

düşük göstermeleri ancak 3000 hastadan birinde görülmektedir. HA, İCMA ile interferansa sebep olarak TSH, Tg, total T4, total T3, sT4'ün yüksek bulunabilmesine yol açarlar. Bu antikorları elimine etmenin en pratik yolu, hasta serumu ile non-immünize fare serumunu inkübe etmektir (1 saat oda sıcaklığında). PEG presipitasyonu veya anti-immün Ig eklenmesi de mümkündür. HA bloke edici tüp (fare IgG) kullanılması daha da hassas bir yöntemdir.

1.7. TSH Reseptör Antikoru (TRAb)

TSH reseptör antikorları (TRAb) değişik biyolojik aktiviteye sahip Ig'den meydana gelir. Bu Ig'lerden TSH'nin kendi reseptörüne bağlanmasını bloke eden antikorlar (TRBAb), ya ICMA veya radyoizotop işaretli yöntemlerle ölçülmektedir. Bunlar 2.jenerasyon ölçüm yöntemleridir. Genellikle 1,5 IU/l üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmektedir. TRAb içinde hem uyarıcı, hem de bloke edici antikorlar bulunmaktadır. Üçüncü jenerasyon yöntemlerde insan monoklonal TSH antikorları kullanılmaktadır. Bu yüzden sensitivite %95-97, spesifite %100'e çıkmıştır. "Bioassay"lerde TRAb biyolojik etkinliği ölçülmekte ve hücre dizilerinde cAMP üretimi araştırılmaktadır. TSH reseptör stimulan antikor (TRSAb), cAMP üretimini artırırken, TRBAb inhibisyona yol açmaktadır. Bazan zor vakalarda Graves hastalığı tanısının konulmasında bu antikora başvurulabilir de genellikle klinik ve sonografik bulgular tanının konulmasında yeterli olmaktadır. Bu sebeple Graves hastalığında rutin istenmesi gerekemeyebilir. Ancak pozitif bulunması Graves tanısını şiddetle destekler. Gebelikte annede Graves hastalığı olduğunda, plasental TRAb geçişi nedeniyle, fetusta ve yenidoğanda tirotoksikoz görülebilir.

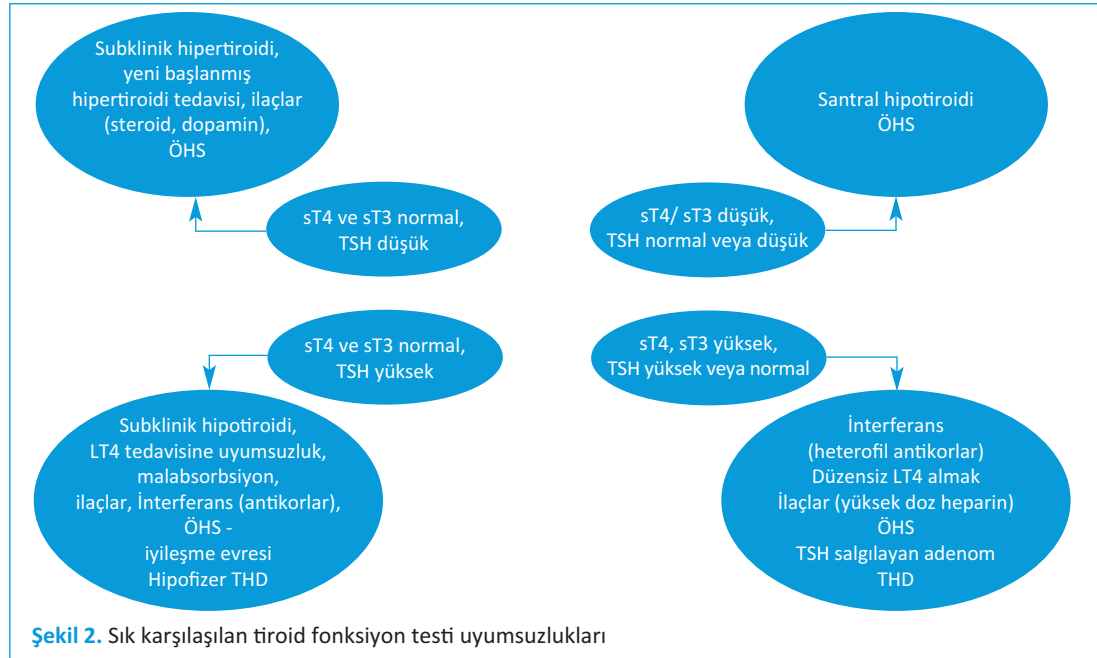
1.7.a. TSH Reseptör Antikorları Ne Zaman Kullanılabilir?

1. Egzoftalmi ayırıcı tanısı (ötiroid Graves hastalığı, unilateral egzoftalmi)
2. Pretibial miksödem ayırıcı tanısı
3. Tirotoksikoz ayırıcı tanısında sorun varsa (klinik ve US yeterli olmuyorsa)
4. Gebelikte annede Graves hastalığı olduğunda (neonatal tirotoksikoz riski bakımından)
5. Antitiroid tedavi sonrası Graves hastalığının remisyonu açısından karar vermede
6. Antitiroid tedavi sonlandırılacağı zaman

12 Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT) ve Değerlendirilmesi

TEM D ÖNERİLERİ HETEROFİL ANTİKORLAR-TRAb

- Klinik ve laboratuvar bulgularla uyumlu olmayan şaşırtıcı TFT ile karşılaşıldığında akla heterofil antikorlar gelmelidir.
- Graves Hastalığı tanısının konulmasında klinik belirti ve bulgular, TFT, tiroid sintigrafisi/radyoaktif iyot yakalama yeterli oluyorsa TRAb bakılmasına gerek yoktur.
- Ötiroid Graves hastalığı (unilateral ekzoftalmi), pretibial miksödem ayırıcı tanısı, gebelikte annede Graves hastalığı olduğunda (neonatal tirotoksikoz riski bakımından), antitiroid tedavi sonrası Graves hastalığının remisyonu açısından karar vermede, antitiroid tedavi sonlandırılacağı zaman TRAb kullanılabilir.



REFERANSLAR

1. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid : TSH is the best and, oftentimes, only test needed- A review for primary care. Clin Med Res 2016;14:83-92.
2. Führer D, Brix K, Biebermann H. Understanding the healthy thyroid state in 2015. Eur Thyroid J 2015;4(suppl 1): 1-8.
3. Zhelev Z, Abbott R, Rogers M, et al. Effectiveness of interventions to reduce ordering of thyroid function tests: a systematic review. BMJ open 2016; 6:e010065.doi10.1136.

4. LeFevre ML. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;162:641-51.
5. Levy JM. How to interpret thyroid function tests ? *Clinical Medicine* 2013;13:282-6.
6. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism : prepared by the ATA task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751.
7. Elston MS, Sehgal S, Toit SD, Yarndley T, Conaglen JV. Factitious Graves disease due to biotin immunoassay interference. A case and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3251-55.
8. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:745-62.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
10. Coene KLM, Demir AY, Broeren MAC, et al. Subclinical hypothyroidism: a laboratory induced condition. *Eur J Endocrinol* 2015;173:499-505.
11. Garber JR, Cobin RB, Gharib H, et al. AACE Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
12. Biondi B. The normal TSH reference range: what has changed in the last decade ? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3584-7.
13. Matyjaszek-Matuszek B, Pyzik A, Nowakowski A, Jazorsz MJ. Diagnostic methods of TSH in thyroid screening tests. *Ann Agric Environ Med* 2013;20:731-5.
14. Van Deventer HE, Mendu DR, Remaley AT, Soldin SJ. Inverse log-linear relationship between thyroid stimulating hormone and free thyroxine measured by direct analog immunoassay and tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2011;57:122-7.
15. Thienpont LM, Beastall G, Christofides ND, et al. International federation of clinical chemistry and laboratory medicine (IFCC), Scientific Division working group for standardization of thyroid function tests. Measurement of free thyroxine in laboratory medicine: proposal of measure and definition. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:563-64.
16. Loh TP, Kao SL, Halsall DJ., et al. Macro-thyrotropin: A case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1823-8.
17. Estrada JM, Soldin D, Buckley TM, Burman KD, Soldin OP. Thyrotropin isoforms: Implications for thyrotropin analysis and clinical practice. *Thyroid* 2014;24:411-3.
18. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol* 2011;74:673-8.
19. Stockigt JR, Lin C-F. Medications that distort in vitro tests of thyroid function with particular reference to estimates of serum free thyroxine. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:753-67.
20. Mitchell A, Pearce SHS. How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clinical Endocrinol* 2010;72:292-6.

TİROİD VE İLAÇLAR

2.1. Tanım

Birçok ilaç TFT'yi etkileyebilir. Bu ilaçların tiroid hormon homeostazisine etkileri geçici olsa da bu durum TFT'nin yorumunu güçleştirebilir. Ancak, serbest tiroid hormon ve TSH düzeylerinin rutin ölçüm kalitesinin düzelmesi ile bu güçlük önemli derecede azalmıştır. Bu etkileşimleri bilmek ve doğru tanımlamak uygun takip ve tedavi açısından esastır.

2.2. İlaçların Tiroid Hormon Düzeylerine Etki Mekanizmaları

Farmakolojik ajanlar tiroid hormon homeostazisini beş farklı seviyede etkileyebilirler:

1. TSH sekresyonunun santral regülasyonunu hipotalamik ve hipofizer seviyede etkileyerek,
2. Tiroid bezinde sentez ve salgı aşamasında etkileyerek,
3. Tiroid hormon bağlayıcı protein afinitesini veya düzeyini değiştirerek,
4. Periferel tiroid hormon metabolizmasını ya da hücreseel düzeyde tiroid hormon girişini etkileyerek,
5. Tiroid hormon replasman veya supresyon tedavisi alan hastalarda, gastrointestinal sistemden tiroid hormon abzorbsiyonunu etkileyerek.

2.2.a. TSH Sekresyonunun Santral Regülasyonunu Baskılayan İlaçlar

Bu mekanizma ile tiroid fonksiyonlarını değiştiren ilaçlar TSH sekresyonunu inhibe eder. İnhibisyonun derecesi santral hipotiroidizme yol açacak kadar değildir. Serum TSH düzeyleri, 0,01 mU/mL'yi ölçebilen hassas yöntemlerle tayin edilirse ilaç etkisi hipertiroidizme bağlı suprese değerlerden kolayca ayırt edilebilir. İlaçlar TSH'yi genellikle 0,08-0,4 mU/mL'ye kadar baskırlarlar.

Dopamin (1 mcg/kg/dk'dan daha fazla): Kardiyoloji ve YB ünitelerinde yaygın olarak kullanılan vasopressor bir ilaçtır. TSH sekresyonunun santral inhibisyonuna neden olur, dolayısıyla dopamin alan bir hastada düşük TSH sıklıkla güvenilir değildir. Dopaminin TSH inhibisyon derecesi, santral hipotiroidizme yol açacak kadar yüksek değildir.

Tablo 1. Farmakolojik Ajanların Tiroid Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Etki yeri ve ilaç	Test				Yorumlar
	Total T4	Serbest T4	Total T3	TSH	
Hipotalamik-pitüiter aks					
Dopamin	↓	↓	↓	↓	
Levodopa	N	N	N	↓	Normallerde klinik hipotiroidizm görülmez
Glukokortikoidler	↓	↓	↓	↓	
Amfetaminler	↑	↑	↑	N ya da ↑	Klinik etkiler minördür
Metoklopramid	N	N	N	↑	TSH yüksekliği geçicidir
Oktreotid	N	N	N	↓	
Tiroid hormonu sentezi/salınımı					
Sulfonamidler, sulfonilüreler, PAS, fenilbütazon, aminoglutetimid, 6-merkaptopürin	↓	↓	↓	↑	Etkiler nadirdir, minördür ve genellikle alta yatan tiroid bozukluğu ile birliktedir
Lityum karbonat	↓	↓	↓	↑	İyot ile birlikte sinerjistik etki
İyodürler	↓	↓	↓	↑	
Sunitinib	↓	↓	↓	↑	
Hormonların protein bağlanmasında değişiklik					
Östrojenler, perfenazin, Klofibrat, eroin, metadon	↑	N	↑	N	TBP konsantrasyonlarında artış; normal sT4, sT3
Androjenler, danazol, Glukokortikoidler, L-asparaginaz	↓	N	↓	N	TBP konsantrasyonlarında azalma; normal sT4 ve sT3
Fenitoin	↓	↓	N	N	T4, T3'ün TBG'ye bağlanmalarını inhibe eder, metabolizma üzerine ek etkiler
Salsalat, salisilatlar, fenklofenak	↓	N		N	T4, T3'ün TBP'ye bağlanmasını inhibe eder
Tiroid hormon metabolizmasında değişiklik					
Propranolol, propiltiourasil, glukokortikoidler	N	N	↓	N	Periferel T4-T3 dönüşümünü inhibe eder
İopanoik asit, Amiodaron	↑	↑	↑	↓	İntrapitüiter ve periferel T4-T3 dönüşümünü inhibe eder, ayrıca amiodaronun iyodür etkileri
Fenitoin	↓	↓	N	N	T4'ün hücreyel alım ve kullanımını hızlandırır; klinik değişiklikler T4 ile tedavi edilen hipotiroidizmli hastalarda gözlenir
Fenobarbitol	↓	↓		↑	Kullanımı hızlandırır; değişiklikler yalnızca T4 kullanan hastalarda dikkat çeker
Heparin	N	↑	N	N	T4'ün hücreyel alımında azalma
İpodat	↑	↑	↓	↓	T4'ün hücreyel alımında azalma
Tiroid hormonunun gastrointestinal emilimini inhibe eder					
Kolestiramin, kolestipol, ferröz sülfat, kalsiyum karbonat, alüminyum hidroksit, sukralfat, proton pompa inhibitörleri	↓	↓	↓	↑	LT4'ten en az 4 saat sonra alınmalıdır

sT3: Serbest triiyodotironin; sT4: Serbest tetraiyodotironin; N: Normal; TBG: Tiroksin-bağlayıcı globulin; TBP: Tiroid bağlayıcı protein; TSH: Tiroid-uyarıcı hormon; T3: Triiyodotironin; T4: Tetraiyodotironin.

Glukokortikoidler: Farmakolojik dozlarda akut glukokortikoid uygulaması pulsatil TSH salınımını inhibe eder. Bu etki muhtemelen hipotalamik TRH salgısının inhibisyonuna bağlıdır. Steroid alan (prednizon >20 mg/gün) hospitalize hastalarda TSH düzeyleri sıklıkla düşüktür. Dopaminde olduğu gibi, glukokortikoid alan hastalarda da TSH inhibisyonuna bağlı hipotiroidizm gelişmez. Farmakolojik dozlarda steroid uygulaması, ayrıca normal kişilerde ve tiroid hormon replasman tedavisi alan hastalarda serum T3 düzeylerini de azaltır. Eşlik eden rT3 artışı, glukokortikoidlerin D3 deiyodinaz enzim aktivitesini artırdığını düşündürmektedir.

Oktreotid: Akromegali ve gastrointestinal sistem kanamalarında tedavide kullanılan bir somatostatin sentetik analogudur. TSH düzeyini düşürür, ancak TSH sekresyonu üzerine etkileri minör olduğu için hipotiroidizme neden olmaz.

2.2.b. Tiroid Hormonu Sentezini ya da Sekresyonunu Etkileyen İlaçlar

İyotlu radyokontrast maddeler ve amiodaron gibi iyotlu ilaçlar, tiroid hormon sekresyonunun azalması veya artmasına neden olabilir.

İyotlu kontrast maddeler: Normal tiroid bezine sahip ötiroid bireylerde, kontrast madde maruziyeti sonrası TFT’de akut değişiklikler meydana gelebilir. Bu değişiklikler şu şekilde özetlenebilir:

- Hemen hemen tüm hastalarda ortalama 3-5. günler arası TSH düzeyinde artış saptanır,
- %18 hastada TSH artışı referans değerini hafifçe üstüne çıkabilir,
- Tepe TSH değeri ölçümü 1-7. günler arasında saptanır,
- Tepe TSH yüksekliği bazal TSH ile koreledir,
- sT3 ve sT4 değişmemektedir.

İyoda bağlı ortaya çıkan hipotiroidizm; en sık olarak altta yatan tiroid hastalığı, özellikle kronik otoimmün (Hashimoto) tiroiditi ya da daha önce tedavi edilmiş Graves hastalığı olan bireylerde ortaya çıkar. Takip ve tedavisi klasik hipotiroidizm ile aynıdır. Fakat, iyot maruziyeti sonrası ilk aylarda saptanan subklinik hipotiroidizmi tedavi etmekte aceleci davranılmamalıdır. Hastaların önemli bir kısmında ötiroidizme dönüş görülebilir.

İyot maruziyeti ayrıca hipertiroidizm (iyoda bağlı tirotoksikoz) riskini artırır. İyoda bağlı ortaya çıkan hipertiroidizm kılavuzun ilgili bölümünde anlatılmıştır (Bkz. Tirotoksikoz). Wolff-Chaikoff etkiden kaçış mekanizmasının bozulması patogeneizde önemli rol oynar. İleri yaş, MNG ve latent Graves hastalığı varlığı, düşük bazal TSH (tiroid otonomisi) iyoda bağlı tirotoksikoz ge-

lişimi için risk faktörleridir. Risk faktörü olmayan hastalarda, kontrast madde maruziyeti sonrası genellikle anlamlı bir tiroid disfonksiyonu meydana gelmez. Risk faktörleri olan ve başlangıç tiroid fonksiyonları normal olan hastalarda da aşikâr tirotoksikoz riski yüksek değildir (<%1).

Amiodaron: Bir antiaritmik ilaç olan amiodaronun ağırlığının %37'si iyotdan oluşur. Hem yüksek iyot içeriği hem de ilaca ait direk sitotoksik etki nedeni ile tiroid disfonksiyonu görülme ihtimali yüksektir. Yağ dokusunda depolanması nedeni ile yarı ömrü oldukça uzundur (~100 gün), amiodaronun tiroid bezi üzerine etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Ötiroid bireylerde amiodaronun TFT üzerindeki erken ve geç etkileri Tablo 3'te gösterilmiştir. İlaça bağlı normal etkiler olarak görülebilecek bu etkileri doğru yorumlamak önemlidir. Aksi takdirde lüzumsuz tedavi yapılmış olur.

Amiodaron ile tedavi edilen hastaların, özellikle altta yatan kronik otoimmün tiroiditi olanlarında yaklaşık %10 oranında primer hipotiroidizm geliştiği gösterilmiştir. Takip ve tedavisi klasik hipotiroidizme benzer şekildedir. Amiodaronu kesmeye gerek yoktur.

Amiodarona bağlı tirotoksikoz (ABT), özellikle iyot eksikliği bölgelerinde ve nodüler otonomi ya da Graves hastalığı gibi altta yatan tiroid hastalığı olanlarda daha sık olmasına rağmen patogenezi heterojendir (Bkz. Bölüm: Tirotoksikoz).

Tablo 2. Amiodaronun Tiroid Üzerindeki Etkileri

İntrinsik ilaç etkileri	İyodun indüklediği etkiler
Hücre içerisine tiroid hormon girişinin engellenmesi	Altta yatan Hashimoto hastalığı olanlarda Wolff-Chaikoff etkiden kaçış mekanizmasının bozulması, hipotiroidizm gelişimi
Tip 1 ve Tip 2 5' deiyodinaz inhibisyonu Total ve serbest T4 ↑ rT3 ↑ T3 ↓ TSH ↑	İyoda bağlı tiroid otoimmünitenin tetiklenmesi, altta yatan tiroid hastalığının doğal seyrinin bozulması, hipotiroidizm gelişimi
T3'ün reseptörüne bağlanmasında azalma, tiroid hormon antagonizma ve muhtemel doku hipotiroidizmi	Altta yatan otonom tiroid nodülü veya latent Graves hastalığı varlığında hipertirodizm gelişimi (Jod-Basedow etki)
Tiroid sitotoksosite Destrüktif tiroidit (Tip 2 AIT)	

Tablo 3. Ötiroid bireylerde Amiodaronun Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Tiroid hormonu	Akut etki (≤3 ay)	Kronik etki (>3 ay)
Total ve sT4	↑ %50	Bazale göre ↑ %20-40
sT3	↓ %15-20, düşük-normal seviyede kalır	↓ %20, düşük-normal seviyede kalır
TSH	↑ %20-50, geçici, sıklıkla <20 mU/L	Normalize olur

Lityum: Bipolar duygudurum bozukluk tedavisinde kullanılan bir ajandır. Tiroid hormonunun bezden salıverilmesini inhibe ederek, çoğu altta yatan OİTH'ye sahip olan hastaların %15-40'ında T4 konsantrasyonlarında düşme ve TSH konsantrasyonlarında yükselmeye neden olur. Tedavi yaklaşımı klasik hipotiroidizm yaklaşımı ile aynıdır. İlaç kesilmesi gerekmez.

Sitokinler: Çeşitli sitokinler tiroid hormon sekresyon ve metabolizmasını değiştirir. Özellikle, IF- α ve IL-2 genellikle altta yatan kronik otoimmün tiroiditi olan bireylerde hipotiroidizme neden olabilir. Tiroid otoantikoru pozitif olan kişilerde sitokin tedavisi sırasında tiroid disfonksiyonu gelişme riski daha yüksektir. Bu nedenle, sitokin tedavi başlanmadan önce TFT ve tiroid otoantikorları değerlendirilmesi tavsiye edilir. Tedavi yaklaşımı klasik hipotiroidizm yaklaşımı ile aynıdır. Nadiren bu ilaçlar otoimmün tiroiditi olan bireylerde Graves hipertiroidizmine yol açar. Tanı ve tedavi yaklaşımı klasik hipertiroidizm yaklaşımı ile benzerdir.

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ): Kanser tedavisinde kullanılan TKİ, TFT'de anormalliğe yol açabilir. Bu ilaçlar %14-85 oranda TSH yüksekliği riski ile birlikte. Bu TSH yüksekliği bazı olgularda geçicidir bazılarında ise kalıcı hipotiroidizme işaret eder. Bazen de sessiz tiroidit formunda tirotoksikoz tablosuna yol açabilirler. Bu hastalarda tiroid otoantikorları negatif olabilir. Bu ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan hipo- ve hipertiroidizm destrüktif tiroidite bağlı olduğu öne sürülmekle birlikte; tiroid peroksidaz ile interferans, tiroid vaskülarizasyonun inhibisyonuna bağlı tiroid atrofisi de öne sürülen mekanizmalardandır. Subklinik hipotiroidizm durumunun tedavisi için acele edilmemelidir. Bu ilaçlar atiroidik hastalarda da TSH yükselmesine yol açabilmektedir. Atiroidik bireylerde TSH yükselmesinin, ilaçların tiroid hormon metabolizmasını değiştirmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş ve yapılan çalışmalarda da Tip 3 deiyodinaz enzim artışına bağlı olduğu gösterilmiştir. Hipotiroid hastaların almakta olduğu tiroid hormon replasman dozunda artış ihtiyacı görülebilir.

2.2.c. Tiroid-Bağlayıcı Proteinleri (TBP) Etkileyen İlaçlar

Bağlayıcı proteinlerin seviyelerini değiştiren ilaçlar total tiroid hormon seviyelerini değiştirirler, serbest hormon düzeyleri değişmemektedir ve hastalar sıklıkla ötiroiddir. Bazı ilaçlar da TBP afinitelerinde değişikliğe yol açabilir. Bu ilaçlar tiroid hormonunun TBP'ye bağlanmasını engeller. Klinik olarak en sık gözlenen değişiklikler fenitoin ile oluşmaktadır; etki TSH'yi değiştirmeden total T4 düzeylerini azaltmak şeklindedir. Fakat günümüz pratiğinde sıklıkla serbest tiroid hormon ölçümleri kullanıldığı için TFT'nin yorumunda güçlük yaratmaz.

Heparin: Fraksiyone ve fraksiyone olmayan heparin nadir de olsa geçici olarak sT4 ve sT3 artmasına sebep olabilir. Bu artış, dolaşımda serbest yağ asitlerinin artışına bağlı olarak T4 ve T3'ün TBP'den ayrılmasına bağlıdır. Hafif olan bu artışlar takip ve tedavi gerektirmez. Mümkünse TFT değerlendirilmesi heparin tedavisinden önce yapılmalıdır.

2.2.d. Tiroid Hormonu Metabolizmasını ve Tiroid Hormonunun Hücre İçine Alımını Etkileyen Ajanlar

Bazı farmakolojik ajanlar, T4'ün T3'e deiyodinasyonunu engellerler, sonuçta T3'te azalma ortaya çıkar. Propranolol, propiltiourasil ve glukokortikoidler etkilerini temel olarak hepatik ve renal deiyodinatif yollar aracılığı ile gösterirler. İyodat, iyopanoik asit ve amiodaron, T4'ün T3'e periferik dönüşümünü azaltmanın yanı sıra intrapitüiter T4-T3 dönüşümünü de engellerler. Bu, TSH sekresyonunda hafif bir artışla birlikte, ikincil olarak serum total T4 ve sT4 düzeylerinde hafif artışlara yol açabilir. Yüksek doz propranolol alan hastalarda da T4 düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu durumlar tedavi gerektirmez.

Fenitoinin, T4'ün dokularda hücre içine alımını arttırdığı düşünülmektedir; ayrıca, karaciğerde sitokrom P450'nin etkisini artırarak T4 metabolizmasını hızlandırmaktadır. Hipotiroidizm için LT4 alan hastalara fenitoin başlanacak ise daha yüksek dozda LT4 replasmanına ihtiyaç duyacaklardır. Benzer şekilde, fenobarbital ve rifampisin T4 metabolizmasını artırdıkları düşünülmektedir ve replasman tedavisi alan hipotiroid hastaların günlük LT4 dozlarında artış gereksinimleri olabilir.

2.2.e. Tiroid Hormonunun Abzorpsiyonunu Etkileyen Ajanlar

Hipolipidemik ajanlar olan kolestiramin ve kolestipol, soya unu, barsakta T4 ve T3'e bağlanarak egzojen tiroid hormonunun emilimini engellerler. Bir anti-inflamatuar ajan olan sukralfat ve özellikle LT4 ile birlikte alındığında ferröz sülfat da benzer etkileri gösterebilir. Kalsiyum karbonatın da LT4 ile birlikte alındığında emilimini hafif olarak azalttığı gösterilmiştir.

tir. Dolayısıyla LT4 alan hastalar, ilaçlarını tiroid hormonu emilimi ile etkileşim gösteren ilaçlardan en az 4 saat önce almaları konusunda bilgilendirilmelidirler.

TEMD ÖNERİLERİ TİROİD VE İLAÇLAR

- TEMD TFT'nin değerlendirilmesinde sT3, sT4 ve TSH kullanılmasını önermektedir.
- TFT yorumlanır iken ve hastaların tiroid statüsü belirlenirken, hastanın o an içinde bulunduğu durum (stres, kronik hastalık, YB şartları vs.) ve hastanın aldığı diğer ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır.
- Total fraksiyonlar bazı durumlarda fikir verseler de günlük pratikte kullanımları zor ve maliyet/yarar oranını karşılamamaktadır. Birçok ilacın TFT'ye etkisi total fraksiyonlar üzerinedir. Serbest tiroid hormon düzeylerinin rutin ölçüm kalitesinin düzelmesi ile yorumu zorlaştırabilecek durumlar ortadan kalkmıştır.
- Tiroid bezi morfolojisi ve fonksiyonu normal olan, özellikle genç ve orta yaş grubu olgularda, radyolojik tetkik amaçlı kontrast madde enjeksiyonu suretiyle iyot yüklemesinin tiroid bezi üzerine ciddi bir etkisi bulunmaz.
- İleri yaş grubunda ve altta yatan tiroid hastalığı olanlarda kontrast madde kullanılmasında daha dikkatli davranılmalıdır.
- İlaçların yol açabileceği subklinik tiroid disfonksiyonu tedavi etmek için aceleci davranılmamalıdır, mevcut anormalliğe ait etiyolojik değerlendirme yapıldıktan sonra, gerçekten tedaviye ihtiyaç gösteren bir durum varlığında hastaya tedavi verilmelidir.
- İlaçlar gerçekten TFT'yi etkiliyor ise hasta için ciddi öneme haiz ilaçlara devam edilerek (lityum, amiodaron vs.) ve ilgili branşlarla konsülte edilerek, kesilebilecek ilaçlar kesilerek hastalar takip edilmelidir.

REFERANSLAR

1. Koukkou EG, Roupas ND, Markou KB. Effect of excess iodine intake on thyroid on human health. *Minerva Med* 2017;108:136-146.
2. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: A review. *Clin Ther* 2017;39:378-403.
3. Kornelius E, Chiou JY, Yang YS, et al. Iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction in euthyroid nodular goiter patients. *Thyroid* 2016;26:1030-8.
4. Theodoraki A, Vanderpump MP. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management. *Clin Endocrinol* 2015 Dec 7. doi: 10.1111/cen.12988. [Epub ahead of print]
5. Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet* 2015;386:461-8.
6. Lucas A, Salinas I, Rius F, et al. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2410-2413.
7. Wolf J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev* 1998;50:89-105.

8. Schroder van der Elst JP, Van der Heide D, Köhrle J. In vivo effects of flavonoid EMD 21388 on thyroid hormone secretion and metabolism in rats. *Am J Physiol* 1991;261:E227-E232.
9. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-73.
10. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, et al. Interleukin-6: a marker of thyroid-destructive processes? *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1424-1427.
11. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998;8:909-913.
12. Davies PH, Franklyn JA. The effects of drugs on tests of thyroid function. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:439-451.
13. Humphrey MJ, Capper SJ, Kurtz AB. Fenclofenac and thyroid hormone concentrations. *Lancet* 1980;1:487-488.
14. Lim CF, Bai Y, Topliss DJ, et al. Drug and fatty acid effects on serum thyroid hormone binding. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:682-688.
15. Jain R, Uy HL. Increase in serum free thyroxine levels related to intravenous heparin treatment. *Ann Intern Med* 1996;124:74-75.
16. Meier CA, Burger AG. Effects of drugs and other substances on thyroid hormone synthesis and metabolism. In Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, eighth edition, ed. By Lewis E., Braverman and Robert D. Utiger; 2000. p.265-276.
17. Baruah MP, Singh RJ. Effects of drugs on thyroid function. *Thyroid Res Pract* 2012;9:3-6.
18. Kim TD, Schwarz M, Nogai H, Grille P, Westerman J et al. Thyroid dysfunction caused by second generation tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Thyroid* 2011;20:1209-1214.
19. Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1572-1587.
20. Erdogan MF, Güleç S, Tutar E, Başkal N, Erdogan G. A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 2003;13:205-9.

ÖTİROİD HASTA SENDROMU (ÖHS)

3.1. Tanım

Ö tiroid hasta sendromu (ÖHS), tiroid dışı hastalık sendromu veya düşük T3 sendromu olarak da bilinir. Tiroid hastalığı olmaksızın oluşan tiroid hormon değişikliklerine verilen addır. T3 düşüklüğü ile beraber tiroid dışı hastalık bulgularının eşlik ettiği, hipotalamo-hipofizer-tiroid (HPT) aksında fonksiyonel bir bozulma ile karakterize bir tablodur. Bu durumun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Düşük T3'ün artmış katabolizmaya karşı bir savunma yanıtı olduğu düşünülmektedir. Hem insan hem de deneysel çalışmalar sonucu kritik durumlarda, hipotalamik ve periferik doku düzeyinde düşük tiroid hormon seviyesi oluşmasının kompensasyon yaratan bir sonuç olduğu düşünülmektedir. Kritik hastalıklarda, özellikle uzayan fazda TRH üretiminde azalmanın anahtar mekanizma olduğu düşünülmekle birlikte, net mekanizması hâlen bilinmemektedir.

3.2. Tanı ve Bulgular

Tanı daha çok laboratuvara dayanır. Kritik hastalığı olanlarda daha önceden bir tiroid hastalığı olmaksızın tiroid hormon bozukluğu izlenebilir. ÖHS, hastanede yatan kritik hastalarda prognoz göstergesi de olabilir. Klinik olarak tiroid hastalığı bulgusu taşımayan ve hikâyesi olmayan, özellikle YB hastalarında tiroid fonksiyonlarının bakılması rutin olarak önerilmemektedir.

ÖHS'deki en sık izlenen hormonal profil; normal TSH, normal/yüksek T4, düşük T3, yüksek reverse T3 (rT3) tür. Uzun süreli ÖHS durumunda ise T4 ve TSH düzeyleri de düşebilir (Tablo 1).

ÖHS'ye yol açabilecek tiroid dışı akut ve kronik hastalıklara birçok örnek olabilir. Ateşli hastalıklar, travmalar (özellikle cerrahi travma), beslenme bozuklukları (açlık, karbonhidrattan fakir beslenme, anoreksia nervosa), anestezi uygulaması, yüksek doz kortikosteroid verilmesi, YB, ağır stres, psikiyatrik hastalıklar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, kontrolsüz ve komplikasyonlu diyabet, miyokard infarktüsü ve akut solunum yetersizliği bu nedenlerin başında gelir.

Tablo 1. ÖHS ve Ayırıcı Tanısında Tiroid Fonksiyon Parametreleri

		Primer hipotiroidi	Santral hipotiroidi	Ötiroid hasta sendromu
sT4		↓	↓	normal / ↓
sT3		↓ / normal	↓ / normal	↓
rT3		↓ / normal	↓ / normal	↑ / normal
TSH	Tek ölçüm	↑	↓ / normal/hafif yüksek	normal
	Pulsatil salınım	↑	↓	↓

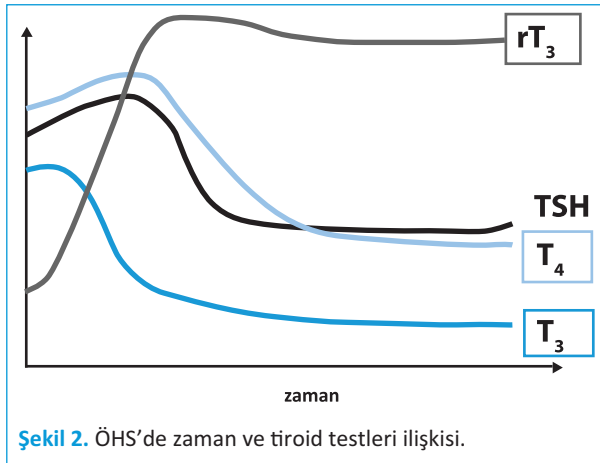
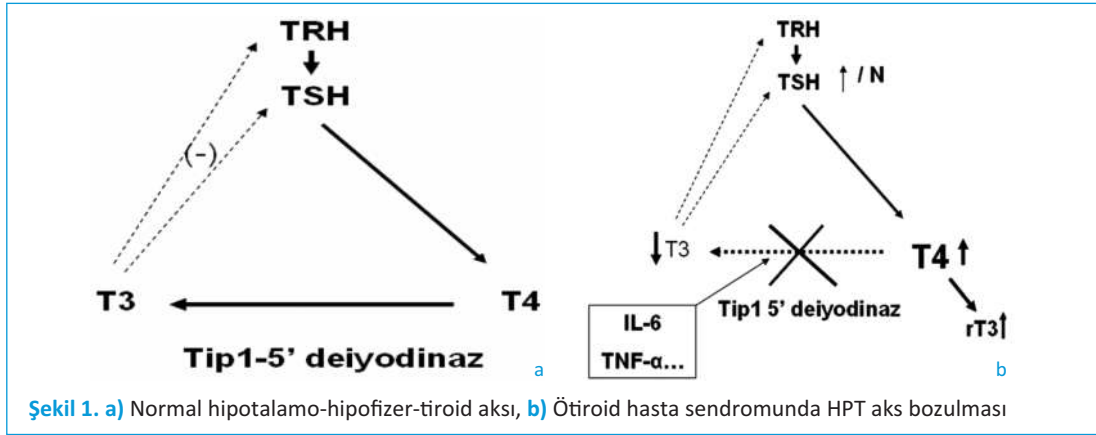
Kritik hastalıktan kastedilen, vital organ fonksiyonlarının medikal desteğe bağımlı hâle geldiği durumlardır. Akut ve kronik fazları bulunmaktadır ve bu fazlarda metabolik ve endokrin durum farklı yönde değişimler göstermektedir. Erken dönemde glukoz, yağ asitleri ve aminoasitlerin kullanımı, özellikle immün sistem ve beyin gibi vital organlarda artsa da ilerleyen dönemlerde yeterli beslemeye rağmen dokulardan protein kaçağının önüne geçilememektedir. Artan katabolizmaya yanıt olarak aktif tiroid hormon değerinin düştüğü düşünülmektedir.

3.3. Patogenez

Sağlıklı durumlarda HPT aksında klasik bir geri besleme sistemi çalışır (Şekil 1). TRH uyarısı ile pitüiter TSH salgılır. TSH ile tiroid bezinden T4 üretimi uyarılır. Tiroid hormonları periferik dokuda T4'ün T3'e dönüşümü ile aktifleşir iken, T4'ün rT3'e dönüşümü ile inaktif hâle gelir (Şekil 1). T4, Tip-1 deiyodinaz (5' monodeiyodinaz: D1) enzimi ile daha aktif formu olan T3'e dönüşür. Periferdeki T3'ün %80'i bu dönüşümle olur. Bir miktar, T4 inaktif form olan rT3'e dönüşür. Bunu da Tip-3 deiyodinaz (5 monodeiyodinaz: D3) katalizler.

Akut stres durumlarında birkaç saat içinde T3'te düşme ve rT3'te yükselme gözlenmektedir. Ciddi akut hastalığı olan bir kişide, ilk izlenen ve en sık rastlanan tiroid hormon bozukluğu total ve serbest T3 düşüklüğüdür. T4'ün daha aktif olan T3'e dönüşümü engellenir. Bu nedenle başlarda T4 tarafında birikim olur. Daha sonra T4, rT3 dönüşümü ile tüketilir. İlerleyen dönemlerde her iki tiroid hormonu da (T4 ve T3) azalır. İlk dönemde TSH baskılanmadığı için yüksek olabilir. Ama bir süre sonra TSH normal veya düşük seyredebilir (Şekil 2).

Kritik hastalarda T3 sentezinde azalmaya yol açan 5' monodeiyodinaz aktivitesinde azalmaya yol açan mekanizmalar arasında, serbest yağ asitleri gibi dolaşımdaki deiyodinaz aktivi-



tesinin inhibitörleri, TNF ve IF- α gibi sitokinler sayılabilir. ÖHS'de hastalar negatif enerji dengesi içindedir. HPT aksı ÖHS'de bozulmuştur. Dolaşımdaki tiroid hormonlarına azalmış hipofizer yanıt izlenir. Düşük T3 ve T4'e rağmen düşük veya normal TSH, hipotalamik ve hipofizer geri beslemede ve fonksiyonda bozulmayı işaret eder. Bu da muhtemelen glukokortikoidler ve sitokinler aracılığı ile olur. Deneysel çalışmalarda, beyinde ve özellikle hipotalamusta Tip-2 deiyodinaz (5 monodeiyodinaz: D2) aktivitesinde artma T3 üretiminde artmaya ve TSH'de anormal baskılanmaya yol açmaktadır.

Tiroid dışı hastalıkta T3 hızla düşse de T4 düzeyi 24-48 saat içinde azalabilmektedir. Kritik hastalık durumunda total T4 düştüğü hâlde, sT4 hastalık uzamadığı ve ilerleyici olmadığı sürece normal aralıkta kalabilir. Uzamış hastalık durumunda hipotalamo-hipofizer süpresyon izlenir. TSH ve T4 üretiminde azalma olur ve sT4 düzeyi de düşebilir. Bu durum hastalığın ciddiyetini ve kötü prognozu gösterir.

Düşük Serum T3

Hastaneye yatırılan hastaların birçoğunda T3 düzeyi düşük olarak ölçülür (düşük T3 sendromu). Durumu kritik veya ağır hastalarda sadece TSH bakılması tanıyı zorlaştırır. Özellikle, düşük TSH ile hipertiroidi ve ÖHS ayırıcı tanısı güçleşir. Kritik hastaların değerlendirilmesinde tiroid fonksiyon bozukluğundan şüpheleniliyorsa T3'e bakılmalıdır.

T4, T3 dönüşümünü engelleyen bazı mekanizmalar bulunmaktadır:

- Endojen kortizol yüksekliği veya egzogen kortizol alımı,
- Sitokinler (IL-6, TNF- α , IF- α , NF-kB),
- Serbest yağ asitleri gibi bazı inhibitörler ile deiyodinaz aktivitesinin engellenmesi,
- Bazı ilaçlar (Tablo 2).

Düşük Serum Total T4

Hastaneye yatırılan hastaların %15-20'sinde ve yoğun bakım hastalarının yarısında düşük T4 saptanmaktadır. Tiroid bağlayıcı proteinlerin (tiroksin bağlayıcı globülin, transtiretin ve albümin) azalması ile total T4 azalmaktadır.

Tablo 2. Sık Kullanılan İlaçlar ve Tiroid Fonksiyon Bozukluğuna Etkileri

Etki mekanizması	İlaçlar
T4→T3 dönüşümünün inhibisyonu	Amiodaron Glukokortikoidler Kolesistografi için iyotlu kontrast ajanlar Propranolol Propiltiourasil
TSH salınım baskılanması	Dopamin Dobutamin Glukokortikoidler Oktreotid
T4 klirensinde artma	Fenitoin Karbamazepin Rifampin Fenobarbital

Düşük Serum Serbest T4

Serum serbest T4 ölçümleri kullanılan yöntemden etkilenmektedir ve sonuçlar değişken olabilmektedir. Çok ciddi kritik hastalık olmadığı sürece serbest T4'ün ("equilibrium" dializ yöntemi) genellikle minimal etkilendiği gözlenir.

Yüksek Serum rT3

Tip-3 5 monodeiyodinaz aktivitesi (D3) özellikle hipoksi ve iskemi durumlarında aktive olur.

Serum TSH

Hastaların hemen çoğunda TSH, subnormal ama saptanabilir düzeydedir. Ölçüm yöntemlerinden TSH 0,01 mU/L alt limit ölçübileni kullanmak önemlidir (tercihen 3. kuşak TSH ölçümü). Hipertiroidi ile ayırımında bu faydalı olacaktır. Bazı tiroid dışı hastalığı olanların iyileşme dönemlerinde, TSH düzeyinde 20 mU/L'ye varan yükselmeler olabilir. TSH 20 mU/L'nin üzerinde ise hipotiroidi düşünülmelidir. Kritik hastalığın iyileşmesinden sonra TSH tekrar değerlendirilmelidir.

3.4. Ayırıcı Tanı

Tiroid hastalıkları ile tiroid dışı hastalıklar arasındaki ayırıcı tanı güçlük yaratmaktadır. ÖHS'yi ayırt etmede tiroid hastalığını düşündüren hikâye ve klinik muayene oldukça önemlidir. Bilinen bir hipotalamo-hipofizer hastalığı olmayan birinde ÖHS'yi sekonder hipotiroididen ayırt etmek için; normal veya yüksek kortizol, gonadotropin ve normal prolaktin serum düzeyi gibi ön hipofiz hormonlarının değerlendirilmesinden yararlanılabilir.

Yine de tanı koymak hastalığın düzelmesine kadar gecikebilir. Bazı hastalarda TSH düzeyinde yükselme, baskılanmış hipofizer tiroid aksta düzelmeye işaret eder.

Yoğun bakım ünitesinde yatan ve nörolojik problemleri olan hastalarda hipotermi, bradikardi, respiratuvar asidoz ve plevral efüzyon gibi klinik olarak hipotiroidiyi düşündüren bulgular ile santral hipotiroidi düşünülse bile ÖHS'nin de ayırıcı tanıda akılda bulundurulması gerekir.

3.5. Yoğun Bakım Ünitesinde Tiroid Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Kuvvetli tiroid disfonksiyonu şüphesi olmaması durumunda, ciddi hastalığı olan ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi önerilmez. Hastalarda tiroid disfonksiyonundan şüphelenildi ise sadece TSH ölçümü yeterli değildir. T3 düzeyinin ölçülmesi önerilir. Bu durumda gerçek tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek bazen hemen hemen imkânsız olabilir. Kritik hastalarda ÖHS artmış mortalite ile seyretmektedir.

3.6. Tedavi

Tiroid hormonu replasmanının etkili olduğuna dair yeterli veri yoktur. Düşük T3 veya düşük T4 durumlarında tiroid hormon tedavisinin faydalı olduğu gösterilememiştir. Hayvan deneyleri ve bazı klinik deneyimler, kardiyopulmoner bypass durumunda T3 replasmanının faydalı olduğunu gösterse de klinik çalışmalar bunu doğrulamamaktadır. Mevcut bilgiler ışığında ÖHS’de tiroid hormonu replasmanı önerilmemektedir.

3.7. Prognoz

Ciddi sistemik hastalığı olanlarda düşük T3 ve T4, artmış mortalite ve morbidite ile seyrederek ve kötü prognoza işaret eder. Yine rT3 düzeyi ile mortalite arasında ilişki izlenmiştir. Ciddi derecede hasta olmayan yaşlı popülasyonda rT3 ile yaşam beklentisi arasında ters ilişki izlenmektedir.

TEMĐ ÖNERİLERİ ÖTİROİD HASTA SENDROMU TANI VE TEDAVİSİ

- Tiroid hastalığı klinik şüphesi olmadan, YB hastalarında TFT istenmesi gerekli görülmemektedir.
- Tanıda total ve sT3 düzey düşüklüğü esastır. Hastalığın ciddiyeti ve süresi ile ilgili olmak üzere sırası ile T4 ve TSH’de düşebilir.
- Bazı ÖHS hastalarında iyileşme dönemlerinde TSH düzeyinde 20 mU/L’ye varan yükselmeler olabilir. TSH 20 mU/L’nin üzerinde ise primer hipotiroidi düşünülmelidir.
- Tiroid hormon replasmanı önerilmemektedir. Ağır hastalarda mortaliteyi değiştirdiği gösterilememiştir.
- Altta yatan hastalığın düzelmesinden sonra TFT yenilenmelidir.
- Ayırıcı tanıda santral hipotiroidi düşünüldüğünde diğer hipofizyotrop ve kortizol hormon düzeyleri ile tanı desteklenebilir.

REFERANSLAR

1. Mebis L, van den Berge G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Neth J Med* 2009;67:332-340.
2. Uğur Altun B. Ötiroid Hasta Sendromu, Bölüm 2: Endokrinolojide Tiroid Bezi. *Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler, Nobel Tıp Kitabevleri*; 2013:73.
3. de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol* 2015;225:R67-81.
4. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:657-672, vi.
5. Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4032-4036.

6. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:329-334.
7. Depuydt PO, Kress P, Salluh IF. The ten "diseases" that are not true diseases. *Intensive Care Med* 2016;42:411-414.
8. Friberg L, Drvota V, Bjelak AH, Eggertsen G, Ahnve S. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med* 2001;111:699-703.
9. Kaptein EM, Sanchez A, Beale E, Chan LS. Clinical review: Thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal illness: a systematic review and synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4526-4534.
10. Forestier E, Vinzio S, Sapin R, Schlienger JL, Goichot B. Increased reverse triiodothyronine is associated with shorter survival in independently-living elderly: the Alsanut study. *Eur J Endocrinol* 2009;160:207-214.
11. Adriaanse R, Romijn JA, Brabant G, Endert E, Wiersinga WM. Pulsatile thyrotropin secretion in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1313-1317.
12. Freitas BC, Gereben B, Castillo M, Kallo I, Zeo I, Egri P et al. Paracrine signaling by glial cell-derived triiodothyronine activates neuronal gene expression in the rodent brain and human cells. *J Clin Invest* 2010;120:2206-2217.
13. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3202-3211.
14. Warner MHI, Beckett GJ. Mechanism behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 2010;205:1-13.
15. Ilias I, Stamoulis K, Armaganidis A. Contribution of endocrine parameters in predicting outcome of multiple trauma patients in an intensive care unit. *Hormones (Athens)* 2007;6:218-226.
16. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with post-mortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 4559-4565.
17. Rodriguez-Perez A, Palos-Paz F, Kaptein E, Visser TJ, Dominguez-Gerpe L, Alvarez-Escudero J, et al. Identification of molecular mechanisms related to nonthyroidal illness syndrome in skeletal muscle and adipose tissue from patients with septic shock. *Clin Endocrinol* 2008;68:821-827.
18. Kaptein EM, Sanchez A, Beale E, Chan LS. Thyroid Hormone therapy for postoperative nonthyroidal illnesses: a systematic review and synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4526-4534.
19. den Berghe GV. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid* 2014;24:1456-1465.

TİROİD HORMON DİRENCİ (BOZULMUŞ TİROİD HORMON DUYARLILIĞI)

4.1. Tanım

Tiroid hormon direnci (THD), hedef dokularda tiroid hormonlarına karşı gelişen yanıtlarda azalma olarak tanımlanmaktadır. Aşağıdaki ana bulguların varlığı THD'yi düşündürmektedir.

1. Artmış sT4 ve genellikle sT3 düzeyleri,
2. Normal TSH düzeyi veya beklenildiği kadar baskılanamamış TSH düzeyi,
3. Tiroid hormon artışına bağlı tipik klinik bulguların ve metabolik etkilerin olmaması,
4. Sıklıkla guatr varlığı.

THD, ilk kez 1967 yılında Refetoff tarafından tanımlandı. Refetoff sendromu olarak da isimlendirilen bu tablo, yine kendi önerisi ile 2014 yılından bu yana “bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı” olarak adlandırılmaktadır. Yüksek sT4 değeri olan yenidoğanlarda gerekli taramalar yetersiz olmakla birlikte, canlı doğumlardaki sıklığının 1/40.000 olduğu tahmin edilmektedir. Her iki cinsiyette eşit olarak görülmektedir. THR β mutasyonu dışında gelişen THD durumlarının kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir.

4.2. Patogenez

Normal tiroid hormon fonksiyonlarının oluşabilmesi için; tiroid hormonlarının hücre membran transportunun normal olması, uygun deiyodinyasyonun sağlanması, tiroid hormon nükleer reseptör yanıtlarının oluşabilmesi, tiroid hormon yanıt elamanlarının (ko-aktivatör, ko-represör) ve histon asetilasyonunun ortamda normal düzeyde olması gerekmektedir. Bu basamaklardan herhangi birinde anormallik gelişirse THD gelişebilmektedir. Patogeneze göre, “bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı” durumları; tiroid hormon hücre membranı transport hasarı, tiroid hormon metabolizma hasarı ve tiroid hormon etki hasarlarıdır.

Sendroma yol açan en sık neden, THR β geni yapısında gelişen mutasyonlardır. THR β geni 3. kromozomda yer almakta, genin bağlayıcı özellik gösteren karboksi ucu ile ilişkili mutasyonlar meydana gelmektedir. Günümüzde bu bölgeyi ilgilendiren 100'den fazla farklı mutasyon saptanmıştır. THD olgularının %15'inde THR β gen mutasyonu dışında gelişen anormallikler

saptanmaktadır. THR α gen mutasyonu yanı sıra sT3'ün spesifik taşıyıcısı olan monokarboksilat transporter 8 (MCT8) ve selenosistein metabolizması ile ilişkili SECIS bağlayıcı protein 2 (SECISBP2)'de meydana gelen mutasyonlar THD'ye yol açabilmektedir.

4.3. Klinik

Genel olarak spesifik klinik bulgulara rastlanmaz. Bazı olgularda tiroid hormon azlığı veya fazlalığına ait bulgular saptanmaktadır. Bazen her iki durumun semptomları birlikte görülebilmektedir. THD durumunda görülen klinik bulgular aşağıda sunulmaktadır (Tablo1).

4.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Anamnez ve klinik belirtiler ışığında tanı için aşağıdaki algoritma kullanılabilir (Şekil 1).

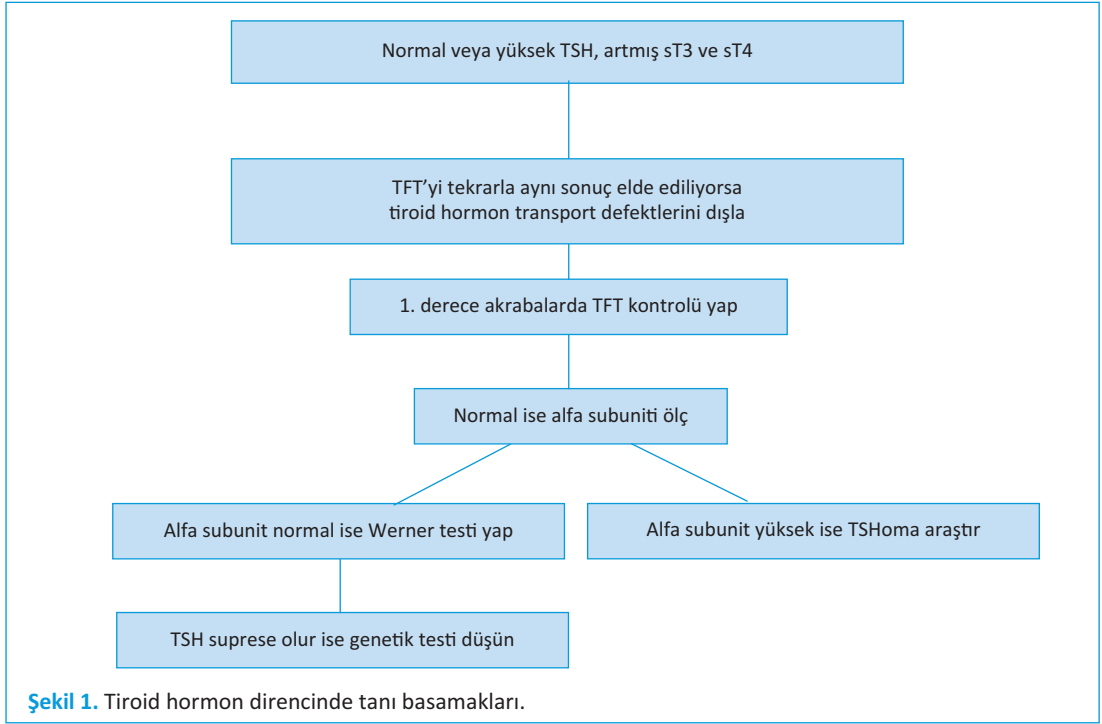
Tiroid hormon bağlama defektleri, dolaşımdaki serbest hormon ölçümü veya hesaplanmasıyla dışlanabilir. Werner testi (L-T3 supresyon testi), 8-10 gün süreyle oral olarak 80-100 μ g T3 preparatı verilerek yapılır. THD olan hastalarda T3 verilmesini takiben serum TSH baskılanır iken, TRH stimülasyon testine normal veya abartılı cevap vardır. Oysa otonom tümörlerden TSH sekresyonu bu testlere cevapsızdır.

4.5. Kesin Tanı

Aile taraması ve detaylı genetik inceleme ile konulur. Sendromda genellikle otozomal dominant geçiş söz konusudur. Klinik özellikler, anormal TFT ve aile öyküsü THD tanısıyla

Tablo 1. Tiroid Hormon Direncinde Görülen Klinik Belirtiler

Belirti ve bulgular		Sıklık
Tiroid bezi	Guatr	%66-95
Kardiyovasküler sistem	Taşikardi	%33-75
Sinir sistemi	Emosyonel labilite	%30
	Hiperkinetik davranış bozuklukları	%33-68
	Hiperaktivite, dikkat eksikliği	%40-60
	Öğrenme güçlüğü	%30
	Mental gerilik (IQ<70)	%4-16
	Sensorinöral duyma kusuru	%10-22
Gelişme ve büyüme	Kısa boy	%18-25
	Gecikmiş kemik yaşı	%29-47
	Düşük beden kitle indeksi	%33
KBB	Tekrarlayan kulak ve boğaz enfeksiyonları	%55



uyumlu olan hastalarda genetik testlerin yapılma endikasyonu vardır. Genetik testler, *THR β* gen defektini göstermek için hastanın DNA'sının ekstraksiyon, direkt sekans ve restriksiyon analizini kapsar. Korionik villus örneklemeyle prenatal tanı; fetal tirotrof hiperplazisinden kaçınmak, fetal guatrı engellemek ve gebelik sırasında maternal ötiroidiyi sürdürmek için hipofizer THD öyküsü olan hipertiroidili gebe kadınlarda gerekli olabilir. Ancak, bu işlem için risk fayda oranının iyi tartılması gerekir. Diğer taraftan, primer hipotiroidi için rutin neonatal tarama sırasındaki şüpheli olgularda da THD ayırıcı tanısı için genetik tarama gereklidir.

4.6. Ayırıcı Tanı

Tiroid hormon direncinin ayırıcı tanısı aşağıdaki tabloya göre yapılabilir (Tablo 2). MCT8 eksikliğinde karakteristik olarak T3/rT3 oranı yüksektir. *THR β* mutasyonuna bağlı THD'de bu oran normal veya düşük saptanır. İyot eksikliğinde veya ÖHS'de de bu oran düşük tespit edilmektedir.

Tablo 2. Tiroid Hormon Direncinin Ayırıcı Tanısı

	Mutasyon	sT4	sT3	rT3	TSH	Klinik bulgular
Tiroid hormon etki problemi β gen	THR β	Artmış	Artmış/normal	Artmış	Normal/hafif artmış	Dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, taşikardi, guatr
Tiroid hormon etki problemi α gen	THR α	Azalmış	Normal/hafif artmış	Azalmış	Normal	Bradikardi, kabızlık, mental gerilik, kısa alt ekstremiteler, gecikmiş kemik yaşı
Tiroid hücre membran transport problemi	MCT8	Azalmış	Artmış	Azalmış	Normal/hafif artmış	Ciddi psikomotor bozukluklar (erkek cinsiyette görülür)
Tiroid hormon metabolizma problemi	SBP2	Artmış	Azalmış	Artmış	Normal/hafif artmış	Gelişim geriliği

Tiroid hormon testleri, detaylı genetik inceleme öncesinde mutlaka tekrar analiz edilmelidir. Laboratuvar hataları, tiroid hormonlarındaki geçici değişimler, ÖHS ve tiroid hormonu düzeyini etkileyen ilaç kullanımları ekarte edilmelidir.

Anti-Tg ve/veya anti-TPO varlığında, nadiren iyodotironin antikollarının da gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

SBP2'ye bağlı metabolizma bozukluğunu, THR β gen mutasyonu durumundan ayıran en önemli nokta, düşük T3 düzeyi ve guatr olmamasıdır.

THD olan bir olgu ile karşılaşıldığında, TSH salgılayan hipofiz adenomu ile ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir. Glikoprotein hormonların α -subunitinin ve hipofizin görüntülenmesi ayırıcı tanıda yardımcı olur (Şekil 1).

4.7. Tedavi

THD'de spesifik hasarı düzeltmeye yönelik geçerli bir tedavi bulunmamaktadır. Bu hastalara yaklaşımda doğru tanıdan sonra daha çok semptomların giderilmesine yönelik tedaviler önerilmektedir.

4.7.a. THD Ne Zaman Tedavi Edilmemelidir?

Asemptomatik olgularda, laboratuvar sonuçlarına göre herhangi bir tedavi verilmemelidir. Bu nedenle santral ve periferik dokularda direnci olup, bu duruma uygun olarak tiroid hormon düzeyleri artmış olgularda tedaviye gerek yoktur. Diğer taraftan hatalı teşhisler nedeni ile önceden uygulanmış olan ablatif (cerrahi veya RAI) tedaviler, daha sonra sıklıkla suprafizyolojik tiroid hormon verilmesine neden olmaktadır.

4.7.b. Tiroid Hormon Eksikliği Ne Zaman Tedavi Edilmelidir?

Eğer olguda tiroid hormon etkisinin azalmasına bağlı objektif bulgular varsa tedavi önerilir. Eğer, antitiroid kullanımı varsa öncelikli olarak bu tedavi kesilmeli, semptomlar izlenmelidir. Eğer ablatif (cerrahi veya RAI) tedavi uygulanmış ise suprafizyolojik dozda tiroid hormonu gerekli olacaktır. Tiroid hormon dozu, artma eğiliminde olan TSH düzeyini normale döndüren doz olarak hedeflenir. İstenen TSH hedefi için bazen 500-1.000 µg/gün LT4 gerekebilir. Taşikardi olursa tedavi kesilmez, tedaviye atenolol eklenebilir. Doz titrasyonu yaparken bazal metabolizma hızı, nitrojen dengesi ve serum seks hormon bağlayıcı protein düzeylerinden de faydalanılabilir.

4.7.c. Tiroid Hormon Fazlalığı Ne Zaman Tedavi Edilmelidir?

THD olan olguların yarısında sinüzal taşikardi bulunmaktadır. Eğer taşikardi egzersiz intoleransı yaratıyorsa, selektif β-bloker (atenolol) tedavisi başlanmalıdır. Propranolol kullanılması sT4'ün periferde sT3'e çevrimini baskıladığı için THD'de önerilmemektedir. Hipertiroidinin tremor, sıcak intoleransı, terleme, ajitasyon gibi semptomlarını kontrol etmek için yine atenolol tercih edilir.

4.7.d. Guatrın Tedavisi

Genel olarak orta büyüklükte bir guatr görülmekte, nadiren büyük guatr gelişmektedir. Cerrahi tedavinin uzun dönemde yararlı olmadığı görülmüştür. TSH'nin baskılanması daha efektif bir yöntemdir. Yüksek doz T3 kullanımı TSH baskılaması için kullanılabilir, genellikle tiroid hormon artışına bağlı semptomlar gelişmemektedir.

4.7.e. Triiodotiroasedik Asit (TRIAC) Kullanımı

Tiroid reseptörlerine yüksek afiniteli olmasına rağmen, hormon aktivitesi düşük olan tiroid hormon analogudur. Hızlı yarılanma ömrü olduğu için T3 dozuna göre 1.000 kat daha fazla doz da kullanmak gerekmektedir. THD durumunda uzun dönem TRIAC kullanımına ait birçok çalışma

bulunmaktadır. Olguların çoğunda bazal ve TRH ile uyarılmış TSH düzeylerinde belirgin azalma görülse bile, tiroid hormon düzeyleri üzerinde belirgin bir etki görülmemektedir. Bazı olgularda, dekstro-tiroksin tedavisinin tiromimetik etkiler yaratmaksızın serum kolesterol düzeylerini azalttığı saptanmıştır. Araştırmacılar, dekstro-tiroksin tedavisinin (2-8 mg/gün) TSH düzeylerini azaltarak THD'de etkili olabileceğini ileri sürmektedir.

4.7.f. Gebelikte THD Tedavisi

Belirsizlikler vardır. THD'li ve bundan etkilenmemiş fetüs taşıyan annelerdeki gebelik sonuçları dikkate alınırsa, annede THR β gen mutasyonu varlığında fetal genotipin belirlenmesi önemlidir. Bu hastalarda fetal TSH'nin fazla baskılanmasını ve düşük doğum kilosunu önlemek için normal fetüs taşıyan THD'li annelerin TH düzeyi ayarlanmalı, gerekirse azaltılmalıdır.

TEMĐ ÖNERİLERİ TİROİD HORMON DİRENCİ

- Tiroid hormon direnci (THD), hedef dokularda tiroid hormonlarına karşı gelişen yanıtlarda azalma olarak tanımlanır.
- Aşağıdaki bulguların varlığında THD düşünölmelidir;
 - Artmış sT4 ve genellikle sT3 düzeylerine karşın, normal veya beklenildiğı kadar baskılanamamış TSH düzeyi,
 - Tiroid hormon artışına bağılı tipik klinik bulguların ve metabolik etkilerin olmaması,
 - Sıklıkla guatr varlığı.
- Kesin tanı aile taraması (genellikle OD geçiş) ve detaylı genetik inceleme ile konur, ancak genetik araştırmadan önce ÖHS, heterofil antikorlar, TSH salgılayan hipofiz adenomları ekarte edilmelidir.
- THD'de spesifik hasarı düzeltmeye yönelik geçerli bir tedavi bulunmamaktadır. Bu hastalara yaklaşım doğru tanıdan sonra daha çok semptomların giderilmesine yönelik tedaviler şeklindedir.
- Tedavide tiroidektomiden mümkün olduğı kadar kaçınılmalıdır.

REFERANSLAR

1. Weiss RE, Dumitrescu A, Refetoff S. Approach to the patient with resistance to thyroid hormone and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3094-3102.
2. Refetoff S, Bassett JH, Beck-Peccoz P, Bernal J, Brent G, Chatterjee K, De Groot LJ, Dumitrescu AM, Jameson JL, Kopp PA, Murata Y, Persani L, Samarut J, Weiss RE, Williams GR, Yen PM. Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *Thyroid* 2014;24:407-409.
3. Fu J, Refetoff S, Dumitrescu AM. Inherited defects of thyroid hormone-cell-membrane transport: review of recent findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:434-440.
4. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830:3987-4003.
5. Dumitrescu AM, Refetoff S. Inherited defects of thyroid hormone metabolism. *Ann Endocrinol* 2011;72:95-98.
6. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004;292:691-695.
7. Chatterjee VKK, Beck-Peccoz P. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Balieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8:267-83.
8. Asteria C, Rajanayagam O, Collingwood TN, Persani L, Romoli R, Mannavola D. Prenatal diagnosis of thyroid hormone receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:405-10.
9. Olateju TO, Vanderpump MP. Thyroid hormone resistance. *Ann Clin Biochem* 2006;43:431-440.

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

5.1. Tanım

Subklinik hipotiroidi; serumda serbest tiroid hormon düzeyleri normal iken yüksek TSH düzeylerinin saptandığı biyokimyasal bir tanımlamadır.

5.2. Genel Bilgiler

Subklinik hipotiroidi prevalansı, toplum çalışmalarında %4-15 civarında bildirilmiştir. İyot eksikliği, iyot fazlalığı, yaş, cinsiyet ve ırk gibi bazı faktörler görülme sıklığında belirleyici rol oynamaktadır. Genel olarak 35 yaşından sonra her 5 yılda bir TSH bakılması önerilebilir.

Tablo 1’de görülen tüm aşikâr hipotiroidi nedenleri subklinik hipotiroidiye neden olabilirler.

Subklinik hipotiroidide genellikle klinik olarak herhangi bir semptom ve bulguya rastlanmaz veya bulunan bulgu ve belirtilerin, bulunan değerlerle açıklanması zordur.

5.3. Tanı

Üst sınırı geçmiş TSH ($\geq 4-5$ mU/mL) ve normal sT4 değerleri varlığında konur. Ancak, bu düzeydeki TSH yüksekliklerinin anlamlı bir kısmı kendiliğinden düzelebilir. Bu nedenle, 1-3 ay içindeki tekrarlanan benzer bir sonuçla teyit edilmesi ve gerekirse ayırıcı tanının da yapılması gerekir. Gebelerde ve fertilitate beklentisi olanlarda teyit için bu süreler beklenilmez.

Ovulatuvar disfonksiyonu olanlarda veya infertilitesi olanlarda tanı için referans aralık olarak gebeliğin ilk trimesterindeki referans TSH aralığı kullanılmalıdır (0,1-2,5 mU/mL).

Gebelerde de tanı için trimester spesifik TSH referans aralıkları kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm: Gebelik ve Tiroid Hastalıkları).

Subklinik hipotiroidi hastalarında, tedavi endikasyonunu belirlemek için tiroid otoantikör düzeyleri ölçülmeli ve tiroid US yapılmalıdır.

Aşikâr hipotiroidiye ilerleme kümülatif insidansı %33-55 olup, yıllık progresyon hızı %2-4’tür. TSH ve anti-TPO düzeyleri yükseldikçe hastanın aşikâr hipotiroidiye progresyon hızı da artar. Hastaların hemen hemen yarısında, özellikle anti-TPO negatif olanlarda, 2-5 yıl içerisinde TSH normal sınırlara dönebilir.

Tablo 1. Subklinik Hipotiroidi Nedenleri

- Kronik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
- Geçirilmiş veya geçirilmekte olan diğer tiroiditler (subakut, sessiz, postpartum)
- Tiroid bezi hasarı (cerrahi, postablatif, radyoterapi)
- İlaçlar (amiodaron, radyokontrast ajanlar, lityum, IFN- α , sülfonilüreler gibi)
- Aşıkâr hipotiroidinin yetersiz replasmanı
- İnfiltratif hastalıklar (Amiloidoz, Sarkoidoz vs.)
- Santral hipotiroidi
- Toksik ajanlar (çevresel)

5.4 Subklinik Hipotiroidide Artan Riskler

Bazı kardiyovasküler risk faktörleri ve sonlanım noktalarının arttığı ve bu nedenle kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olabileceği vurgulanmaktadır. Ancak, mortalite artışı ile ilgili veriler çelişkilidir. Subklinik hipotiroidinin önemli yanı, aşıkâr hipotiroidi gelişmese de ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için risk oluşturabilmesidir. Bunlar bozulmuş endotel fonksiyonu, arteriyel intimal media kalınlığının artmış olması ve insülin direnci ile açıklanmaktadır. Lipid metabolizma değişiklikleri, yüksek C reaktif protein ve bazı koagülasyon faktörlerinin değiştiğini gösteren çalışmalar da vardır.

5.5. Subklinik Hipotiroidide Ne Zaman Tedavi Gerekir?

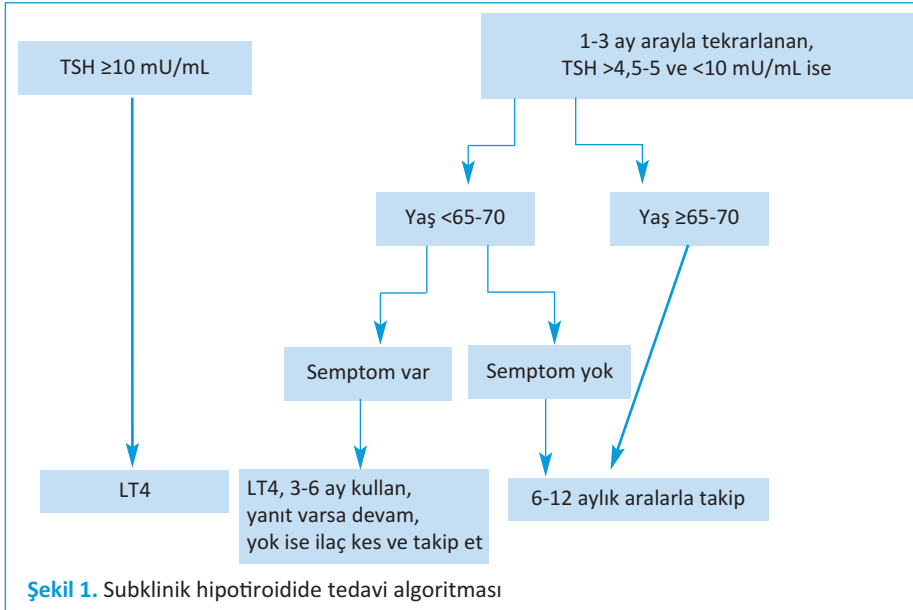
Tedaviyi belirleyici ana faktörlerden biri TSH düzeyidir. Genellikle TSH \geq 10 mU/mL olan tüm hastaların tedavi edilmesi gerektiği yönünde fikir birliği vardır. Ancak, TSH 4,5-10 mU/mL olanları tedavi etmenin faydalı olup olmadığı konusu hâlâ tartışmalıdır. Bu gruptaki gibi ılımlı TSH yüksekliği olanlarda, hipotiroidiye bağlanabilecek semptomlar da varsa tedavi edilmesi, en azından 3-6 aylık bir deneme tedavisi önerilmektedir (Şekil 1, Tablo 2).

Levotiroksin (LT4) tedavi dozu TSH düzeyi, yaş ve komorbid hastalık varlığına göre başlanır. Genellikle 25-75 mcg/gün dozlar yeterli olur.

Genç ve orta yaşlılarda TSH hedefi 0,5-2,5 mU/mL olmalıdır. Yaşlılarda ise (\geq 65-70 yaş) hedef TSH 3-6 mU/mL olarak alınabilir. Çok yaşlılarda (>80-85 yaş) TSH \leq 10 mU/mL hedef olarak belirlenmelidir. LT4 başlandıktan sonra hedef değerlere ulaşıncaya kadar 6-8 haftalık aralıklarla TSH ölçümü yapılmalı, ardından 6-12 aylık kontroller önerilmelidir.

Tablo 2. Subklinik Hipotiroidide LT4 Tedavisi Başlama Lehine Değerlendirilebilecek Olan Faktörler

- TSH değeri 1-3 ay arayla (2 kez>8 mU/mL)
- Progresif TSH artışı
- Evre II, guatr varlığı
- Yüksek titrelerde antitiroid otoantikor varlığı
- Klinik semptomların varlığı
- Çocuk ve adölesan yaş
- Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı (ılımlı dozlarda ve kontrollü)
- Sigara
- Dislipidemi
- Bipolar bozukluk, depresyon
- Gebelik veya gebelik planı
- İnfertilite, ovulatuvar disfonksiyon



TEMĐ ÖNERİLERİ SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

- Subklinik hipotiroidi tanısında, TSH değeri üç aylık dönem içinde en az iki kez ölçülerek TSH yüksekliğinin kalıcı olduğuna karar verilmelidir.
- Ovulatuvar disfonksiyonu olanlarda veya infertilitesi olanlarda tanı için referans aralık olarak gebeliğin ilk trimesterindeki referans TSH aralığı kullanılmalıdır (0,1-2,5 mU/mL).
- Gebelerde tanı için trimester spesifik TSH referans aralıkları kullanılmalıdır.
- TSH ≥ 10 mU/mL olan tüm hastalar tedavi edilmelidir.
- TSH 4,5-10 mU/mL olanlarda hipotiroidi semptomları da varsa tedavi denenebilir.
- Semptomlar tedaviye cevap veriyorsa LT4'e devam edilebilir, vermiyorsa kesilip hasta takibe alınmalıdır.
- LT4 tedavi dozu TSH düzeyi, yaş ve komorbid hastalık varlığına göre başlanmalıdır. Genellikle 25-75 mcg/günlük dozlar yeterli olur.
- TSH hedefi yaşa, komorbid durumlara göre belirlenmelidir.
- Hedef TSH değerine ulaşana kadar 6-8 hafta aralarla, daha sonra ise 6 aylık TSH kontrolleri önerilmektedir.
- Hastaların subklinik hipotiroidilerini tedavi ederken TSH'lerini baskılamamak gerekir, böyle yapılsa hastaya tedavi yarardan çok zarar verecektir.

REFERANSLAR

1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
2. Hennessey JV, Espallat R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: A review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1663-73.
3. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-228.
4. Ross DS. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. www.uptodate.com
5. Altay M, Karakoç MA, Çakır N, Yılmaz Demirtaş C, Cerit ET, Aktürk M, Ateş İ, Bukan N, Arslan M. Serum total sialic acid level is elevated in hypothyroid patients as an atherosclerotic risk factor. *J Clin Lab Anal* 2017;31(2).doi: 10.1002/jcla.22034.
6. Ates I, Altay M, Yılmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, Erel O, Yılmaz N. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with autoimmune subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2016;4:1-7.
7. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7:12-23.
8. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4240-8.
9. Rosario PW, Calsolari MR. Levothyroxine therapy in the subclinical hypothyroidism: a lifelong therapy? A long term study. *Clin Endocrinol* 2016;85(5):819-820.
10. Maraka S, Ospina NM, O'Keefe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016;26:580-90.

6.1. Tanım

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile giden bir hastalıktır.

Primer hipotiroidi: Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı,

Sekonder hipotiroidi: TSH yetersizliğine bağlı,

Tersiyer hipotiroidi: TRH yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan hipotiroididir.

Sekonder ve tersiyer hipotiroidiye, santral sinir sisteminden kaynaklandığı için santral hipotiroidi adı da verilmektedir. Çoğu zaman hipotiroidiye özgü klinik belirti ve bulgular olmadığı için, tanı tamamen biyokimyasal testlere dayanılarak konulur. Primer aşikâr hipotiroidi de serum sT4 düzeyi düşük, serum TSH yüksektir. Serum sT4 düzeyinin normal, serum TSH düzeyinin yüksek olduğu durumlar subklinik hipotiroidi olarak tanımlanır. Santral (sekonder, tersiyer) hipotiroidi de ise serum sT4 düzeyinin düşük olmasına karşın, serum TSH düzeyi buna uygun olarak yükselmemiştir.

6.2. Epidemiyoloji

Hipotiroidi görülme sıklığı popülasyona ve tanı kriterlerine göre değişmektedir. ABD’de yapılan “NHANES III” çalışmasına göre; 12 yaş üzerinde hipotiroidi prevalansı aşikâr hipotiroidi için %0,3, subklinik hipotiroidi de %4,3’tür. Hipotiroidi insidansı yıllık; kadınlarda 1000’de 3,5, erkeklerde 0,6 olarak verilmektedir. Hipotirodi, kadınlarda erkeklere oranla 5-8 kat daha fazla görülmektedir.

6.3. Hipotiroidi Nedenleri

Hipotiroidi, nadiren HPT eksenindeki herhangi bir bozukluktan kaynaklanabileceği gibi olguların yaklaşık %99’u tiroid bezinden kaynaklanan primer hipotiroididir. Hipotiroidi tanısı konulan her olguda, hipotiroidinin nedeni mutlaka belirlenmelidir. Nedeni belirlemek aşağıda belirtilen açılardan önemlidir;

1) Sessiz (ağrısız) tiroidit gibi tiroiditlerin geçici hipotiroidileri olabilir. Bunların önemli bir kısmında tedavi gerekmez,

2) İlaça bağlı olabilir, tedavide ilacı kesmek yeterli olabilir,

3) Hipotalamus veya hipofiz bezi hastalığının ilk belirtisi olabilir.

Ciddi iyot eksikliği (İE) bölgelerinde hipotiroidinin en sık görülen nedeni İE'dir.

Ciddi İE'nin olmadığı yerlerde hafif, orta İE ve iyot fazlalığı olan bölgelerde en sık görülen neden ise kronik otoimmün tiroidit olan Hashimoto tiroiditidir. OİTH, kadında erkeklere oranla 7-8 kat daha fazla görülmektedir. Hipotiroidi; tiroid cerrahisi, RAI tedavisi sonrası da gelişebilmektedir. Postpartum, sessiz, subakut veya sitokin aracılıklı tiroiditler sırasında kalıcı veya geçici hipotiroidi oluşabilmektedir. Daha az sıklıkla infiltratif ve infeksiyöz hastalıklar, boyun bölgesinin dışarıdan ışınlanması, tiroid disgenezi, tiroid hormon sentezinde biyokimyasal kusurlar hipotiroidiye neden olabilir.

Antitiroid ilaçlar, lityum, doğal veya sentetik guatrojenik kimyasallar, TKİ, IL-2 ve IF- α gibi ilaçların kullanımı da hipotiroidi yapabilmektedir.

Santral hipotiroidi, yetersiz TSH salınımı sonucu açığa çıkmaktadır. Hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniofarinjioma vs.), inflamatuvar (lenfositik, granülomatöz), infiltratif hastalıkları, hemorajik nekroz (Sheehan sendromu), cerrahisi veya ışınlanması santral hipotiroidiye neden olabilmektedir. Santral hipotiroidili olgularda serum TSH düzeyi düşük, normal, nadiren de hafifçe yüksek olabilmektedir. Bu olgularda serum sT4 düzeyi düşüklüğünün saptanması önemlidir. Hipotiroidili olguların önemli bir kısmına OİTH söz konusu olduğu için otoimmün kökenli bazı hastalıklar, örneğin; Tip 1 diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, myastenia gravis, çölyak hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus hipotiroidiye eşlik edebilir. Hipotiroidi nadir olarak da tiroid hormonuna doku düzeyinde direnç sonucu ortaya çıkabilmektedir. Hipotiroidi nedenleri Tablo 1'de verilmiştir.

6.4. Hipotiroidi Belirti ve Bulguları

Hipotiroidide belirti ve bulgular, tiroid hormon eksikliğinin neden olduğu metabolik olaylarda yavaşlama ve dokularda glukozaminoglikanların intertisiyel dokuda birikimi sonucu açığa çıkar. Açığa çıkan belirtiler, tiroid hormon eksikliğinin derecesi ve tiroid hormon eksikliğinin çıkış hızına bağlı oldukça değişkenlik gösterir. Santral hipotiroidide klinik belirtiler primer hipotiroidide görülene benzer; santral hipotiroidide, hipogonadizm ve adrenal yetmezlik gibi diğer endokrinolojik eksiklikler de tabloya eşlik eder ve hipotiroidi belirtilerini maskeleyebilir.

Tablo 1. Hipotiroidizm Nedenleri**Primer hipotiroidi**

- Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
- Tiroid cerrahisi
- RAI veya boyuna radyasyon tedavisi sonrası
- Ciddi İE veya iyot fazlalığı
- Tiyonamidler, lityum, amiodaron, IF- α , IL-2, perklorat, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)
- Riedel tiroiditi, fibröz tiroidit, hemokromatozis, sarkoidozis
- Postpartum tiroidit
- Sessiz (ağrısız) tiroidit
- Subakut (granülamatöz) tiroidit
- Doğumsal tiroid agenezisi, disgenezisi veya tiroid hormon sentezinde kusurlar

Santral hipotiroidi (Sekonder, Tersiyer)

- Hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniofarinjioma vb.)
- İnflamatuvar hastalıklar (lenfositik, granülamatöz)
- İnfiltratif hastalıklar
- Hemorajik nekroz (Sheehan sendromu)
- Hipofiz veya hipotalamus cerrahi veya ışınlanması

Tiroid hormon direnci

Hipotiroidide görülen belirti ve bulgular hipotiroidiye özgü değildir. En sık görülenleri; cilt kuruluğu, kolay üşüme, yorgunluk, kramplar, seste değişiklik ve kabızlıktır. Bradikardi, yavaş konuşma, gözaltlarında ve yüzde şişme, kilo alma, terlemede azalma, saç dökülmesi, solukluk, unutkanlık, konsantrasyonda azalma, iştahsızlık, depresyon, sinirlilik, dilde büyüme, iştahsızlık, çarpıntı, işitmede azalma, âdet düzensizlikleri, kas ağrıları ve kramplardır. Ciddi hipotiroidili olgularda, perikardiyal ve plevral effüzyonlar tabloya eşlik edebilir. Radyografide effüzyonlar nedeni ile kalp gölgesi büyük olarak görülebilir. Daha nadir olarak ciddi hipotiroidili hastalarda; karpal tünel sendromu, uyku apnesi, galaktore veya galaktore olmaksızın hiperprolaktinemi ve hiponatremi görülebilir.

6.5. Tarama ve Tanı

Hipotiroidiye uyan belirti ve bulguları olan olgular, tiroid fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirilmelidir. Semptomları olmayan olgularda rutin tarama yapılması tartışmalı bir konudur, ancak genellikle risk gurubu dışında önerilmemektedir. Hipotiroidi açısından risk taşıyan bazı

Tablo 2. Hipotiroidizmde Belirti ve Bulgular

Mekanizma	Belirtiler	Bulgular
Metabolik olaylarda yavaşlama	Hâlsizlik, yorgunluk, kolay üşüme, efor dispnesi, kilo alma, algılama zorluğu, unutkanlık, kabızlık, büyüme gecikmesi, el ve ayak içlerinin portakal rengi görünüm alması	Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, tendon reflekslerinin gevşeme süresinde uzama, bradikardi, karotenemi
İntertisiyel dokuda madde birikimi	Cilt kuruluğu, Ses kısıklığı, Ödem	Kalın kaba deri, yüzde şişme, kaşlarda dökülme, göz çevresinde ödem, dilde büyüme
Diğerleri	İşitmede azalma, kas ağrıları, kramplar, uyuşmalar, depresyon, menoraji, eklem ağrısı, puberte gecikmesi	Diastolik hipertansiyon, pleural ve perikardiyal efüzyon, asit, galaktore

semptomsuz hastalar, örneğin; otoimmün hastalığı, baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü, RAI tedavisi alan, guatrılı, tiroid hastalığı aile öyküsü olan ve tiroid işlevini etkileyebilecek ilaçları kullanan olgular bu açıdan değerlendirilmelidir. Primer hipotiroidi düşünülen olgularda ilk istenecek test serum TSH düzeyidir. Serum TSH düzeyi yüksek olarak bulunduğu, serum TSH düzeyinin tekrarı ile serum serbest T4 düzeyine bakılmalıdır. Aşikâr hipotiroidide serum TSH düzeyinde yükselme, serum sT4 düzeyinde düşme ile birlikte. sT3 düzeyleri deiyodinazların kompensasyonu nedeni ile genellikle derin hipotiroidi evresine kadar normal bulunur. sT3 düzeylerinin de düşük bulunması derin aşikâr hipotiroidi anlamına gelir.

Serum TSH düzeyi yüksekliği ile birlikte serum sT4 düzeyinin normal olması subklinik hipotiroidiyi düşündürür. Serum sT4 düzeyi düşüklüğü ile birlikte serum TSH düzeyinin düşük veya sT4 düzeyinin düşük olmasına rağmen TSH düzeyinin normal olması, santral hipotiroidiyi akla getirmelidir. İzole TSH yetersizliği çok nadir görüldüğünden, bu gibi olgularda diğer hipofiz hormonlarının da ölçülmesi uygun olur. TSH düzeyinin üçüncü kuşak IRMA yöntemi ile ölçülmesi oldukça yüksek özgünlüğe ve duyarlılığa sahiptir. Hipotiroidiye özgü klinik belirti olmadığından, tanıda serum TSH düzeyinin ölçümü mutlaka gereklidir. Primer hipotiroidi tanısı konulduktan sonra, etiyolojik nedeni belirlemek için otoimmün kökenli düşünülen olgularda tiroid otoantikörlerine, özellikle anti-TPO'ya bakılmalıdır. ATİ tedavisi veya hipertiroidi nedeni ile cerrahi veya RAI tedavisi sonrası gelişen hipotiroidide, TSH baskılaması bir süre devam edebileceğinden, serum serbest T4 ölçümü bu periyotta daha değerli olabilir. Hipotiroidi açısın-

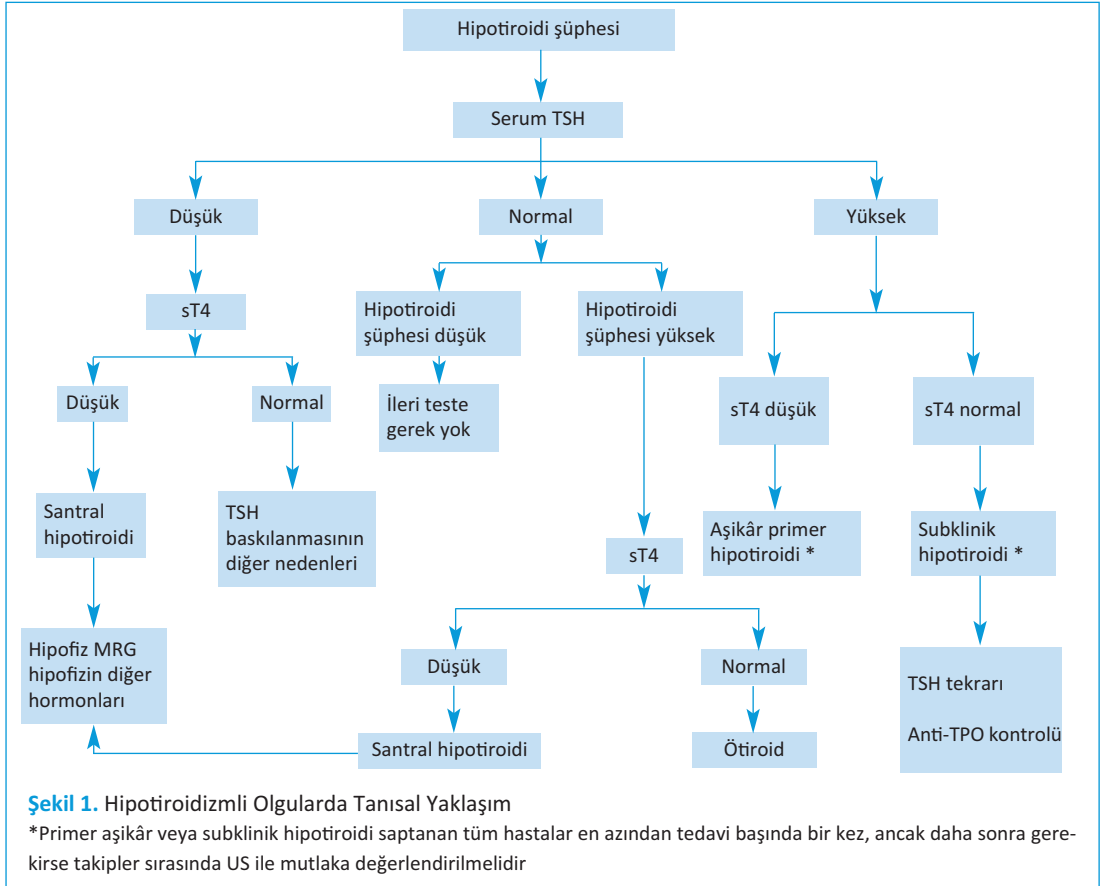
dan değerlendirilmesi gereken riskli durumlar Tablo 3'te verilmiştir. Hipotiroidi şüphesinde tanı yaklaşımı Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 3. Hipotiroidizm Açısından Değerlendirilmesi Gereken Riskli Durumlar

- 60 yaş üzeri kadınlar
- Gebe veya gebelik planlayan kadınlar
- Tekrarlayan düşük, ölü doğum hikâyesi
- RAI tedavisi veya boyun bölgesine radyasyon alanlar
- Tiroid cerrahisi geçirenler
- Tip 1 diabetes mellituslu hastalar
- Otoimmün hastalığı olanlar (Vitiligo, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit)
- Down sendromu
- Turner sendromu
- Ailede OİTH öyküsü olanlar
- Guatr ve/veya anti-TPO pozitifliği
- Lityum, amiodaron, IF- α , sunitinib, sorafenib ve diğer TKİ'leri kullananlar
- Açıklanamayan hiperprolaktinemi
- Açıklanamayan hiperkolesterolemi
- Açıklanamayan anemi
- Kalp yetmezliği

6.6. Tedavi

Serum TSH düzeyinin 10 mU/mL olduğu bütün olguların tedavi edilmesinde genel bir fikir birliği olmasına karşın, TSH düzeyinin 4,5-10 mU/mL olduğu olgularda tedavinin yararı tartışmalıdır (Bkz. Bölüm: Subklinik Hipotiroidi). Bazı çalışmalarda, serum TSH düzeyi 2,5-4,5 mU/mL olan olgularda, tedavinin aterosjenik lipidler, bozulmuş endotel fonksiyonu ve intima media kalınlığı gibi aterosklerozis risk etkenleri üzerine faydalı etkisinin gösterilmesine karşın, bu olgularda tedavinin gerekliliği konusunda klinik veri yeterli değildir. Bu durumun tek istisnası gebelerdir; serum TSH düzeyi 2,5-5 mU/mL olan gebelerde, spontan düşükler ve ölü doğumların arttığı, tedavi ile de bunların azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle, gebeler ve gebelik planı olanlar gebe kalmadan önce tedavi edilmelidir. Biyolojik aktif olan T3 hormonunun, T4'ten dönüşümü ile oluştuğundan hipotiroidi tedavisinin temeli, L-tiroksin (LT4) dir. Yarı ömrü uzunluğu (yaklaşık bir hafta), günde bir kez kullanımı ile uygun T4 ve T3 kan düzeyi sağladığından T3 ile kombinasyon tedavisinin yerini almıştır.



Hipotiroidili LT4 tedavisi alan olguların %5-10'unda uygun TSH düzeyine rağmen semptomlar devam etmektedir. Bu tip olgularda LT3+LT4 kombine tedavisi düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda, T3+T4 kombine tedavisinin LT4 tedavisine üstün olduğuna yönelik kanıtlar yetersizdir. Tiroid ekstresi ve T3 kullanılmamalıdır.

LT4'ün emilimi mide asidinden etkilendiğinden, son zamanlarda LT4 yumuşak jel kapsülleri ve likit formları tedavide denenmektedir. Malabsorbsiyon durumlarında, barsak rezeksiyonlarında, bariyatrik cerrahi sonrasında bu formların daha yararlı olabileceğine yönelik yayınlar mevcuttur. LT4'ün günlük doz gereksinimi yaş, cins ve vücut ağırlığına göre değişmektedir. Kısmi tiroid fonksiyon rezervi olan olgularda, başlangıçta ihtiyaç yaklaşık 75-100 µg/gün'dür. Tiroid dokusu hiç olmayan hastalarda 100-250 µg/gün gibi dozlar gerekebilir.

Subklinik hipotiroidili olgularda tam dozla tedaviye başlamak gereksizdir. Günlük 25-75 µg yeterli olabilir. Bu gibi olgularda randomize kontrollü bir çalışmaya göre; TSH düzeyi 4-8 mU/mL ise 25 µg, TSH düzeyi 8-12 mU/mL ise 50 µg, TSH düzeyi >12 mU/mL ise 75 µg/günlük doz planlanabilir.

Genç hastalarda plânlanan tam dozla tedaviye başlanabilir. Ancak, genellikle uygulanan bir hafta kadar yarım doz, daha sonra tam doza geçme şeklindedir. Yaşı 60 üzerindeki hipotiroidili olgularda, koroner kalp hastalığı öyküsü olmayan olgularda başlangıç dozu 50 µg/gün, koroner kalp hastalığı varsa 12,5-25 µg/gün olmalıdır. Tedaviye başladıktan sonra, doz ayarlaması 6-8 hafta aralıklarla serum TSH düzeyi ölçülerek yapılmalıdır, dozlarda artışın 12,5-25 µg/gün olarak yapılması ve doz değiştirildikten sonra yeni ölçüm için 6-8 hafta beklenmesi uygundur.

Santral hipotiroidili olgularda, adrenal yetmezlik de tabloya eşlik ediyorsa önce mutlaka glukokortikoid replasmanı verilmeli, sonra tiroid hormonu başlanmalıdır. Ters yapırsa tiroid hormon ihtiyacı daha da artacağı için sorun yaşanabilir. Santral hipotiroidili olgularda, başlangıç dozu 1,2-1,6 µg/kg/gün olarak alınabilir, doz ayarlaması serum sT4 düzeyi ölçülerek yapılmalıdır.

LT4 replasman tedavisinde TSH hedefi hastaya göre değişkendir. Genç ve orta yaşlılarda TSH hedefi 0,4-2,5 mU/mL olmalıdır. Yaşlılarda ise (≥65-70 yaş) hedef TSH 3-6 mU/mL olarak alınabilir. Çok yaşlılarda (>80-85 yaş) TSH ≤10 mU/mL hedef olarak belirlenmelidir. Gebelik planyan olgularda bu hedef 0,4-2,5mU/mL olabilir. Genç ve yaşlı hastada replasmana başlama şekli ve hedef TSH da değişkendir. Yaşlıda 12.5-25 µg/gün dozlarla başlayarak 7-10 günde bir 12.5 µg/gün olarak doz artırılmalı ve hasta olası göğüs ağrısı açısından uyarılmalıdır.

LT4, aç karına daha iyi emildiği için ilaç öğünden en az 30 dakika önce bir miktar su ile içilmelidir. Bazı özel durumlarda gece yatarken, son yemekten üç-dört saat sonra boş mideye alınabilir. Mümkünse tedavide başlangıcında kullanılan ticari preparat ile devam etmeli ve preparat değişiminden kaçınılmalıdır. Değişiklik yapılmak zorunda kalırsa, serum TSH düzeyinin 6-8 hafta sonra kontrol edilmesi uygundur.

Hipotiroidiye ait bazı klinik değişikliklerin, serum TSH düzeyi normale dönse bile birkaç ay içinde normale dönebileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Uygun doza ulaştıktan sonra, olguların izlemi 6-12 aylık sürelerde serum TSH düzeyleri ölçülerek yapılmalıdır. Tiroid hormonunun emilimini, proteinlere bağlanmasını ve metabolizmasını etkileyebilecek yeni ilaçlar başladığında, gerekli aralık bırakılmalı ve 6-8 hafta sonra serum TSH düzeyi ölçülerek doz ayarlamalıdır (Bkz. Bölüm: Tiroid ve İlaçlar).

Tiroid hormonu ile birlikte demir sülfat, kalsiyum karbonat gibi ilaçlar kullanılacaksa en az 4 saat ara bırakılmalıdır. H. pylori gastriti, atrofik gastrit, Çölyak hastalığı gibi bazı gastrointestinal sistem hastalıklarında doz gereksinmesi artabilir.

Genç hastada planlanan dozun tamamı veya yarısından başlanıp doz hızla arttırılabilir. Hedef doza ulaştıktan 8-10 hafta sonra TSH değerlendirilmeli ve gerekirse 12.5-25 µg/gün dozlar şeklinde dozla oynanmalıdır.

Günlük doz 200 µg üzerine çıkan olgularda, uygun TSH düzeyi sağlanmadı ise hasta uyumsuzluğu veya emilim sorunları düşünülmelidir. Tiroid hormon replasman tedavisi alanlarda %20 oranında aşırı doz kullanımı bildirildiğinden tedavide aşırı dozdan, kardiyovasküler sistem, kemik ve duyulanım bozukluğu gibi yan etkiler nedeni ile kaçınılmalıdır (Bkz. 7. Bölüm Subklinik Hipotiroidi).

Yaşlı Hastalarda Hipotiroidi ve Tedavisi

Yaşlı hastalarda hipotiroidi nispeten sık görülmektedir; kadınların %5-20'sini, erkeklerin %3-8'ini etkileyebilmektedir. Yaşlılarda hipotiroidinin en sık görülen nedenleri; OİTH'ye bağlı tiroid hasarı, tiroid cerrahisi, RAI tedavisi, amiodaron, sitokinler ve lityum gibi ilaçlardır. Hastalığa özgü klinik belirti ve bulgu olmadığından, gerekli olgularda tanı için serum TSH düzeyi bakılmalıdır. Serum TSH düzeyi yüksek olan olgularda tercihen 1-2 ay sonra bir kez daha TSH ölçümü, serbest T4 düzeyi ve anti-TPO antikörleri istenmeli ve tanı doğrulanmalıdır.

NHANES III çalışmasına göre; yaşla birlikte TSH düzeyi artmaktadır, bu nedenle yaşlı olgularda hipotiroidi tanısı için, o yaş için referans değerlerin üst sınırı kullanılmalıdır. NHANES III çalışmasına göre; yaşlı olguların %70'inde TSH düzeyi 4,5 mU/mL'nin üzerinde bulunmuştur. Sağlıklı 80 yaşın üzerine olan olgularda, TSH üst sınırı 6-8 mU/mL kadar olabilir. Serum TSH düzeyinin >10 mU/mL'nin üzerinde olduğu olgularda tedavi başlanmalıdır. Tedavide LT4 kullanılır. Başlangıç dozu 12,5-25 µg/gün olmalıdır. Doz 7-10 günde bir 12.5 µg/gün olarak artırılmalı ve hedeflenen doza ulaştıktan 6-8 hafta sonra serum TSH düzeyi ölçülerek doz ayarlaması yapılmalıdır, dozlarda artışın 12,5-25 µg/gün olarak yapılması uygundur. Doz değişiminden 6-8 hafta sonra TSH ölçülerek yeni dozun yeterliliği araştırılır. Yaşlılarda (≥65-70 yaş) hedef TSH 3-6 mU/mL olarak alınabilir. Çok yaşlılarda (>80-85 yaş) TSH ≤10 mU/mL hedef olarak belirlenmelidir.

TEMĐ ÖNERİLERİ HİPOTİROİDİ TEDAVİSİ

- Hipotiroidi tedavisinde LT4 kullanılır, T3 veya LT3 LT4 kombinasyonları önerilmez.
- Planlanan doz yaklaşık 1,2-1,8 µg/kg/gün olarak düşünülebilir, ancak hastadan hastaya tanı anındaki TSH'den bağımsız olarak ihtiyaç çok farklı olabilir.
- LT4, sabahları kahvaltıdan 30 dakika önce aç karnına, mümkünse alınan tek ilaç olarak kullanılmalıdır.
- Genç olgularda planlanan tam dozla tedaviye başlanabilir.
- Yaşlı hastalarda, özellikle koroner kalp hastalığı olan olgularda başlangıç dozu 12,5-25 µg/gün olmalıdır.
- Doz artımı 12,5-25 µg/gün olmalıdır.
- Tedavi hedefine 6-8 hafta aralıklarla ölçülen TSH düzeyi ile ulaşılır.
- Genç ve orta yaşlılarda TSH hedefi 0,4-2,5 mU/mL'dir.
- Yaşlılarda ise (≥65-70 yaş) hedef TSH 3-6 mU/mL'dir.
- Çok yaşlılarda (>80-85 yaş) TSH ≤10 mU/mL hedef olarak belirlenmelidir.
- Gebelik planlanan olgularda da hedef 0,4-2,5 mU/mL olabilir, ancak düşük tarafa doğru tutulması konsepsiyon anından ölçüme kadar geçen dönemde TSH'nin ilk trimester üst sınırı olan 2,5 mU/mL'nin üstüne çıkmasını engelleyebilir.
- Ayrıca, gebelik planlayan gebe ve laktasyondaki tüm hanımlara tiroid hormonu kullansa da 100-150 µg/gün iyot desteği verilmelidir (Bkz. Bölüm: İyot Eksikliği Hastalıkları ve Türkiye'deki Durum).
- Santral hipotiroidide izlem ve doz ayarlaması serum sT4 düzeyi ölçülerek ve hastanın kliniği ile yapılır.
- Replasman dozu ayarlandıktan sonra, hasta izlemi 6-12 ay aralıklarla yapılmalıdır.
- Tedavide mümkünse aynı ticari preparatla devam edilmelidir. İlaç değiştirilmek zorunda kalırsa, değişiklikten 6-8 hafta sonra serum TSH düzeyi kontrol edilmelidir.

Ne zaman endokrinoloji uzmanına danışılması gerekir?

- Primer hipotiroidi çok sık görülen bir durum olup, iç hastalıkları uzmanı veya aile hekimleri tarafından da tedavi edilebilirler. Ancak, aşağıda sıralanan durumlarda endokrinoloji uzmanına danışmak gerekir;
- Hipotiroidi şüphesi olan bebekler ve çocuklar
 - Tedavi dozunun ayarlanamadığı olgularda
 - Gebelik
 - Gebelik planlayanlar
 - Kalp hastalığı olanlar
 - Tiroid bezinde nodül bulunması
 - Hipofizer hastalık veya adrenal yetmezlik gibi endokrinolojik hastalıkların olması
 - Tiroid testlerinde uyumsuzluk
 - İlaçlarla oluşan hipotiroidiler

REFERANSLAR

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.
2. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid* 2007; 17:1211-1217.
3. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:839-847.
4. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.
5. McHenry CR, Slusarczyk SJ. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and management. *Surgery* 2000; 128:994-999.
6. Cunnien AJ, Hay ID, Gorman CA, et al. Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated. *J Nucl Med* 1982; 23:978-982.
7. Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1572-1577.
8. Wong E, Rosen LS, Mulay M, et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid* 2007; 17:351-356.
9. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2983-2992.
10. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; 10:366-370.
11. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
12. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: An Update. *Am Fam Physician* 2012;86:244-25.
13. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, de Andrada NC, Bravo PP, Orlandi AM, Graf H, on behalf of the Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS) Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013;57:265-99.
14. Spencer CA. Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assays in ambulatory and hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1214-1222.
15. Gregory BA, Anthony WP. Hypothyroidism and thyroiditis In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.416-48.
16. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism. Who treat and how. *Drugs* 2012;72(1):17-33.
17. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-238.
18. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-1374.
19. Serter R, Demirbas B, Korukluoglu B, Culha C, Cakal E, Aral Y. The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2004;27:897-903.

20. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E44-8.
21. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: the use of L-T4 +L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012;1:55-71.
22. Formenti AM, Daffini L, Pirola I, et al. Liquid levothyroxine and its potential use. *Hormones* 2015;14(2):183-89.
23. Jonklaas J, Bianco AC, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014;2412:1670-751.
24. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1714-1720.
25. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1996-2003.
26. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2005;22(1):23-38.
27. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1554-1562.
28. Hennessey JV, Espaillet R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: a review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1663-1673.

SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ

7.1 Tanım

Subklinik hipertiroidi, serum tiroid hormonları (sT3 ve sT4) normal düzeyde iken, TSH'nin subnormal düzeylerdeki serum konsantrasyonunu ifade eden biyokimyasal bir tanımlamadır. Hipertiroidinin hafif formudur. Subklinik hipertiroidinin klinik seyri değişkendir. Yıllık takiplerde hastaların bir kısmı aşikâr hipertiroidiye ilerlerken (%0,5-7), bir kısmı da normal TSH seviyelerine döner (%5-12).

7.2 Genel Bilgiler

Görülme sıklığı %0,7 ile %12,4 arasında bildirilmiştir. İyot eksikliği olan bölgelerde, kadınlarda, sigara içenlerde ve yaşlılarda daha sık görülmektedir.

Hipertiroidi yapan tüm nedenler geçici veya kalıcı olarak subklinik hipertiroidinin de etiolojisinde rol oynamaktadır. En sık olarak; tiroid hormon tedavisinde doz aşımı ve endojen kaynaklı nedenlerden TA, TMNG ve Graves hastalığı sorumludur. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda TSH baskılı bulunduğu gebelik mutlaka akla getirilmelidir.

Hastalar genelde asemptomatiktir. Bazen hafif dereceli veya nonspesifik semptomlar olabilir (taşikardi, tremor gibi). Subklinik hipertiroidideki riskler TSH süpresyon derecesi, süresi, hastanın yaşı ve süpresyon nedeni ile ilişkilidir. Subklinik hipertiroidinin AF riskinde artış, KKH, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi ve özellikle postmenopozal kadınlarda düşük KMD ile ilişkili olduğu bilinmektedir. 60 yaşın üstünde AF (2,8 kat) ve 50 yaşın üstünde SVO'lar artmaktadır. Bu iki durum bir arada düşünülürse, disritmi ve arkasından gelebilecek olan SVO'dan kaçınabilmek için subklinik hipertiroidinin mutlaka tedavi edilmesi gerekir. Daha genç hastaların aynı düşünce ile tedavi edilmeleri makul olmakla birlikte, sonuçları çok belirlenmiş değildir. Genç hastalarda tedavi kararı bireysel olmalıdır.

7.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Subklinik hipertiroidi tanısı biyokimyasal olarak konulduğu için o an süpresyonu açıklayacak bir neden yoksa (nodül, LT4 doz aşımı vs.) geçici durumlardan ayırt etmek üzere 1-3 ay sonra TFT tekrarlanarak teyit edilmelidir. Tanı konduktan sonra sebebe yönelik tetkikler yapılmalıdır (RAIU, US, tiroid otoantikörleri gibi, Bkz. Tirotoksikoz, Hipertiroidi).

Ayırıcı tanıda; LT4 doz aşımı, ÖHS, ilaç etkileri (dopamin, KS, somatostatin analogları, bromokriptin, amfetamin, Bkz. 2. Bölüm: Tiroid ve İlaçlar), santral hipotiroidi ve TSH ölçüm yöntemini etkileyen durumları akılda tutmak gerekir.

7.4. Tedavi

Egzojen subklinik hipertiroidide tedavi yaklaşımı ve hedefler altta yatan hastalığa göre değişir ve kılavuzun ilgili bölümlerinde ayrıntılı olarak bahsedilmiştir (Bkz. Bölüm Tirotoksikoz ve Hipertiroidi).

Endojen subklinik hipertiroidi tedavisinde ana belirleyiciler komplikasyon riski ve TSH düzeyidir.

Genel olarak TSH <0,1 mU/L olarak sebat eden hastalar tedavi edilmelidir. Eğer, TSH 0,1-0,5 mU/L ise altta yatan kardiyovasküler hastalık veya osteoporoz varsa ve/veya tiroid sintigrafisinde fokal artmış tutulum alan/ları varsa tedavi edilmelidir. Takibe bırakılan hastalarda 6 aylık aralarla TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri yapılmalıdır.

Komplikasyonlar açısından düşük riskli hastalarda bazen TSH <0,1 mU/L de olsa iyot kısıtlanarak takip seçeneği kullanılabilir. Ancak, hastada hipertiroidi semptomları var ve/veya tiroid sintigrafisinde fokal artmış tutulum alan/alanları varsa tedavi edilmelidir. Bu grup genç düşük riskli hastada, eğer TSH 0,1-0,5 mU/L ise gözlem ve 6 aylık aralarla TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri yapılmalıdır.

Tedavi seçenekleri aşikâr hipertiroidideki gibi olmalıdır. Semptomatik hastalarda β -bloker ajanlar kullanılabilir. Gebeler haricindeki tüm kalıcı subklinik hipertiroidi hastalarında iyot kısıtlaması yapılmalıdır. Tablo 1’de mutlak tedavi gerektiren durumlar verilmiştir.

Tablo 1. Subklinik Hipertiroidide Mutlak Tedavi Gerektiren Riskli Durumlar

- Sol atrium büyümesi olan romatizmal kalp kapak hastalığı
- Atrial fibrilasyon
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Konjestif kalp yetersizliği
- Koroner kalp hastalığı
- İnfertilite hikâyesi
- Postmenopozal osteoporoz

TEMĐ ÖNERİLERİ - SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ

- Subklinik hipertiroidi tanısı biyokimyasal olarak konur, o an süpresyonu açıklayacak bir neden yoksa (sıcak, ılık, nodül, LT4 doz aşımı vs.) geçici durumlardan ayırt etmek üzere 1-3 ay sonra TFT tekrarlanarak teyit edilmelidir.
- Reprodüktif çağıdaki kadınlarda gebelik mutlaka akla getirilmelidir.
- Genelde TSH<0,1 mU/L olarak sebat ediyor ise altta yatan bir tiroid hastalığı söz konusudur ve hasta tedavi edilmelidir. Nadiren riski olmayan genç hastalar iyot kısıtlanarak takibe bırakılabilir.
- Ancak klinik bulguları olan, komplikasyon ve/veya komplikasyon riski yüksek olan hastalar mutlaka tedavi edilmelidir.
- Eğer TSH 0,1-0,5 mU/L ise altta yatan kardiyovasküler hastalık veya osteoporoz varsa, ayrıca tiroid sintigrafisinde fokal artmış tutulum alan/alanları varsa tedavi edilmelidir.
- Düşük risk grubundaki hastalarda TSH 0,1-0,5 mU/L ise tedavisiz gözlem ve 6 aylık aralarla TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri yapılmalıdır.
- TSH'si baskılı tüm hastalarda geçici süre ile iyot kısıtlaması yapılabilir.

REFERANSLAR

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees S, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter M. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-1421.
2. Zhyzhneuskaya S, Addison C, Tsatlidis V, Weaver JU, Razvi S. The natural history of subclinical hyperthyroidism in graves' disease: the rule of thirds. *Thyroid* 2016;26:765-9.
3. Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS, Nybo M, Brix TH, Hegedüs L. Low serum thyrotropin level and duration of suppression as a predictor of major osteoporoticfractures-the OPENTHYRO register cohort. *J Bone Miner Res* 2014;29:2040-50.
4. Kaminski G, Dziuk M, Szczepanek-Parulska E, Zybek-Kocik A, Ruchala M. Electrocardiographic and scintigraphic evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism during workout. *Endocrine* 2016;53:512-9.
5. Grossman A, Weiss A, Koren-Morag N, Shimon I, Beloosesky Y, Meyerovitch J. Subclinical thyroid disease and mortality in the elderly: a retrospective cohort study. *Am J Med* 2016;129:423-30.

HİPERTİROİDİ ve TİROTOKSİKOZ

Tirotoksikoz, kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir. Hipertiroidi ise tiroid bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder. Subklinik hipertiroidide baskılanmış TSH (<0,4 mU/mL) ile birlikte normal sT3 ve sT4, aşikâr (klinik) hipertiroidide ise baskılanmış TSH, yüksek sT4 ve/veya sT3 vardır.

Tablo 1. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz Nedenleri

Normal veya artmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz

- Graves hastalığı
- Toksik multi nodüler guatr (TMNG)
- Toksik adenom (TA)
- Koriyolik gonodotropin hormon artışına bağlı nedenler
 - Trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, mol hidatiform)
 - Gestasyonel hipertiroidizm
- TSH salgılayan hipofiz adenomu
- Tiroid hormon direnci

Azalmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz

- Sessiz tiroidit
- Hashitoksikozis
- Subakut tiroidit
- Amiodarona bağlı tiroidit
- Palpasyon tiroiditi
- İatrojenik tirotoksikoz
- Egzojen tiroid hormon kullanımı
- Struma ovarii
- Akut tiroidit
- Folliküler tiroid kanseri yaygın metastazları

8.1. Tanı

Hipertiroidizm tanısı anamnez ve FM ile başlar. Anamnez sonrası, hipertiroidi düşündüren bulgu ve belirtiler (hâlsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammüslüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, göz belirtileri, yumuşak defekasyon veya diyare) ile başvuran bir hastada, tanıyı kesinleştirmek için ilk yapılacak laboratuvar testi TSH ve sT4 olmalıdır. sT4 normal bulunduğunda sT3 bakılmalıdır. Baskılanmış TSH ile birlikte normal sT3 ve sT4 bulunması subklinik hipertiroidiyi, yüksek sT4 ve/veya sT3 bulunması aşikâr (klinik) hipertiroidiyi gösterir. Normal TSH ve yüksek sT4 bulunması, hipofizer TSH salgılayan adenomu veya THD'yi düşündürür. Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında, etiyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında ^{99m}Tc tutulum veya RAI tutulumu gelmelidir. Böylece, düşük tutulumlu tirotoksikozu (tiroiditler, egzojen tiroid hormon kullanımı) normal- yüksek tutulumlu hipertiroididen (Graves hastalığı, TMNG, TA) ayırmak mümkün olabilir.

Tipik laboratuvar ve klinik bulguların varlığında, sonografik bulgular da destekliyorsa (tiroid inferno paterni ve heterojen parankim), özellikle göz bulguları da varsa Graves tanısı sintigrafi veya tutulum bakılmadan da konulabilir.

TRAb, Graves tanısının kesin olmadığı durumlarda, özellikle sessiz tiroidit - Graves hastalığı ayırıcı tanısında yararlı olabilir. Düşük/ölçülemez Tg değerleri, egzojen tiroid hormon kullanımına bağlı gelişen faktisyöz tirotoksikozda tanısal değer taşır.

Tiroid sintigrafisi, TMNG tanısında hiperaktif nodülleri göstermede yararlı olabilir. Bezde üretimin artmış olduğu durumlarda T3 daha belirgin olarak artar iken, tiroiditlerde genelde T4 artışı daha belirgindir.

TEMD ÖNERİLERİ TİROTOKSİKOZ TANISI

- Tirotoksikoz tanısı baskılı TSH (<0,1 mU/mL), yüksek sT4 ve/veya sT3 ile konur.
- Tirotoksik durumda hipertiroidi ayırıcı tanısında kuşku varsa ^{99m}Tc veya RAI tutulum ölçülmeli ve/veya sintigrafi (zemin aktivitesi ile kıyaslanarak) yapılmalıdır.
- OİTH düşünüldüğünde anti-TPO ölçülmelidir.
- Tg ölçümü faktisyöz tirotoksikoz ayırıcı tanısında önemlidir. Düşük/ölçülemez Tg düzeyleri dışarıdan fazla tiroid hormon alımına işaret eder.

8.2. Graves Hastalığında Tedavi

Graves hastalığına bağlı hipertiroidi tedavisinde ATİ, RAI ve cerrahi seçenekleri söz konusudur. Her tedavi seçeneğinin olumlu ve olumsuz yanları vardır. Hiçbiri ideal bir tedavi yöntemi olarak kabul edilemez. Bu yöntemlerin hasta bazında düşünülmesi ve hasta yaşı, ailenin gebelik planlarıyla birlikte düşünülerek hasta ile beraber karar verilmesi gerekir. Tedavi yolları hastaya ayrıntılı olarak anlatılmalı, iyi ve kötü yanları belirtilmeli, bu seçimde onayı alınmalıdır.

8.2.a. Antitiroid ilaç

ATİ olarak metimazol (MMI), özel durumlarda PTU kullanılmalıdır. PTU gebelikte veya gebelik planlayıp tedavinin bitmesini bekleyecek zamanı olmayan hastalarda veya tirotoksik krizde seçilmesi gereken ilaçtır. Etkisini MMI'ya metabolize olarak gösteren karbimazol ise ülkemizde bulunmamaktadır.

MMI'nın ayrıca, günde tek doz uygulanabilmesi ve majör yan etki olasılığının az olmasından dolayı PTU'ya üstünlüğü vardır. ATİ, Graves hastalığında primer tedavidir. Hasta ötiroid olduktan sonra uzun süreli (12-24 ay) kullanılmalıdır. MMI ve PTU'nun immün sistem üzerine doğrudan etkisi uzun süreli remisyon ihtimaline katkıda bulunur. Böylelikle, hastalar 1-2 yıl ATİ altında ötiroid tutularak otoimmün olayın remisyonu beklenir. ATİ, ablatif tedaviye hazırlık döneminde geçici olarak da kullanılabilir. Başlangıçta sT4 normalin üst sınırının 1-1,5 katı ise 5-10 mg MMI, 1,5-2 katı ise 10-20 mg MMI, 2-3 katı ise 30-40 mg MMI kullanılması önerilmektedir. MMI 10-40 mg/gün, PTU 150-300 mg/gün ortalama dozlarda kullanılır. Seyrek olarak daha yüksek dozlara çıkılması gerekebilir. Dozun idamesinde hastanın klinik özellikleri dikkate alınmalıdır. Uzun süreli ATİ ile tedavi kararı verilen hastalarda, başlangıçta 3-6 hafta aralıklarla kontrol edilerek doz azaltılması yapılır, etkin en ufak doz bulunmaya çalışılır. Daha sonra 1,5-2 aylık aralıklarla takibe devam edilir.

ATİ tedavisine başlanmadan önce hastada bazal hemogram, transaminazlar bakılmalıdır. Bazal absolü nötrofil sayısı $<1.000/mm^3$ ise ve transaminazlar normalin üst sınırının beş katını aşmışsa ATİ tedavisi başlanmamalıdır.

ATİ kullanımı sırasında bazı yan etkiler görülebilir. Kaşıntı, deri döküntüsü, artralji gibi minör yan etkiler yanında; agranülositoz, toksik hepatit (PTU), kolestatik sarılık (MMI), vaskülit gibi daha önemlileri de ortaya çıkabilir. Hastalara olası yan etkiler konusunda bilgi verilmeli, bazı belirtiler için uyarılmalıdır. İlacı kullanırken boğaz ağrısı, ateş, sarılık, karın ağrısı, mide bulantısı ve idrar renginde koyulaşma olduğunda ilacını keserek hekimini araması tembih edilmelidir.

ATİ ile uzun süreli tedavi yapılan hastalarda ortalama ilaç kullanım süresi 12-24 aydır. Bazı hastalarda [aktif oftalmopatisi olanlar, genç hastalar (<20 yaş), yaşlı hastalar, ablatif tedaviyi kabul etmeyenler gibi] bu süre uzatılabilir. TRAb negatifleşmeden ATİ kesilmemelidir. ATİ kesildikten sonra ilk 3 ay 4-6 haftada, daha sonra 3-6 ayda tiroid hormonları takip edilmelidir. ATİ ile tedavinin en önemli dezavantajı, nüks olasılığının yüksek (%30-70) oluşudur. Yeterli süre ve dozda ATİ kullanımı sonrası nüks geliştiğinde veya ciddi yan etki çıktığında beklemeden RAI veya cerrahi gibi ablatif bir tedavi yöntemi tavsiye edilmelidir.

8.2.b. RAI Tedavisi

Graves tedavisinde uzun yıllardır başarı ile kullanılan bir ablatif yöntem olan RAI tedavisi, Kuzey Amerika'da primer tedavi olarak tercih edilmektedir. Gebelik ve emzirme dönemi RAI için mutlak kontrendikasyon teşkil eder. Daha göreceli çekinceler arasında oftalmopati, büyük guatr, intratoraksik guatr, mutlak cerrahi gerektiren durumlar (malignite kuşkusu) yer alır. Ablatif tedavi kararı verilen hastalarda RAI veya cerrahi tercihi, hasta görüşü ve onayı alınarak, hastaların diğer özellikleri gözden geçirilerek bireysel düzeyde yapılmalıdır.

RAI uygulaması genellikle ayaktan, bazı şartlarda (yaşlı, kardiyovasküler hastalıkları olanlar) yatırılarak yapılabilir. RAI tedavisi verilmesinden önceki 48 saatte hastaya gebelik testi yapılarak gebelik olmadığı doğrulanmalıdır. RAI tedavisini takiben, ilk hafta içerisinde boyunda ağrı ve şişlik ile birlikte akut tiroidit gelişebilir. Seyrek bir durum olan bu komplikasyonu tedavide antienflamatuvar ilaçlar ve gerekirse KS tedavisi verilebilir, tablonun ciddiyetine göre dozlar ve süre değişebilse de 16-32 mg prednizolon 7-10 gün süreyle genellikle tabloyu kontrol etmekte yeterli doz ve süredir. RAI tedavisi sonrası, tiroid dokusunun destrüksiyonuna bağlı olarak hazır tiroid hormonlarının kana karışması ile kısa süreli hipertiroidi alevlenmesi görülebilir. RAI verilmesinden sonraki 1-2 hafta içinde gelişen bu durum yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda önem taşır. Hipertiroidi bulgu ve belirtilerinin artmasına ve kalp hastalığının dekompanseasyonuna yol açabilir. RAI sonrası hipertiroidi alevlenmesinin sorun yaratacağı hastalar ve ağır hipertiroidisi bulunanlar tedaviden önce birkaç hafta ATİ ile hazırlanarak ötiroid hâle getirilir. Bu hastalara ayrıca, asemptomatik dahi olsalar profilaktik olarak β -bloker verilmelidir. Genç ve hafif hipertiroid hastalara ATİ ile hazırlık yapılmadan RAI tedavisi verilebilir. RAI tedavisi planlanan hastalarda; PTU alıyor ise RAI tedavisinden en az 7 gün, MMI alıyor ise 48 saat önce kesilmelidir. Hastaların büyük kısmında, RAI verilmesini izleyerek bir süre daha ATİ tedavisine devam edilir. RAI tedavisi sonrasında, kesilmesi riskli olduğu için ATİ'ye tedavi-

den ancak 48 saat önce ara verilmiş olan hastalarda, 3-7 gün sonra ATİ tedavisine başlanabilir. Düşük riskli hastalarda ATİ tedavisine RAI verilmesinden 5 gün sonra başlanabileceği gibi, tekrar ATİ başlanmayarak hasta takibe de alınabilir. Ötiroidi/subklinik hipotiroidi başladıktan sonra ATİ dozu azaltılarak kesilir. RAI tedavisinin etkisi 6-8 hafta içinde görülmeye başlar. Bu nedenle, tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için TFT değerlendirilmesi işleminden iki ay sonra yapılmalıdır. Kalıcı hipotiroidi gerçekleşmesi ile birlikte tedaviye LT4 replasmanı eklenir. Daha sonra ilk 6 ayda 6-8 haftalık aralıklarla tiroid hormon düzeylerine bakılarak hastanın dozu stabilize edilebilir. Hasta, RAI tedavisini takiben 6. ayda hâlen toksik ise ikinci doz RAI tedavisi (en erken 6 ay sonra) verilmelidir (ilk RAI tedavinin etkinliğini değerlendirmek için 6 ay beklemek gerekir).

Hafif oftalmopati varlığında, göz hastalığı da stabilize olmuş ve KAS skoru düşük gözüküyorsa ise KS tedavi koruması ile RAI verilebilir (Bkz. 10. Bölüm Graves orbitopati). RAI tedavisi alan hastaların 6 ay gebe kalmaması önerilir.

8.2.c. β -bloker Tedavisi

Tirotoksikozu olan tüm hastalarda kontrendike bir durum yoksa β -blokaj yapılmalıdır.

8.2.d. Cerrahi Tedavi

Hipertiroidi tedavisinde ablatif tedavi kararı verildikten sonra RAI ve cerrahi arasında bir seçim yapılır. Cerrahi seçiminin endikasyonları aşağıda verilmiştir.

- Büyük ve/veya intratorasik guatr, bası belirtisi, kanser kuşkusu
- Eşlik eden DTK veya MTK
- ATİ yan etkisi
- RAI tedavisini reddetme
- Erken dönemde gebelik beklentisi
- Ciddi Graves oftalmopatisi

Cerrahi öncesi ATİ ile hastaların ötiroid olması sağlanır. Tedaviye mutlak β -bloker eklenmelidir.

Burada seçilecek tedavi total tiroidektomi (TTx) dir. Eşlik eden DTK veya kuvvetli şüphe varsa SLND eklenmesi değerlendirilmelidir.

Cerrahi tedavinin olası komplikasyonları;

- Anesteziye bağlı komplikasyonlar (hastalar cerrahi gecesini mutlak hastanede geçirmelidir)
- Akut dönemde kanama (hastalar cerrahi gecesini mutlak hastanede geçirmelidir)
- Geçici veya kalıcı hipoparatiroidi
- Nervus rekürens hasarlanması

Bu komplikasyonların sıklığı hastadan çok cerrahi teknik ile ilgilidir. Yılda 20'den az tiroid ameliyatı yapan cerrahların ellerinde çok daha siktir. Deneyimli ve yüksek hasta volümlü (>100 tiroidektomi/yıl) endokrin spesifik çalışan cerrahların elinde komplikasyonlar oldukça düşük orandadır (<%1). Kalıcı hipotiroidi cerrahi tedavinin beklenen ve istenen sonucudur. Hipotiroidi bakiye dokunun boyutu ile ilgilidir. Graves' tedavisinde geride bırakılan doku yeterli tiroid hormonu üretecek miktarda ise bir süre ötiroidi sağlansa bile hipertiroidinin nüks etme ihtimali yüksektir.

Preoperatif olarak kalsiyum ve 25(OH) vitamin D düzeyleri belirlenmeli ve yetersizlik varsa yerine konulmalıdır. Tiroidektomiye takiben kalsiyum bakılarak veya bakılmadan rutin profilaktik olarak kalsiyum ve D vitamini verilebilir.

ATİ'ler operasyonu takiben kesilmeli ve β -blokerler de azaltılarak kesilmelidir. Günde 1,2-1,6 mcg/kg dozunda LT4 başlanmalıdır. Yaşlılarda, komorbid durumların varlığında daha düşük dozlar tercih edilir. Ameliyatı takip eden 6-8 haftada TSH ve sT4 bakılarak doz ayarlaması yapılır.

TEMD ÖNERİLERİ GRAVES HASTALIĞINDA TEDAVİ SEÇİMİ

- Tedavi seçeneklerinin iyi ve kötü tarafları hastaya ayrıntılı olarak anlatılmalı, karar birlikte verilmelidir.
- Standart hastada uzun vadede tiroid fonksiyonlarını koruyabilme amaçlı öncelikle tıbbi tedavi önerilmeli ve denenmelidir.
- Nüks açısından kötü prognostik faktörler olsa da tıbbi tedavi öncelikle önerilmeli, denenmeli; ancak hastaya tedavi sonucunda remisyon şansının düşük olduğu anlatılmalı ve rızası alınmalıdır.
- Yeterli süre ATİ kullanımı sonrası nüks geliştiğinde, hastanın özelliklerine göre RAI veya cerrahi tedavi önerilir.
- Hastanın da tercihinin göre 2. kez ATİ tedavisi de denenebilir, ancak remisyon oranları oldukça düşüktür.

8.2.e. ATİ Yan Etkisinde Tedavi

ATİ kullanımına bağlı minör yan etkiler; önemsiz deri bulguları, artralji, gastrointestinal bulgular, tat alma bozuklukları genellikle tedaviyi engellemez. Ancak, %1-2 oranında ilaç kesilmesini gerektiren ciddi yan etkiler; agranülositoz, toksik hepatit, kolestaz, poliartrit, ANCA(+) vaskülit görülebilir. En korkulan yan etki olan agranülositoz (mutlak granülosit sayısı $<500/\text{mm}^3$) %0,1-0,5 oranında görülür ve genellikle ilk 3 ay içinde ortaya çıkar, ancak tedavi sırasında her an ortaya çıkabilir. Hastalara ATİ reçetesi verilirken, “boğaz ağrısı ve ateş” görüldüğünde ilacın kesilmesi ve hekimin aranması tembih edilmelidir. Bu tavsiye sık kan sayımından daha etkili bir önlemdir.

Hipertiroidizm seyrinde lenfopeniye ve karaciğer enzim artışlarına rastlanabileceği için, tedavi öncesi kan sayımı ve enzimlerin bilinmesi yan etkilerin değerlendirilmesinde önemlidir. Mutlak nötrofil sayısı $<1.500/\text{mm}^3$ olduğunda ATİ kesilmelidir. Bazen ATİ ile tedavi sırasında granülositopeni agranülositoz habercisi olabilir. Böyle durumlarda sık kan sayımı yapılması, hipertiroidizme bağlı granülositopeniden ayırmada faydalı olabilir. Yan etki nedeni ile ATİ kesilmesi, hipertiroidi tedavisinin daha çabuk ve ablatif yöntemlerle yapılmasını gerektirir. Bu durumda hasta ötiroid ise hastanın özelliklerine göre RAI veya cerrahi tedavi yapılabilir. Hasta hipertiroid durumda ise amaç, ablatif tedaviye kadar ötiroidizmin sağlanmasıdır. Hipertiroidi hafif ise RAI verilebilir. Beraberinde β -bloker mutlak verilmelidir. Ciddi olarak toksik olan hastalarda RAI tedaviyi takiben, iyot 5-7. günde başlanarak stabil iyot [sature potasyum iyodür (SSKİ): 1-3 damla/gün veya lugol: 3-5 damla/gün; yaklaşık 1 ay süreyle] kullanılması tirotoksik bulguların daha hızlı düzelmesini sağlar.

Hasta, operasyondan önce ötiroid hâle getirilemiyorsa, pre-operatif dönemde kısa süreli (1-3) gün β -bloker, SSKİ, KS ve kolestramin ile acil cerrahiye hazırlanabilir;

- Propranolol 40 mg tb, 6 saatte bir, 20-40 mg,
- Dekort 0,5 mg tb, 12 saatte bir 1 mg,
- SSKİ günde 3 kez 1-2 damla,
- Kolestramin 4 g/gün ve/veya sodyum ipodat (Biloptin kapsül) 500 mg tb 12 saatte bir.

Yalnızca β -bloker ve KS ile hazırlanan hastalarda, klinik olarak ötiroid olsalar bile cerrahi sırasında düşük de olsa tirotoksik kriz riski vardır. Ağır hipertiroid hastalarda, tekrarlanan plazmaferezlerle hormonlar düşürüldükten sonra ablatif tedaviye gidilebilir.

TEMD ÖNERİLERİ GRAVES HASTALIĞINDA ATİ YAN ETKİSİ GÖRÜLEN VAKALARDA TEDAVİ

- ATİ ile gelişebilecek önemli yan etkiler yakından takip edilmelidir. Agranülositoz riski için hastalara “boğaz ağrısı ve ateş” olduğunda hekimini araması ve ilacı kesmesi anlatılmalı, bu ifade ATİ reçetesine yazılmalıdır.
- ATİ’ye bağlı hayatı tehdit eden komplikasyon varlığında ilaç kesilmeli, başka bir ATİ kullanılmamalıdır.
- ATİ kesildiğinde ötiroid olan hastalar vakit geçirmeden RAI veya cerrahi ile ablatif tedaviye yönlendirilmelidir.
- Hafif hipertiroidisi olan vakalarda, β -bloker ve destek tedavi ile hazırlanıp anestezi uyarılarak cerrahi uygulanabilir.
- Ağır/dirençli vakalarda, kalıcı tedavi (cerrahi veya RAI) öncesi ötiroidizmin sağlanmasında tekrarlanan plazmaferezler kullanılabilir.

8.3. Toksik Multinodüler Guatr (TMNG), Toksik Adenom (TA)

TMNG ve TA’da hipertiroidi tedavisi kalıcı (ablatif) tedavi olmalıdır. Kalıcı tedavi öncesi hazırlık amacıyla ötiroidi sağlanıncaya kadar ATİ verilmelidir. Genç, asemptomatik, hafif hipertiroidisi olan vakalar ATİ almadan RAI tedavisi alabilirler. 3 cm’den büyük TA olan vakalara 6 ay ara ile birden fazla RAI tedavisi gerekebilir. Bu gibi hastalarda bu tedavi seçildi ise durum hastaya baştan anlatılmalıdır.

Genç ve sağlıklı erişkin, MNG, evre II-III guatrlarda ve intratorasik uzanımda ve/veya kanser kuşkusu ekarte edilemiyorsa ve tirotoksik durumun çabuk düzeltilmesi gereken hastalarda cerrahi tedavi seçilmesi daha uygundur. Cerrahi seçilmesi koşulunda hasta operasyon öncesi ötiroid hâle getirilmelidir. Böyle vakalarda TTx önerilmektedir. TA’da cerrahi seçilmiş ise ve karşı lob sorunsuz gözükiyorsa lobektomi de uygulanabilir. Cerrahiye takiben kalsiyum düzeylerine bakarak veya rutin olarak kalsiyum ve D vitamini replasmanı planlanmalıdır.

Yaşlı, cerrahi tedavi için riskli olan, ciddi komorbiditesi olan, boyun bölgesine daha önce cerrahi geçirmiş, küçük guatrlı, RAI tedavisinin yeterli olacağı, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ve çok tiroid ameliyatı yapan bir cerraha ulaşımın mümkün olmadığı hastalarda TİİAB sonrası RAI kullanılabilir. RAI tedavisi sonrasında hipertiroidide artış olabileceğinden dolayı özellikle yaşlı ve yüksek riskli olan hastalarda β -blokaj yapılması gerekmektedir. Bu hastalarda ayrıca tedavi öncesinde ATİ vermek gerekmektedir. Böyle hastalarda RAI tedavisi verilmesinden 3-7 gün sonrasında ATİ tedavisine tekrar başlanmalıdır. RAI tedavisini takiben 6-8 hf sonra TFT değerlendirilmelidir. Daha sonra, hasta ötiroid olmamış ise ilk 6 ayda 6-8 haftalık aralıklarla takibe

devam edilmelidir. Bunlarda kısa vadede hipotiroidi oranı düşüktür (%15-20). Ancak, RAI alan tüm hastalarda uzun vadede de hipotiroidi riski almayanlara göre artmıştır ve ömür boyu TFT takibi yapılmalıdır. Hasta hipotiroid olursa LT4 replasmanı başlanmalıdır.

İleri yaşta ablatif tedaviyi kabul etmeyen veya kardiyolojik sorunu bulunan hastalarda, inilebilecek en düşük dozlarda MMI ile tedaviyi sürdürmek mümkündür. Böyle hastalarda 3-4 aylık aralıklarla tiroid hormonları bakılarak takip yapılmalıdır.

TEMD ÖNERİLERİ TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR (TMNG), TOKSİK ADENOM (TA) DA TEDAVİ

- TMNG ve TA'da hipertiroidi tedavisi kalıcı tedavi olmalıdır.
- TMNG tedavisi, ATİ ile ötiroidi sağlandıktan sonra cerrahi veya RAI ile olmalıdır.
- Genç, asemptomatik, hafif hipertiroidisi olan vakalar ATİ almadan sadece β -blokerler kullanılarak RAI tedavisi alabilirler.
- Hasta ve/veya hastalığın durumuna göre iki tedaviden biri öncelik kazanabilir.
- Kalıcı tedavi öncesi hazırlık amacıyla ötiroidi sağlanıncaya kadar ATİ ve β -blokerler verilebilir.
- Genç ve orta yaş, Evre II-III, MNG'de, intratorasik uzanımda, kanser kuşkusu ekarte edilemiyorsa ve gebelik planı ile tirotoksik durumun çabuk düzeltilmesi gereken hastalarda cerrahi tedavi seçilmesi daha uygundur.
- Tek veya sınırlı sayıda hiperaktif nodül varlığında, eşlik eden nodüllerin benign olduğu biliniyorsa tedavide RAI seçilebilir.

8.4. Yaşlı Hastada Hipertiroidi

Yaşlı hastalarda da en sık hipertiroidizm nedeni Graves hastalığı ve TMNG'dir. Ancak, genç hastalarda daha seyrek görülebilecek diğer hipertiroidi nedenlerine bu hastalarda daha sık rastlanabilir. TMNG, özellikle iyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde önemli bir hipertiroidizm sebebi olarak yer alır. Bu yaş diliminde, önceden MNG bulunan hastaların yüksek iyot içeren, amiodaron gibi ilaçlar veya radyokontrast maddeler ile karşılaşmaları TMNG gelişiminde rol oynar. Yaşlı hastalarda replasman veya supresyon amacıyla tiroid hormonu kullanımı sırasında iatrojenik tirotoksikoz bulguları ortaya çıkabilir. Sessiz tiroidit, subakut tiroidit veya daha seyrek görülen hipertiroidi/tirotoksikoz nedenlerine bu grupta da rastlanabilir. Yaşlı hastalarda hipertiroidizmin tanı ve tedavisinde bazı farklılıklar vardır. Hipertiroidinin kolay tanınabilmesini sağlayan bazı bulgu ve belirtilerin görülmemesi ve durgun ifade, yaşlıda hipertiroidiyi tarif eden "apatetik hipertiroidi" tanımının ortaya çıkmasına yol açmıştır.

Yaşlılarda hipertiroidizmin hiperadrenerjik ve hipermetabolik etkilerine daha az rastlanır. Aksine böyle hastalar, başlıca AF ve kalp yetersizliği gibi kalp hastalığı bulguları ve açıklana-

mayan kilo kaybı ile başvuru alabilirler. Hipertiroidi tanısında baskılanmış TSH tek başına yeterli olmayabilir. Bazı ilaçlar (glukokortikoid, dopamin gibi) ve tiroid dışı hastalıklar hipertiroidi olmaksızın TSH düşüklüğüne neden olabilir. Düşük TSH'si olan bir hastada sT4 ve sT3 bakılmasıdır. Genellikle T3 ve T4 birlikte yükseldiği hâlde, sadece T3 yüksekliği (T3 toksikozu) veya başlıca iyot içeren ilaçların kullanıldığı hastalarda görülen sadece T4 yüksekliğinin (T4 toksikozu) hâkim olduğu hipertiroidi şekillerine rastlanabilir.

Hipertiroidi tanısı kesinleştikten sonra, Graves dışı nedenleri belirleyebilmek için ^{99m}Tc veya RAI tutulum ve gerekirse US yapılmalıdır. İntratorasik guatr şüphesi olan seçilmiş hastalarda BT (kontrastsız yapılması tercih edilir) veya MRG araştırma listesine eklenebilir. Yaşlı hipertiroidi tedavisinde hastalığın ciddiyeti, hastanın genel durumu ve hipertiroidi nedeni dikkate alınmalıdır. Geçici tirotoksikoz dışlandıktan sonra, ATİ (tercihen MMI) başlanarak hastaların hızla ötiroid hâle getirilmesi gerekir. Ötiroidizm sağlandıktan sonra, Graves ve TMNG'ye bağlı hipertiroidinin kesin tedavisinde öncelikle RAI düşünülmelidir. Büyük ve baskı yapan ya da intratorasik yerleşimli TMNG varlığında ve malignite kuşkusunda, hastanın genel durumu izin veriyorsa cerrahi tercih edilebilir. Kesin tedavi yapılamıyor veya hasta tarafından reddediliyorsa uzun süreli küçük doz ATİ kullanılabilir.

TEMĐ ÖNERİLERİ YAŞLI HASTALARDA HİPERTİROİDİ TANI VE TEDAVİSİ

- Yaşlı hastada hipertiroidi tanısı düşük TSH, yüksek sT4 ve/veya yüksek sT3 ile konur. Tanıyı değerlendirirken TSH düşüklüğü yaratan ilaç (özellikle iyotlu ilaçlar) ve tiroid dışı hastalık olasılığı akılda tutulmalıdır.
- Hastaların hızlı bir şekilde ATİ (başlıca MMI) ötiroid hâle gelmeleri sağlanmalıdır.
- TA için ötiroidizm sonrası RAI ve seçilmiş hastalarda cerrahi ile kesin tedavi düşünülmelidir.
- Kesin tedaviyi istemeyen ve genel durumu buna izin vermeyen hastalarda uzun süreli düşük ATİ iyi bir seçenek olabilir.

8.5. Amiodarona Bağlı Tirotoksikoz (ABT)

Amiodaron, yaygın olarak kullanılan ve iyot içeren antiaritmik bir ilaçtır. Ağırliğının %37'si kadar iyot içerir. Yaklaşık 75 mg iyot bulunduran 200 mg'lık tabletin alınması sonrası günde 6 mg iyot salınımı gerçekleşir. Yarılanma ömrü yaklaşık 90-100 gündür ve başlıca yağ dokusunda depo edildiğinden kesildikten sonra da bir süre etkisi devam eder. Amiodaron kullanan hastaların %14-18'inde tiroid fonksiyon bozukluğu gelişebilir. İyot yeterli bölgelerde hipotiroidiye, iyot eksikliği bölgelerinde ise daha çok hipertiroidiye yol açabilir. Amiodaron tedavisinin

başlangıcında, ilk 3 ayda ve daha sonra 3-6 aylık aralıklar hâlinde TFT monitöriizasyonu önerilmektedir. ABT iki farklı klinik tablo gösterir: iyot hipertiroidisine (Jod Basedow) benzer bir klinik şekil olan Tip I ve sessiz tiroidit benzeri destrüktif tirotoksikoz olan Tip II. Her iki tipte de sT4 ve sT3 yüksek (T4 ön planda, T3/T4 oranı azalmış), TSH baskılıdır. RAI tutulumu Tip II'de daha belirgin olmak üzere her ikisinde de düşüktür. Doppler US ile Tip I ABT'de artmış damarlanma görülmesine karşın, Tip II'de bu bulguya rastlanmaz. Hastaların bir kısmında sınıflandırma yapılamaz. Böyle bir durumda her iki tipin bir arada olduğu kabul edilebilir. Tip I ABT'de MMI ortalama 30-50 mg/gün önerilir. Yeterli düzelme görülüyorsa veya başlangıçta daha ciddi bir klinik söz konusu ise KS (prednizolon 20-40 mg/gün) tedavi başlanır. İlk başvuruda karışık (Tip I+Tip II) şekil olduğu düşünülürse MMI ve KS birlikte verilmelidir. Eğer, KS ile 4-6 hafta sonra yeterli cevap alınamaz ise KS azaltılarak kesilir ve ATİ ile tedaviye devam edilir. Altta yatan hastalık izin verirse amiodaron kesilmelidir. Kesilemiyorsa ATİ ile tedaviye devam edilir. Amiodaronun kesilemediği hastalarda veya yeniden başlanması ihtimali söz konusu ise cerrahi tedavi veya seçilmiş hastalarda yüksek doz RAI uygulanabilir.

TEMĐ ÖNERİLERİ AMİODARONA BAĞLI TİROTOKSİKOZ TEDAVİSİ

- Kardiyolog izin verirse amiodaron kesilmelidir.
- Tip I ABT'de MMI ve Tip II'de KS verilmelidir.
- Çoğunlukla olduğu üzere, ayırım yapılamıyorsa veya durum acilse MMI/KS ile birlikte verilmeli, yeterli cevap alınamayan hastalarda 4-6 hafta sonra KS azaltılarak kesilmeli ve MMI ile devam edilmelidir.
- Amiodaronun kesilemediği veya yeniden başlama ihtiyacı olan hastalarda ablatif tedavi imkânı araştırılmalıdır.

8.6. Gebelikte Hipertiroidi Tedavisi (Bkz. 11. Bölüm Gebelik ve Tiroid Hastalıkları)

8.7. Graves Orbitopatisinde Hipertiroidi Tedavisi (Bkz. 10. Bölüm Graves Orbitopatisi)

8.8. Tiroid Krizi (Tiroid Fırtınası)

Tiroid krizi veya kriz tehdidi, hipertiroidi bulgularının daha belirgin olduğu ve yeterli tedavi yapılmadığı takdirde yüksek morbidite ve mortalite taşıyan bir durumdur. Tirotoksikoz ve tiroid krizi (tiroid fırtınası) arasındaki ayırım genellikle hekimin kararına bağlıdır. Bu ayırımı daha objektif olarak yapabilmek amacıyla Burch & Wartofsky tarafından bir puanlama sistemi geliştirilmiştir. Tanıyı kesinleştirmek için böyle bir değerlendirme yapılabilir. Tirotoksikoz belirti

ve bulguları daha ciddi olan hastalarda, klinik olarak karar verilmesi ve kriz tehdidi dikkate alınarak tedavide hızlı davranılması daha akılcı bir yaklaşımdır. Hastaların erken dönemde tanınması ve tedavilerinin planlanması sayesinde tiroid krizinin sıklığında belirgin azalma olmuştur. Tiroid krizi genellikle Graves hastalığına bağlı hipertiroidide görülmesine rağmen, diğer hipertiroidi şekillerinde de ortaya çıkabilir. Tanısı ve bulguları hipertiroidi ile benzerlik gösterir. Tiroid krizinde belirti ve bulgular daha abartılı düzeydedir. Ateş, bulantı, kusma, şuur bulanıklığı gibi bulgu ve belirtiler tabloya eklenebilir. Tanıyı kesinleştirecek, hipertiroidi tanısında kullanılanlardan farklı, ek bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tam gelişmiş tiroid krizine az rastlanılmakla birlikte, kriz tehdidi taşıyan ve ağır hipertiroidi bulguları gösteren hastalarla karşılaşmak daha olasıdır. Böyle bir durumda daha hızlı davranmalı, klinik tanıda kuşku yoksa kriz tedavisine başlanmalıdır.

Tirotoksikozun ağırlaşmasına, tiroid krizi veya kriz tehdidinde dönüşmesine genellikle kolaylaştırıcı bir faktör yol açar (infeksiyonlar, diyabetik ketoasidoz, miyokard infarktüsü, cerrahi, travma, SVO, pulmoner tromboembolizm, doğum). Tiroid krizi ATİ tedavisinin kesilmesi, büyük miktarda iyot alımı, RAI tedavisi, bazı ilaçların (aspirin, psödoefedrin gibi) kullanımı sonrasında da tarif edilmiştir. Ancak infeksiyonlar, kolaylaştırıcı olaylar içinde en önemli yeri tutmaktadır.

Tedavi, destek tedavisi ve hipertiroidinin etkilerini azaltmaya yönelik tedaviler olarak iki gruba ayrılabilir. Sıvı tedavisi, gerekirse antibiyotik, ateş düşürücüler, kolaylaştırıcı hastalığa yönelik tedaviler ve KS tedavi destek tedavileridir. İyot verilecek hastalarda ATİ dozunun en az 1 saat önceden alınmasına dikkat edilmelidir.

8.8.a. Tiroid Krizi Tedavisi

a) Hipertiroidi etkisini azaltan tedavi

1) Antitiroid tedavi (yeni hormon yapımını önlemek amacıyla)

PTU 200-400 mg, 6-8 saatte bir PO, PTU kullanılmıyorsa MMI 20-25 mg, 6 saatte bir PO.

2) Tiroid hormon salgılanmasının azaltılması (ATİ tedavisinden en az 1 saat sonra),

SSKİ (1 damlada 37,5 mg iyot bulunur) 3-5 damla, 6 saatte bir PO veya

Lugol solüsyonu (1 damlada 6,25 mg iyot bulunur) 4-8 damla, 6-8 saatte bir PO veya

Sodyum ipodat (Biloptin 500 mg'lık tablette 308 mg iyot bulunur), 1-3 g/gün PO.

3) β adrenerjik blokaj

Propranolol; 60-80 mg, 6 saatte bir (tercihen) PO veya

Atenolol; 50-200 mg/gün PO veya

Metoprolol; 100-200 mg/gün PO veya

Nadolol; 40-80 mg/gün PO veya

Esmolol; 50-100 μ g/kg/dak iv.

4) Destek tedavi

- a) Kolaylaştırıcı (altta yatan) hastalık tedavisi,
- b) Sıvı ve elektrolit desteği,
- c) Ateş düşürücü-sedatif-antibiyotik (gereğinde),
- d) KS tedavi: hidrokortizon, 50-100 mg, 6-8 saatte bir iv. veya eş değeri,
- e) Ek tedaviler: Lityum karbonat, 300 mg, 8 saatte bir PO, kolestramin, 4 g/gün 4 kez PO, plazmaferez.

TEMĐ GÖRÜŞÜ TİROİD KRİZİNDE TEDAVİ

- Hipertiroidi krizinden şüphede olduğında tedaviye ivedilikle, mümkünse YB koşullarında başlanmalıdır.
- Hipertiroidi krizi veya kriz tehdidi taşıyan hastalarda destek tedavisi olarak yeterli sıvı, KS, sedatif verilmeli, varsa altta yatan hastalıkla mücadele edilmelidir.
- Yüksek doz ATİ (PTU 200-400 mg, 6-8 saatte bir PO, MMI 20-25 mg, 6 saatte bir PO), ATİ verilmesinden en az 1 saat sonra SSKİ, 3-5 damla, 6 saatte bir PO veya Lugol solusyonu 4-8 damla, 6-8 saatte bir PO ve β -bloker tedavi verilmelidir.
- Selektif olmayan β -bloker (propranolol) tercih edilmelidir.

REFERANSLAR

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-1421.
2. Bahn SR, Burch BH, Cooper SD, Garber RJ, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall R, Montori MV, Rivkees AS, Ross JA, Stan MN. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists *Thyroid* 2011;21:593-646.
3. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:617-656.
4. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:663-686.
5. Davies TF, Larsen R. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 2008;333-337.
6. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:735-751.
7. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240-254.
8. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016;388:906-918.

TİROTOKSİK HASTANIN CERRAHİYE HAZIRLANMASI

Tirotoksikoz için cerrahi geçirecek hastalar ötiroid hâle gelmemişlerse, cerrahi sırasında veya takip eden 18 saat içinde tirotoksik kriz geçirme olasılıkları mevcuttur. Dolayısıyla tirotoksik hastaların mümkün olduğunca ameliyattan önce ötiroid hâle getirilmeleri gerekmektedir. Bu aşamada β -bloker kullanılması da önemlidir. Hasta ATİ kullanamıyor, ameliyattan önce ötiroid hâle getirilemiyorsa ve acil ameliyat endikasyonu varsa pre-operatif dönemde kısa süreli β -bloker, SSKİ veya Lugol solusyonu, KS ve kolestramin ile operasyona hazırlanabilir. Nadir hastalara hazırlık amacıyla, 7-10 gün boyunca SSKİ 3-6 damla/gün veya Lugol solusyonu 5-7 damla/gün kullanılması tirotoksik bulguların daha hızlı düzelmesini sağlar. TMNG hastalarında iyodun hipertiroidiyi artırma riskinden dolayı stabil iyot verilmesi önerilmez. Bunun yanında, gerekli durumlarda KS [100 mg hidrokortizon veya eş değeri (4 mg deksametazon/20 mg prednizolon)] ve kolestiramin de tedaviye eklenebilir. Bazı durumlarda plazmaferez de yapılabilir. Hastanın sT3 düzeyleri normalleşince hasta cerrahiye verilebilir, TSH'nin normalleşmesini beklemek gerekmez (Bkz. 8.2.e. Bölüm Tirotoksikoz/Hipertiroidi).

REFERANSLAR

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-1421.
2. Bahn SR, Burch BH, Cooper SD, Garber RJ, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall R, Montori MV, Rivkees AS, Ross JA, Stan MN. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists *Thyroid* 2011;21:593-646.
3. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:617-656.
4. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:663-686.
5. Davies TF, Larsen R. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 2008;333-337.
6. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:735-751.
7. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240-254.
8. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016;388:906-918.

Tanım

Graves' orbitopati (GO), retroorbital dokuların otoimmün bir hastalığıdır.

1. Tanı

1.1. Klinik Tanı

GO, genellikle hipertiroidi tanısı ile birlikte veya hipertiroidi tedavisi başlandıktan sonra ilk altı ay içerisinde ortaya çıkar. Olguların az bir kısmında ise hipertiroidi tanısından önce ya da tanıdan sonraki yıllar içerisinde, hatta bazen hasta ötiroid iken gelişebilir. Hastaların büyük kısmında göze kum kaçma hissi, fotofobi, aşırı göz yaşarması gibi hafif göz semptomları, %70'inde bulgu olarak görünümde değişiklik vardır. Bu değişiklik daha çok göz kapağı retraksiyonu, proptozis veya periorbital ödeme bağlı olarak ortaya çıkar. En sık bulgu üst göz kapağı retraksiyonu (%90-98) dur ve eğer yoksa tanı yeniden gözden geçirilmelidir. Kullanılan teşhis yöntemine göre insidans ve prevalans değişebilir. Hastaların sadece %3-5'inde görmeyi tehdit edebilecek ciddi göz tutulumu mevcuttur. Çift görme, retroorbital ağrı, görmede bulanıklık, renk algılamasında bozulma gibi semptomlar distroid optik nöropati (DON) habercisi olabilir.

1.2. Klinik Değerlendirme

GO'da hastalığın derecelendirilmesinde "aktivite" ve "şiddet" kavramları kullanılır. GO, genel seyri itibarıyla farklı dönemlerden geçer. İlk olarak inflamasyonun eşlik ettiği, göz belirti ve bulgularında kötüye gidişin olduğu "başlangıç dönemi" görülür. Bu dönemi, bulgu ve belirtilerin stabil kaldığı "plato dönemi" izler. Bundan sonra tedrici bir "iyileşme dönemi" başlar, fakat bazı belirti ve bulgular kalıcıdır. Son dönemde ise inflamasyon düzelmiş, fibrozisle yer değiştirmiş, ödem çözülmüş ve ilerleme durmuştur.

Hastalık Aktivitesi: İnflamasyonun varlığına ve şiddetine işaret etmektedir. Aktivite değerlendirilmesinde "Klinik Aktivite Skoru (KAS)" kullanılarak inflamasyon bulguları puanlanır. KAS, hastanın ilk muayenesinde bakılmalıdır. Takip eden muayenelerde sonradan ortaya çıkan belirti ve bulgular da üzerine eklenerek ilerleme varsa belirlenmiş olur. Her bir kriter

1 puan olmak üzere, 5 yumuşak doku bulgusu ve 2 belirti ile toplam 7 puanla değerlendirilir. Yedi puan üzerinden 3 ve daha fazlasının saptanması aktif hastalığa işaret eder (Tablo 1).

Tablo 1. Klinik Aktivite Skoru (KAS)

1. Spontan retrobulber ağrı
2. Yukarı ya da aşağı bakışla ağrı
3. Göz kapaklarında kızarıklık
4. Konjunktivada kızarıklık
5. Göz kapaklarında şişme
6. Karunkül ve/veya plika inflamasyonu
7. Konjunktival ödem

GO Hastalık Şiddeti: Hastalık dönemlerinden herhangi birinde hastadaki fonksiyonel veya kozmetik değişikliklerin derecesini tanımlar. TEMD şiddet değerlendirmesinde "European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO)" grubunun konsensus raporundaki aşağıdaki kriterlerin kullanımını önermektedir. Hastalık şiddeti açısından üç gruptan birine dâhil edilmesi klinik kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Tablo 2'de hafif, orta-ciddi ve görmeyi tehdit eden GO'nun özellikleri verilmiştir.

GO şiddet değerlendirme kriterleri şunlardır:

- Kapak açıklığı (milimetre cinsinden kapak kenarları arasındaki uzaklık),
- Göz kapaklarında şişlik (yok/müphem, orta, ciddi),
- Göz kapaklarında kızarıklık (yok/var),
- Konjunktivada kızarıklık (yok/var),
- Konjunktival ödem (yok/var),
- Karunkül veya plika inflamasyonu (yok/var),
- Egzoftalmus (aynı hasta için aynı Hertel ekzoftalmometre ve aynı interkantall mesafe kullanılarak milimetre cinsinden ölçüm),
- Subjektif diplopi skoru;

0= Diplopi yok

1= Aralıklı diplopi (yorgunken ya da uyandıktan sonra primer bakış pozisyonunda gelişen)

2= Sabit olmayan diplopi (uç bakışlarda diplopi)

3= Sürekli diplopi (primer ya da okuma pozisyonunda sürekli)

- Göz kaslarında etkilenme (derece cinsinden göz hareketleri)
- Korneal etkilenme (yok/punktat keratopati/ülser)
- Optik sinirde etkilenme [düzeltmeden sonra görme keskinliği, renkli görme, optik disk, rölatif afferent pupiller defekt (yok/var), optik sinir kompresyonundan şüpheleniliyorsa görme alanı].

Tablo 2. Hastalık Şiddetine Göre GO Sınıflaması**Hafif GO**

Günlük hayatı etkileyecek yakınması olmayan veya immüsupresif tedaviyi veya cerrahi müdahaleyi gerektirmeyecek kadar hafif olan hastalar

Bu hastalarda genelde şu durumlardan en az biri mevcuttur:

- Minör kapak retraksiyonu (<2 mm)
- Hafif yumuşak doku tutulumu
- Irk ve cinsine göre normalden <3 mm artmış egzoftalmus
- Geçici diplopi ya da diplopi yok
- Lubrikanlara yanıt veren korneal maruziyet

Orta ciddi GO

Görmeyi tehdit eden GO'su olmayıp aktif dönemde immüsupresif tedaviyi, inaktif dönemde ise cerrahi müdahaleyi gerektirebilecek kadar günlük hayatı etkileyen yakınması olan hastalar

Bu hastalarda genelde şu durumlardan en az biri mevcuttur:

- ≥ 2 mm kapak retraksiyonu
- Orta-ciddi derecede yumuşak doku tutulumu
- Irk ve cinsine göre normalden ≥ 3 mm egzoftalmus*
- Aralıklı ya da sürekli diplopi

Görmeyi tehdit eden GO

DON olanlar ve/veya korneada ülser gelişen hastalar

Bu grup hastaya acil tedavi gerekmektedir.

* Türkiye için medyan Hertel derecesi büyük bir çalışmada medyan 13 mm ve toplumun %95 üst sınırı 17 mm olarak verilmiştir. Bu çalışmada cins ayırımı yapılmamıştır. Bir başka küçük çalışmada, erkekler için min-max Hertel dereceleri (8-20), kadınlar içinse (8-19) olarak verilmiştir.

2. GO'da Tedavi Yaklaşımı

2.1. GO'da Hipertiroidi Tedavisi

Tiroid fonksiyonları kontrol altında olmayan (hiper- ya da hipotiroid) hastalarda GO seyri daha kötü olmaktadır. Bu nedenle, seçilen tedavi yöntemi her ne olursa olsun hastalar bir an önce ötiroid hâle getirilmeli, ötiroidizmin stabil şekilde devamı sağlanmalıdır. Tedavi değişik-

liğinin erken aşamalarında tiroid fonksiyonlarının sık kontrolü gereklidir (her 4-6 haftada bir). ATİ ve TTX'in ötiroidizmin sağlanması dışında, GO'nun seyrinde ek bir yararının olduğu gösterilememiştir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada da orta-ciddi şiddette GO'da erken cerrahi ile medikal tedavi yapılan hastalar arasında GO gidişi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

2.1.a. Antitiroid İlaç Tedavisi

GO olan olgularda sıklıkla tercih edilen yöntemdir. Ancak, ilaç kesilmesinden sonra hipertiroidinin sıklıkla nüks etmesi gibi bir dezavantaja sahiptir. Bu durum GO'nun ilerlemesini etkileyebilir. Bu nedenle antitiroid tedavinin erken kesilmemesi ve kesildikten sonra da nüks açısından yakın takibe devam edilmesi uygun olur.

2.1.b. Tiroid Cerrahisi

Çalışmalarda antitiroid ilaç tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir. Cerrahi sonrası erken dönemde tiroid replasman tedavisine başlanarak hipotiroidiye izin verilmemesi, GO'nun kötüye gitmesini engellemek açısından şarttır. Postoperatif erken dönemde GO'da daha hızlı düzelme sağlayabildiği birkaç çalışmada gösterildiği için, tiroid cerrahisi düşünülen hastalarda TTX tercih edilmelidir. Bu hastalara KS profilaksisi de önerilir. Burada genellikle uygulama, cerrahiden sonraki gün başlanan oral 30-40 mg prednizolonu hastanın durumuna göre 1-2 ay içerisinde azaltarak kesmek şeklindedir.

2.1.c. RAI Tedavisi

RAI tedavisinin özellikle takip eden altı ay içerisinde, yeni GO gelişimi ya da mevcut GO'nun seyri üzerine olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle orta-ciddi ve görmeyi tehdit eden GO'su olanlarda kullanılmamalıdır. Bu konuda yapılmış olan az sayıdaki randomize çalışmada, RAI tedavisi sonrasında hastaların %15-37'sinde GO progresyonu bildirilmiştir. Bu risk artışı özellikle RAI tedavisi öncesi GO olan, sigara içen, şiddetli hipertiroidisi olan, TRAb antikoru düzeyleri yüksek hastalar için söz konusudur.

Stabil göz hastalığı olan, göz hastalığının üzerinden en az 6 ay geçen, KAS skoru gerilemiş ancak, diğer tedavi yöntemleri ile hipertiroidisi kontrol altına alınamayan hastalarda kalıcı tedavi olarak RAI tedavisi, KS profilaksisi altında düşünülebilir. Uygulanan protokol genellikle 30-40 mg/gün prednizolon RAI'dan 3 gün önce başlanıp, hastanın durumuna göre 1-2 ay içerisinde azaltarak kesmek şeklindedir.

2.2. GO Tedavisi

2.2.a. Semptomatik Tedavi

Yeterli kapak kapanması olmayıp korneası açıkta kalan veya göz kuruluğu semptomları olan hastalarda lubrikan göz damlaları veya merhemler, uykuda gözlerin kapatılması, fotofobi, rüzgâr ve soğuk havaya karşı güneş gözlüğü kullanılması, kısa süreli steroid ya da non-steroid göz damlaları semptomatik diplopsi olan hastalarda prizma gözlük, gece yatarken başın yükseltilmesi (periorbital ödemin azaltılmasına yardımcı olur; bu konuda diüretik tedavinin faydası yoktur) gibi uygulamalar semptomatik tedavide kullanılabilir.

2.2.b. Sigaranın Bırakılması

Graves hastalığı olan tüm hastalar sigaranın GO üzerine zararlı etkileri açısından bilgilendirilmeli ve hastaların sigarayı bırakması sağlanmalıdır. Hastaların gerekirse sigara bırakma ünitelerine yönlendirilerek profesyonel yardım almaları sağlanmalıdır.

Şu noktalar hastalara vurgulanmalıdır:

- Sigara içmek GO gelişimi açısından risk yaratmaktadır: Sigara içenlerde GO gelişme riskinde 7-8 kat artış söz konusudur. GO'nun ciddiyeti, içilen sigara sayısı ile doğrudan ilişkilidir.
- Sigara mevcut GO'nun kötüleşmesine neden olmaktadır.
- Sigara GO'ya yönelik tedavilerin etkinliğini azaltmaktadır.
- Sigara RAI tedavisinden sonra GO ortaya çıkması ya da ilerlemesi riskini artırmaktadır.
- Sigarayı bırakanlarda GO'nun kötüleşme riski azalmaktadır.

2.3.a. Hafif GO Tedavisi

Hastaların çoğunda uygun olan yaklaşım yakın takiptir. "Bekle-gör" politikası uygun yaklaşımdır. Spontan iyileşme olabileceği için semptomlara yönelik lokal tedaviler genellikle yeterlidir. %15-20 olguda GO ilerleyebilir. Bu düzeyde riskleri faydalarından daha fazla olması nedeni ile steroid tedavisi önerilmez.

2.3.b. Selenyum

Selenyum otoimmün tiroiditli olgularda inflamatuvar aktiviteyi azaltabilir. Hafif GO'da çok-merkezli, randomize, plasebo kontrollü, hafif selenyum eksikliği olan bölgelerde yapılan bir çalışmada, altı ay süreyle günde iki kez verilen 100 µg selenyum tedavisinin göz bulgularında iyileşmeye neden olduğu ve yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır. Selenyum eksikliği olmayan bölgelerde yaşayan GO hastalarındaki etkisi ise bilinmemektedir.

2.4.a. Orta-Ciddi GO Tedavisi

Orta-ciddi GO'da tedavi yaklaşımı hastalığın aktif-inaktif olmasına göre değişir. Aktif hastalık varlığında ilk basamak tedavi medikal tedavi (KS)+/-orbital radyasyon (OR), inaktif hastalık varlığında ise rekonstrüktif cerrahidir.

2.4.b. Kortikosteroid Tedavisi

Medikal tedavide hedef GO aktivitesini azaltmak, kas fonksiyonunu iyileştirmek, eğer varsa optik sinir kompresyonunu düzeltmek ve daha sonra gerekebilecek rehabilitatif cerrahi gereksinimini azaltmaktır. Aktif hastalıkta ilk basamak, medikal tedavi anti-inflamatuvar ve immünespresif özellikleri nedeni ile KS tedavisidir. Orta-ciddi, fakat inaktif GO olan olgularda KS'ye cevap beklenmez. GO süresi uzun olan olgular da muhtemelen hastalık inaktif fibrotik evreye ulaştığı için medikal tedaviden fazla fayda görmeyebilirler. Hastaların KS tedaviden en fazla yarar göreceği dönem aktif hastalığın olduğu ilk aylardır.

Orta-ciddi, aktif GO'da tercih edilen yol KS'nin intravenöz yüksek dozda ("iv pulse") olarak verilmesidir. Yumuşak doku inflamasyonunu en iyi kontrol eden yöntem IV steroid tedavisidir ve birçok randomize çalışmada oral KS tedaviye etki ve yan etki açısından üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, IV steroid tedavisi ile 3-4 hafta içerisinde yanıt değerlendirilebilmekte ve yanıtız hastalarda erken dönemde tedavi değişikliği yapılabilmektedir. Çeşitli randomize klinik çalışmalarda, IV KS tedavisinde cevap oranı %70-80, oral KS tedavisinde ise %50-60 olarak bulunmuştur.

IV steroid tedavisiyle ilgili genel prensipler şunlardır:

- Birbirini takip etmeyen günlerde ve tek seferde tercihen 500 mg/gün olacak şekilde uygulanmalıdır.
- Haftada iki kez uygulanabilir, ancak "iv pulse"lar arasında en az iki gün geçmelidir.
- iv KS tedavide majör yan etki akut hepatik yetmezliktir. Fakat bu nadiren ve total dozun 8 gr'ı geçtiği hastalarda izlenmektedir. Dolayısıyla kümülatif metilprednizolon dozunun 8 gr'ı geçmemesi önerilmektedir.
- Yüksek doz IV KS verilecek olan hastalar, karaciğer disfonksiyonu (karaciğer enzimleri, hepatit B ve C serolojisi), kardiyovasküler komplikasyonlar için potansiyel risk faktörleri (hipokalemi, kardiyak aritmiler, kontrolsüz ciddi hipertansiyon), peptik ülser, diabetes mellitus, idrar yolu enfeksiyonu, glomokom, tüberküloz varlığı açısından taranmalı ve tedavi sonrası gelişebilecek yan et-

kiler açısından izlenmelidir. Başlangıçta her iki hafta karaciğer enzimleri ölçülmelidir. Kontrollü diyabet ve/veya hipertansiyon, KS tedavisi için kontrendikasyon kabul edilmemelidir. Ancak, karaciğer enzimlerinin normalin dört kat üstünde olduğu karaciğer disfonksiyonu, ciddi kardiyovasküler durumlar, ciddi hipertansiyon, kontrolsüz diyabette IV steroid verilmemelidir.

■ IV steroid tedavisi için yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilmiş farklı uygulama protokolleri mevcuttur. Bu uygulamalarda dikkat edilmesi gereken kümülatif dozun 8 gr'ı geçmemesidir.

■ Sık kullanılan bir protokol; 6 hafta boyunca haftada bir kez 500 mg metilprednizolon, takiben 6 hafta boyunca haftada bir kez 250 mg metilprednizolon (kümülatif doz 4,5 gr) şeklindeki uygulamadır.

■ Ülkemizde yapılan çok-merkezli çalışmada kullanılan ve hiçbir hastada majör yan etki görülmeyen protokol ise üç hafta boyunca haftada iki kez 500 mg metilprednizolon, takiben üç hafta boyunca haftada iki kez 250 mg metilprednizolon (kümülatif doz 4,5 g) şeklindedir.

Oral steroid tedavisi önerilmez.

2.4.c. Orbital Radyasyon

Diplopi veya gözde hareket kısıtlılığı (ekstraoküler kas tutulumu) gelişen aktif hastalarda OR düşünülmelidir. Düşük kümülatif dozlardaki OR'nin (10 Gy) daha yüksek dozlardakine (20 Gy) benzer etkisi olduğu ve daha iyi tolere edilebileceği düşünülmektedir. >20 Gy dozlar önerilmemektedir. KS ile OR kombinasyonu her iki tedavinin tek başına etkisine üstündür.

Otuz beş yaşından genç hastalarda potansiyel malignite gelişim riski göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabetik retinopati ve ciddi hipertansiyon, retinal mikrovasküler değişiklikleri artırabileceği için OR için kontrendikasyon kabul edilmektedir. Retinopatisi olmayan diyabet konusunda yeterli kanıt olmaması nedeni ile OR için rölatif kontrendikasyon olduğu kabul edilmektedir.

2.4.d. Diğer Medikal Tedaviler

İmmünoterapi amaçlı kullanılan ajanlarla başarılı sonuçlar alınmıştır. Bunlardan anti IGF-1 reseptör antikoru olan teprotumumab, anti-solubl IL-6 reseptör antikoru olan tocilizumab ve B hücre CD20 molekülüne karşı etkili bir monoklonal antikor olan rituksimab umut vericidir. Ancak bu ajanların yan etkileri fazladır, pahalı tedavi yöntemleridir ve rutin kullanımda önerilmemektedir. Yeni ortaya çıkan ve ciddi göz tutulumu olan olgularda daha yararlı olabileceği düşünülmektedir.

2.4.e. Cerrahi Tedavi

Orbital dekompresyon tedavisi, GO olgularında ilk tedavi olarak nadiren uygulanır. Ancak medikal tedavi başarısız olduğunda, özellikle DON varlığında düşünülmelidir. Diyabet ve/veya hipertansiyon cerrahi tedavi için kontrendikasyon kabul edilmemelidir.

Rekonstrüktif cerrahi en az altı aydır hastalığı inaktif olan kişilerde uygulanmalıdır. Cerrahi yöntem hastanın ihtiyacına göre seçilmeli ve belirli bir sıra dâhilinde uygulanmalıdır (sırası ile orbital dekompresyon, şaşılık cerrahisi ve kapak cerrahisi). Bu tedaviler ülkemizde çok sınırlı merkezde, sınırlı sayıda cerrah tarafından uygulanabilmektedir.

2.5.a. Görmeyi Tehdit Eden (Çok Ciddi) GO

Bu durum acil tedavi gerektirmektedir.

2.5.b. Görmeyi Tehdit Eden Korneal Ülserasyon

Kornea İyileşene Kadar: Sık topikal lubrikan uygulanması, nem odası yaratan gözlükler, blefarorafi, tarsorafi ve diğer geçici tedbirler uygulanmalıdır. Bu tedaviler yetersiz kalırsa sistemik steroid veya cerrahi dekompresyon düşünülebilir.

Korneal perforasyon/ciddi ülserasyon gelişmesi durumunda antibiyotik tedavi, acil yapıştırma, kalkan olarak amniyon membran uygulanması veya korneal greftleme yapılabilir.

Korneal çatlama kontrol altına alındıktan sonra kapak kapanmasını iyileştirici (korneal çatlamanın tekrarlanmasını önleyici) tedavi verilmelidir.

2.5.c. Distroid Optik Nöropati

DON olan hastalarda etkinliği kanıtlanmış tedaviler yüksek doz steroid kullanımı ve cerrahi dekompresyondur. İlk tercih edilecek tedavi yüksek doz IV KS'dir. İki hafta içerisinde iv steroidlere yetersiz yanıt ya da yanıtızlık durumunda veya steroid dozu/süresi ciddi yan etki ortaya çıkardıysa acil cerrahi dekompresyon yapılmalıdır.

3.1. GO Hastalarının Takip ve Yönlendirilmesi

Orta-ciddi ve çok ciddi GO olan olguların sıkı takibi çok önemlidir. Bu nedenle, hastaların GO konusunda tecrübesi olan endokrinolog ve oftalmologların bulunduğu merkezlere yönlendirilmesi önerilir. Graves hastalığı öyküsü olup, GO belirti ya da bulgusu olmayan hastaların oftalmolojik açıdan daha ileri değerlendirmeye ihtiyacı olmamakla birlikte, GO'su olan tüm hastaların aşağıdaki tablolara uygun olarak, gerekirse konuda tecrübeli merkezlere yönlendirilmesi önerilir (Tablo 3, 4).

Tablo 3. Aşağıdakilerden Herhangi Biri Varsa Acil Olarak Yönlendir**Semptomlar**

- Görmede açıklanamayan bozulma
- Bir ya da her iki gözde renkli görme yoğunluğu ya da kalitesinde değişiklik
- Gözde ani dışarı fırlama öyküsü (göz küresi subluksasyonu)

Bulgular

- Belirgin korneal opasite
- Göz kapakları kapatıldığında korneanın hâlen görünebilir olması
- Optik diskte ödem

Tablo 4. Aşağıdakilerden Herhangi Biri Varsa Acil Olmayacak Şekilde Yönlendir**Semptomlar**

- Gözlerde ışığa aşırı hassasiyet (rahatsızlık veren veya son 1-2 ay içerisinde artış gösteren)
- 1 haftalık topikal lubrikan tedaviye rağmen düzelmeyen aşırı kum kaçma hissi olması
- Göz içi veya arkasında ağrı (rahatsızlık veren veya son 1 ay içerisinde artış gösteren)
- Son 1-2 ay içerisinde göz ve/veya göz kapaklarının görünümünde ilerleyici değişiklik
- Gözün görünümünde hastayı endişelendiren değişiklik
- Çift görme

Bulgular

- Rahatsızlık verici göz kapağı retraksiyonu
- Göz kapağı veya konjunktivada anormal şişme ya da kızarıklık
- Göz hareketlerinde kısıtlılık veya aşikâr strabismus
- Çift görmeyi önlemek için başın eğilmesi

TEMĐ ÖNERİLERİ GRAVES ORBİTOPATİ

- Tanı doğrulanmalıdır
- Hastalık aktivite ve şiddeti belirlenmelidir
- Tedavi yöntemine hastalık aktivitesine göre karar verilmelidir
- Tedavi ihtiyacı ve acil müdahale gerekliliğine hastalığın şiddetine göre karar verilmelidir
- Hastaların sigarayı bırakmaları sağlanmalıdır
- Ötiroidi sağlanmalıdır
- Hipertiroidi tedavisi için ATİ (hipotiroidi oluşturmamak kaydı ile) veya TTx yapılmalıdır
- Acil dekompresyon gerektiren durumlar dışında, aktif hastalık öncelikle medikal tedavi ile kontrol altına alınmalıdır ve bu noktada ideal tedavi iv. yüksek doz KS tedavisidir
- Gerek medikal, gerek cerrahi gerekse diğer tedavilerin seçilmesi ve uygulanması tecrübe gerektiren konulardır ve hastaların konuda deneyimi olan endokrinoloji ve oftalmoloji merkezlerine yönlendirilmesi önerilir

REFERANSLAR

1. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM, on behalf of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9–26.
2. Marcocci C, Altea MA, Leo M. Treatment options for Graves' orbitopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:795-8.
3. Campi I, Vannucchi G, Salvi M. Therapy of Endocrine Disease: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2016;175:R117-33.
4. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993;269:479-82
5. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs. lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:477-81.
6. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:592-9.
7. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73-8.
8. Erdoğan MF, Demir Ö, Ersoy RÜ, Gül K, Aydoğan Bİ, Üç ZA, Mete T, Ertek S, Ünlütürk U, Çakır B, Aral Y, Güler S, Güllü S, Çorapçioğlu D, Dağdelen S, Erdoğan G. Comparison of early total thyroidectomy with antithyroid treatment in patients with moderate-severe Graves' orbitopathy: a randomized prospective trial. *Eur Thyroid J* 2016;5:106-11.
9. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321:1349-52.
10. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, Tanda ML, Bartalena L. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1333-7.
11. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W; European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011;364:1920-31.
12. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234-40.
13. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2001;24:152-8.
14. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:320-32.
15. Salvi M. Immunotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:409-14.
16. Bilen H, Gullulu G, Akcay G. Exophthalmometric values in a normal Turkish population living in the northeastern part of Turkey. *Thyroid* 2007;17:525.
17. Beden U, Özarslan Y, Öztürk HE, Sönmez B, Erkan D, Öge I. Exophthalmometry values of Turkish adult population and the effect of age, sex, refractive status, and Hertel base values on Hertel readings. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:165 -71.
18. Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marinò M, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Azzolini C, Boboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Currò N, Boschi A, Bernard M, von Arx G, Perros P, Kahaly GJ; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *J Endocrinol Invest* 2017;40:547-553.

GEBELİK VE TİROİD HASTALIKLARI

Tanım

Tiroid hastalıkları maternal ve fetal olumsuzluklara sebep olabileceği için bunların gebelik sırasında doğru tanı, takip ve tedavisi özel önem gerektirir. Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde öncelikli olarak TSH beraberinde sT4 kullanılır.

11.1. Gebelikte Tiroid Fizyolojisi ve Tiroid Fonksiyon Testleri Değişiklikleri

Gebelik, tiroid fonksiyonu ve morfolojisinde önemli değişikliklere yol açar. Bu nedenle gebelerde TFT sonuçları, gebe olmayan bir kadına göre önemli farklılıklar gösterir. Tiroidin fizyolojisinde ve morfolojisinde, gebelik sırasında ortaya çıkan değişiklikleri bilmeden tiroid hastalıklarının doğru tanı ve tedavisinin yapılması mümkün değildir. Mümkün olduğunca “laboratuvar spesifik” ve “trimester spesifik” referans değerlerin kullanılması teşvik edilmelidir.

Meydana gelen değişiklikler dört ana başlıkta toplanabilir:

(1) Konsepsiyon gerçekleşikten sonra, artan östrojen etkisi altında tiroid bağlayıcı globülin (TBG) seviyesi 6-8. haftadan itibaren yükselmeye başlar, 20. haftadan itibaren plato çizer ve tüm gebelik boyunca yüksek seyrederek. Tüm gebelik boyunca total T4 ve T3 düzeyleri yüksektir. Serbest tiroid hormon fraksiyonlarında (sT4 ve sT3) yeterliliği sağlamak adına tiroid bezinden T4 ve T3 salgısı artmak zorundadır.

(2) İnsan koriyonik gonadotropin (β -hCG) ve TSH arasındaki belirgin moleküler benzerlik nedeni ile β -hCG'nin tiroid bezi üzerine stimulan etkisi vardır. Serum β -hCG fertilizasyondan itibaren artmaya başlar, 10-12. gebelik haftasında tepe yapar. Bu durum hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını etki altında bırakarak, normal gebeliğin erken döneminde daha fazla tiroid hormonu salgılanmasına ve TSH değerinde baskılanmaya yol açar.

(3) Glomerular filtrasyon hızında artışa bağlı artmış renal iyot atılımı, artan tiroid hormonları sentezi ve iyodun transplental yolla fetusa taşınması nedeni ile gebelikte artmış iyot ihtiyacı söz konusudur.

(4) Plasentada T3 ve T4'ün iç halkasının deiyodinasyonu artar, böylece T3 ve T4'ün hem yapımı hem de yıkımı artar.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gebelik için “laboratuvar spesifik” ve “trimester spesifik” referans değerlerin yaygın olarak kullanılmaması nedeni ile gebelikte tiroid hastalığı tanı ve tedavisi ile uğraşan her hekimin mutlaka gebeliğe özgü tiroid değişikliklerini bilmesi gereklidir.

11.2. Gebelikte Tiroid Hastalığı Taraması

Ülkemizin iyot eksikliği bölgesi olması, tiroid disfonksiyonun önemli fetal ve maternal olumsuzluklar ile birlikte seyredebilmesi, TSH ölçümünün ülkemiz için kabul edilebilir bir maliyette olması nedeni ile gebelik planlayan tüm kadınlara ve tüm gebelere başlangıçta TSH ölçümü yapılmalıdır. Trimester spesifik referansların kullanılması önerilmektedir. Eğer bu olanak yok ise ilk trimester için 0,1-2,5 mU/mL; ikinci trimester için 0,2-3,0 mU/mL; üçüncü trimester için 0,3-3,0 mU/mL değerleri kullanılabilir. Gebelikte artan TBG ve serbest yağ asidi konsantrasyonu, azalan albumin düzeyi serum sT4 ölçümlerini zor ve yanıltıcı hâle getirebilir. Hâlen günlük kullanımda olan ölçüm yöntemleri ile hata ihtimali vardır. Mümkünse metod spesifik referans aralıkların kullanılması uygun olacaktır. Klinisyenin sT4 ölçümlerindeki bu kısıtlamalardan haberdar olması gerekir. Serum TSH ölçümleri, tiroid statusu göstermesi açısından daha değerlidir.

TEMD ÖNERİSİ

Gebelikte Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirmesinde TSH ve sT4 Kullanılır. Değerlendirmede sT4 İndeksi (sT4I) de Kullanılabilir.

1. trimester	0,1-2,5 mU/mL
2. trimester	0,2-3,0 mU/mL
3. trimester	0,3-3,0 mU/mL

11.3. Gebelik ve Hipotiroidizm

Gebelik sırasında hipotiroidizm prevalansı, aşikâr hipotiroidizm için %0,3-0,5 ve subklinik hipotiroidizm için %2-3 olarak bildirilmektedir. Tiroid otoantikör pozitifliği sıklığı doğurganlık çağındaki kadınlarda %5-15 civarındadır ve iyodu yeterli bölgede gebelikte hipotiroidizmin en sık nedeni OİTH'dir. Hipotiroidizme ait semptom ve bulgular gebelik dışı dönemden çok farklı değildir. Hastaların büyük bir kısmının semptomsuz olabileceği gözetildiğinde, obstetrik bakımı veren hekimin, gebe ilk defa başvurduğunda tiroid hastalığı için tarama yapması gereklidir.

11.3.a. Gebelikte Hipotiroidizm Tanısı

Hipotiroidizme tanı yaklaşımı gebelik dışı dönemden farklı değildir. TSH yüksekliği saptanan bir kadında, mutlaka sT4 düzeyi de bakılarak subklinik veya aşikâr hipotiroidizm varlığı doğrulanmalıdır. Gebelikte artmış TSH (>2,5 mU/mL) düzeylerine eşlik eden azalmış T4 düzeyleri aşikâr hipotiroidizm varlığını ifade eder. Serum TSH düzeyi 10 mU/mL üzerinde olan hastalar, T4 düzeylerine bakılmaksızın aşikâr hipotiroidizm olarak kabul edilmelidir. Subklinik hipotiroidizm serum TSH düzeyi 2,5-10 mU/mL aralığında olup, sT4 düzeyi normal olan hasta için kullanılan tanımdır. İzole hipotiroidizmi, normal serum TSH varlığında düşük T4 düzeylerini ifade eden tanılamadır.

11.3.b. Gebelikte Hipotiroidizm Tedavisi

Aşikâr hipotiroidizm en erken ve etkili şekilde tedavi edilmelidir. Subklinik hipotiroidizm ile ilgili riskler aşikâr hipotiroidizm kadar net bilinmemektedir. Çok sayıda retrospektif çalışmada, subklinik hipotiroidizm ile maternal ve fetal olumsuzluk riski tanımlanmıştır. Klinisyenin potansiyel riskleri gözeterek LT4 tedavisi lehinde düşünmesi önerilir. Şu ana kadar yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalarda, LT4 tedavisinin anti-TPO pozitif subklinik hipotiroidizmde obstetrik riskleri azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu grup hastalarda LT4 tedavisi önerilmelidir. Ancak, antikör negatif subklinik hipotiroidizmde obstetrik risk çalışmalarına ait veriler çelişkilidir. Riskin arttığını veya değişmediğini öne süren çalışmalar vardır. Bu nedenle, antikör negatif subklinik hipotiroidizm olgularında tedavi gerekliliği konusu hâlen tartışmalıdır.

Normal gebelik seyri sırasında, maternal ve fetal ötiroidizmi sağlamak adına tiroid bezinin hormon salınımında %30-50 oranında artış olur. Bu nedenle, hipotiroid annelerde artmış tiroid hormon ihtiyacı gözetilerek almakta olduğu LT4 dozu artırılmalıdır. Doz artışı ihtiyacı hipotiroidizmin etiyojisine göre değişmektedir. Fonksiyonel tiroid dokusu olmayan, ablasyon (cerahi veya RAI tedavisi sonrası) yapılmış olan kadınlarda, doz artış ihtiyacı ve miktarı Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidizmi olan kadınlara göre daha yüksektir. Gebelik varlığı doğrulanır doğrulanmaz, hipotiroidizmin fetus üzerine olabilecek risklerini gözeterek LT4 dozu da artırılmalıdır. Gebelik şüphesinde doz artırımı şeması hastaya anlatılmalı ve en kısa sürede hekimine başvurması önerilmelidir. Tiroid hormonlarının uzun yarılanma ömrü gözetildiğinde, gebelik varlığı durumunda hastaya haftanın iki günü, günlük dozun iki katının önerilmesi uygun bir yaklaşımdır. Bu şekilde bir yaklaşım; günlük %29'luk bir doz artımına denk düşmektedir. Bir diğer yaklaşım da günlük dozun %25-30 oranında artırılmasıdır. Gebelik planlayan veya daha

geniş bir tanımlama ile doğurganlık potansiyeli olan hipotiroid kadın hastalarda, LT4 tedavisi altında TSH değerinin <2,5 mU/mL tutulması önerilmektedir.

11.3.c. Gebelikte Hipotiroidizm Takibi

Gebelikte, ilk 24 haftalık dönemde takip sıklığının dört haftada bir olması önerilmektedir. Daha sonraki dönemde doz ihtiyacının değişmediği gözetildiğinde, doğuma kadar olan sürede sadece bir kez değerlendirme yapılması yeterlidir. Doğum gerçekleşikten sonra, tiroid hormon dozu gebelik öncesi doza azaltılmalı ve postpartum 6. haftada TSH kontrolü yapılmalıdır. Gebelikte hipotiroidizmin LT4 ile tedavisinde hedef, TSH değerinin trimester spesifik değerlere uygun şekilde normalize edilmesi önerilir.

11.4. Gebelikte İzole Hipotiroidizm

Gebelik izole hipotiroidizmi, gebelik normlarına göre 2,5 persentil altında sT4 değeri (düşük sT4) ve beraberinde TSH değerinin normal olması durumudur. Gebelikte nispeten sık karşılaşılan bir durumdur. Hâlen literatürde izole hipotiroidizminin LT4 ile tedavisinin yararlı olduğuna dair bir kanıt yoktur. Bu nedenle, mevcut veri rutin LT4 tedavisini önermemektedir. Fakat bu kadınlara öncelikle optimal iyot desteğinin yapılması konusunda bütün uzmanlar hem fikirdir. Bu, ülkemiz için 100-150 µg/gün iyot desteği verilmesi anlamına gelir.

11.5. Gebelik ve Kronik Tiroidit

Gebelik öncesi dönemde, anti-TPO pozitif ötiroid kadın hastada gebelik süresince TSH yükselmesi riski %20 olarak bildirilmiştir. Her ne kadar bu hastalarda takip sıklığının ne olması gerektiği konusunda veri olmasa da TSH yüksekliğinin gebelik sırasında olası riskleri nedeni ile bu hastaların gebeliğin özellikle ilk 24 haftası boyunca dört ilâ altı haftada bir izlenmesi mantıklı görülmektedir.

11.6. Gebelik ve Laktasyonda İyot Alımı

Gebe veya laktasyonda olan kadınlarda günlük iyot alımı 250 µg/gün olmalıdır. Türkiye’de standart iyotlu tuz tüketen bir gebede, günlük iyot alımının ortalama 100-150 µg/gün olduğu varsayıldığında, 100-150 µg/gün tuz kısıtlaması yapılan gebede 200 µg/gün iyot desteği yapılmalıdır.

11.7. Gebelik ve Hipertiroidizm

Gebelikte hipertiroidizm tanısını koymak güç olabilir. Hipertiroidizme ait sinirlilik, terleme, çarpıntı, nefes darlığı, kardiyak üfürüm gibi klinik semptom ve bulgulara normal gebeliğin seyri sırasında da sıkça saptanır. Tanı karmaşasının bir başka nedeni de TFT’nin referans değerleri-

nin gebeliğin farklı aşamalarında belirgin farklılık göstermesi ile ilişkilidir. Gebelikte hipertiroidizm %0,05-3 kadında saptanır. Gebelik sırasında hipertiroidizmin en sık nedeni Graves hastalığıdır. Tüm gebeliklerin %0,1-1 (%0,4 aşikâr, %0,6 subklinik) inde Graves hastalığı saptanır. Graves hastalığı, gebelikte ilk olarak ortaya çıkabilir veya nadiren önceden hipertiroidizmi olan hastada nüks edebilir. Toksik nodüler guatr daha az sıklıkla saptanır. Hipertiroidizmin kendisi ve/veya hastalığın tedavisi gebelik sürecini ve sonlanımını olumsuz etkileyebilir. Gebeliğin seyri sırasında ortaya çıkan tiroid fizyolojisindeki değişiklikler TFT'nin yorumlanmasını güçleştirebilir. Gebelikte ilk trimesterde fizyolojik değişiklikler, FM'de ve biyokimyasal olarak tirotoksikozu taklit edebilir ve bu durum tedavi gerektirmez.

11.7.a. Gebelikte Hipertiroidizm Tanısı

Gebelikte hipertiroidizm tanısı için gebelik haftasına uygun kilo alımının olmaması, sıcak intoleransı, aşırı terleme ve taşikardi anlamlı hipertiroidizm kliniğinin varlığını düşündürür. Biyokimyasal hipertiroidizmin en sık iki nedeni, gestasyonel hipertiroidizm (hCG kaynaklı geçici hipertiroidizm) ve Graves hastalığıdır. Gestasyonel hipertiroidizm, gebeliğin ilk trimesterinde görülen, sıklıkla asemptomatik ve sadece TSH supresyonunun olduğu bir tablodur. Erken gebelik döneminde hCG artışına bağlı ortaya çıkar ve herhangi bir olumsuz gebelik sonlanımı ile ilişkilendirilmemiştir. ATİ tedavi endikasyonu yoktur.

Tiroid sintigrafisi ve tutulum bakılması gebelik varlığında kontrendikedir. Hikâye ve FM ayırıcı tanı açısından çok önemlidir (Tablo 1). Graves hastalığı tanısı, hastalığa ait tipik klinik bulgu (oftalmopati) ve/veya TRAb pozitifliği var ise kolaylıkla konulur.

11.7.b. Gebelikte Hipertiroidizm Tedavisi

Gebelik öncesi dönemde tanı almış, tedavi ile remisyona girmiş ve ATİ tedavi almaksızın izlenen bir hastada gebelik sırasında nüks nadirdir. Fakat postpartum dönemde relaps ve postpartum tiroidit riski normalden çok daha yüksektir. Graves hastalığı, genellikle gebeliğin 2 ve 3. trimesterinde kendiliğinden remisyona girmeye meyyleder. Hatta çoğu hastada ATİ kesilebilir. Gebelik sırasında saptanan hipertiroidizmin tedavisinde ATİ kullanılabilir. ATİ plasantadan geçip, fetal tiroid bezini etkileyebilir. Metimazol ile ilgili çok iyi bilenen teratojenite riski ("Metimazol embriyopati"; aplazia kutis, koanal ve özefagus atrezi) nedeni ile PTU, özellikle ilk trimesterde tercih edilen ATİ'dir. β -bloker tedavi, semptomların kontrolü için gebelik sırasında kısa süreli ve düşük dozlu olarak kullanılabilir. Kullanımı birkaç hafta ile sınırlandırılmalıdır. Daha uzun süreli kullanım düşük ve fetal büyüme geriliğine; özellikle gebeliğin sonlarında kullanım neonatal hipoglisemi, apne ve bradikardiye yol açabilir.

Tablo 1. Gebelikte Tirotoksikoz Varlığında Graves Hastalığı ve Gestasyonel Hipertiroidizm Ayırıcı Tanısı

	Graves lehine
Anamnez ve FM	- OİTH hikâyesi - Orbitopati ve/veya dermatopati varlığı
Laboratuvar ve görüntüleme	- TRAb pozitifliği - Diğer tiroid antikorlarının pozitifliği - Tiroid US'de parankimal heterojenite - Tiroid Doppler US incelemede artmış kan akımı

PTU, 100-200 mg/gün dozunda başlanması uygundur. sT4 düzeyi normalin 1/3 üst kısmında veya normalin hafif üstünde olacak şekilde tedavi dozu ayarlanmalıdır. Serum sT4 düzeyi tüm gebelik boyunca 4-6 haftalık izlemlerle kontrol edilmelidir. Serum TSH düzeyinin uzun süreli baskılı kalabileceği bilindiği için, takip için TSH'ye güvenilmemelidir. Tiroid hormonları ile birlikte AST, ALT ve hemogram takibi önerilir.

Tiroidektomi yapılması planlanıyor ise optimal zaman ikinci trimester sonudur. En güvenilir zaman olmasına rağmen risksiz değildir, %4,5-5,5 erken doğum riski vardır. Kullanılan anestetik maddeye bağlı teratojenite ve fetal kayıp riski nedeni ile birinci trimesterde, erken doğum riski nedeni ile de üçüncü trimesterde tiroid cerrahisi uygun değildir.

Gebelik sırasında Graves hastalığı tanısı konulan hastalarda, tanı anında TRAb ölçümü yapılmalıdır ve eğer yüksek ise 22-26. haftalarda fetal ve neonatal izlem açısından karar vermek için tekrar ölçüm yapılmalıdır. Bu dönemde saptanan yüksek maternal TRAb düzeyi, intrauterin ve yenidoğanda doğumdan birkaç gün sonra başlayabilecek geçici bir hipertiroidizm açısından dikkatli olunması gereğini gösterir.

11.8. Gebelikte Tiroid Nodülü ve Tiroid Kanseri

Gebelikte meydana gelen değişiklikler nedeni ile yeterli iyot alınmadığında, daha belirgin olmak üzere tiroid bezinin ve nodüllerinin boyutu artış gösterir. Gebelik sırasında sonografik olarak endikasyon oluşturan nodülleri daha yakından takip etmek koşulu ile TİİAB doğum sonrasına ertelenebilir.

Gebelikte saptanan tiroid kanserinin yönetimi, hem hasta hem de fetus için ciddi risk oluşturmaktadır. Bu durum, anne ve hekim açısından sıkıntılı bir süreç doğurur. Tiroid kanser takip

ve tedavisi açısından, anne sağlığını riske atmayacak ve aynı zamanda obstetrik açıdan anne ve bebek sağlığını riske atmayacak şekilde bir denge oluşturulması gerekir. Gebeliğin erken döneminde TİİAB ile bir tiroid nodülünde DTK tanısı konulmuş ve hastalık sadece tiroid bezi içerisinde sınırlı ise her trimester için sonografik takip önerilir. Tiroid dışı yayılım ve/veya boyun bölgesinde saptanan metastatik LAP varlığında, gebelik sırasında erken cerrahi önerilmelidir. Tiroid bezi içerisinde sınırlı DTK varlığında, sonografik izlemde belirgin büyüme saptanır ise (%50 hacim artışı veya en az iki çapta %20'den fazla artış) tiroid cerrahisi önerilebilir. Eğer boyut sabit ise cerrahi doğum sonrasına bırakılmalıdır. Gebeliğin ikinci yarısında saptanan DTK varlığında cerrahi yine doğum sonrasına bırakılmalıdır. Eğer cerrahi doğum sonrasına bırakılacak ise tiroid hormon supresyon tedavisi düşünülebilir, TSH değerinin 0,1-0,5 mU/L tutacak şekilde LT4 tedavisi planlanabilir.

TEMĐ ÖNERİLERİ GEBELİK VE TİROİD HASTALIKLARI

- OİTH, başlangıç TSH düzeyi normal olsa bile gebelik boyunca hipotiroidizm riski açısından her trimesterde bir kez olmak üzere en az üç kez TSH ölçümü ile takip edilmelidir.
- Gebe ve laktasyonda olan kadınlarda günlük iyot alımı 250 µg/gün olmalıdır. Türkiye'de günlük iyot alımı bu rakamın altında olduğu için, gebelere 100-150 µg/gün iyotlu tuz alımı kısıtlanan gebelere 200 µg/gün iyot desteği verilmelidir.
- Aşikâr ve subklinik hipotiroidizm gebelik seyrini ve fetal gelişimi olumsuz olarak etkileyebilir. Gebelik başlangıcından önce hipotiroidizm düzeltilmeli ve replasman dozunda gebeliğe uygun artış yapılmalıdır. Gebelik öncesi ve ilk trimesterde TSH düzeyi <2,5 mU/mL, iki ve üçüncü trimesterde TSH düzeyi <3 mU/mL tutulmalıdır.
- Gebelik doğrulanır doğrulanmaz tiroid hormon replasman dozunda %25 civarında artış yapılmalıdır. Dört-altı haftalık takiplerle TSH düzeyine göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Doğum sonrasında gebelik öncesi tiroid hormon replasman dozuna düşülmelidir.
- Geçmiş veya hâlen mevcut Graves hastalığı, gebelik ve fetus için bir risk oluşturur. Hipertiroidizm varlığında, MMI tedavisine bağlı teratojenite riski nedeni ile gebeliğin ilk trimesterinde PTU tedavisi tercih edilmelidir.
- Geçirilmiş veya hâlen mevcut Graves hastalığı, gebelik ve fetus için bir risk oluşturur. ATİ fetusta hipotiroidizme sebep olabilir. ATİ dozunda, maternal sT4 düzeyini normalin üst sınırına yakın tutacak şekilde düzenlemek fetal hipotiroidizm riskini en aza indirir. TRAb transplasental geçişine bağlı olarak geçici fetal hipertiroidizm gelişebilir.
- OİTH olan gebeler, doğum sonrasında postpartum tiroidit açısından yakından takip edilmelidir.

REFERANSLAR

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman W, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters R, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-89.
2. Dosiou C, Medici M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R21-R38.
3. De Leo S, Pearce EN, Braverman LE. Iodine Supplementation in Women During Preconception, Pregnancy, and Lactation: Current Clinical Practice by U.S. Obstetricians and Midwives. *Thyroid* 2017;27:434-439.
4. Laurberg P, Andersen SL. ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2016;175:R219-30.
5. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016;22:775-790.
6. Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of levothyroxine in miscarriage and preterm delivery rates in first trimester thyroid antibody-positive women with TSH less than 2.5 mIU/L. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3685-3690.
7. Maraka S, Ospina NM, O'Keefe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016;26:580-90.
8. Noten AM, Loomans EM, Vrijkotte TG, van de Ven PM, van Trotsenburg AS, Rotteveel J, van Eijsden M, Finken MJ. Maternal hypothyroxinaemia in early pregnancy and school performance in 5-year-old offspring. *Eur J Endocrinol* 2015;173:563-71.
9. Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F. Maternal thyroid disease and preterm birth: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4325-31.
10. Pearce EN. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:700-6.
11. Labadzhyan A, Brent GA, Hershman JM, Leung AM. Thyrotoxicosis of pregnancy. *J Clin Transl Endocrinol* 2014;1:140-144.
12. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W: Guidelines of American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081.
13. Glinoe D, Abalovich M. Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. *BMJ* 2007;335:300.
14. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:394-405.
15. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000;10:871-87.
16. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1-47.
17. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:173-93.

18. Anaforoğlu İ, Algün E, İnceçayır Ö, Topbaş M, Erdoğan MF. Iodine status among pregnant women after mandatory salt iodisation. *Br J Nutr* 2016;115:405-10.
19. Oral E, Aydoğan Mathyk B, Aydoğan Bl, Acıgoz AS, Erenel H, Celik Acıoglu H, Anık İlhan G, Dane B, Ozel A, Tandoğan B, Cakar E, İsci H, Kayan B, Aslan H, Ekiz A, Sancak S, Celik A, Yoldemir T, Uzun O, Erdoğan MF. Iodine status of pregnant women in a metropolitan city which proved to be an iodine-sufficient area. Is mandatory salt iodisation enough for pregnant women? *Gynecol Endocrinol* 2016;32:188-92.
20. Kut A, Gursoy A, Senbayram S, Bayraktar N, Budakođlu İl, Akgün HS. Iodine intake is still inadequate among pregnant women eight years after mandatory iodination of salt in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2010;33:461-4.

12.1. Tanım

Tiroiditler, tiroid bezinin inflamasyonu ile seyreden ve follikül hücrelerinin hasarına neden olan bir grup hastalıktır. Hasar çoğu immün aracılıklı olduğu düşünülen farklı etiyojilerle meydana gelse de follikül yıkımı karakteristik özellikleridir.

Tiroiditlerin sınıflaması etiyojisi, patoloji veya klinik özelliklerine göre yapılabilir. Klinik özelliklerine göre tiroiditlerin sınıflaması aşağıda verilmiştir.

12.2. Sınıflama

- a) Akut tiroidit,
- b) Subakut granümatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi),
- c) Sessiz (ağrısız, postpartum),
- d) Kronik (Hashimoto),
- e) Riedel tiroiditi (Ig G₄ aracılıklı),
- f) Diğer tiroiditler.

12.3. Akut Tiroidit

Viral etiyojisi dışında kalan enfeksiyöz ajanlarla oluşan tiroid inflamasyonudur. Akut veya kronik, süpuratif, nonsüpuratif veya septik tiroidit olarak da adlandırılabilir. Yoğun iyot içeriği, kanlanması, lenfatik drenajın iyi olması ve kapsül bulunması nedeni ile tiroid bezi enfeksiyonlarına dirençlidir. Ancak; immün yetersizlik, komşu dokularda abse ve fistül, tümör metastazı gibi nedenlerle akut süpuratif tiroidit meydana gelir. Tiroid biyopsisi sonrası görülen nadir vakalar bildirilmiştir. Çoğunlukla sebep gram pozitif mikroorganizmalardır.

Tiroid bölgesinde ağrı, hassasiyet ve ısı artışı olur. Hastada yüksek ateş ve bölgesel lenfadenopati vardır. Tiroid fonksiyonları genellikle etkilenmemiştir. Bazen destrüksiyona bağlı tirotoksikoz oluşabilir. Sedimentasyon yüksektir, US'de abse görülür ve aspire edilmesi hem tanı koydurucu hem de tedavi edicidir. Aspirasyonda genellikle nekrotik materyal, pü, gelir ve materyale cerrahi drenaj gerekebilir.

Mikrobiyolojik incelemeye göre antibiyoterapi seçilir. Ancak en önemli nedenler stafilokok abseleridir. Kültürler beklenmeden geniş spektrumlu ve özellikle stafilokokları kapsayan bir antibiyotik seçimi gerekir, cerrahi drenaj tedaviye yardımcı olabilir. Fistül ve/veya anatomik problemler varlığında cerrahi gerekir. Bezde tahribat yaygınsa kalıcı hipotiroidi gelişebilir.

12.4. Subakut Granülomatöz Tiroidit (SAT) (De Quervain Tiroiditi)

12.4.a. Tanım ve İnsidans

Ağrılı tiroid bezi hastalıklarının en sık nedenidir. Subakut nonsüpuratif tiroidit, granülomatöz, dev hücreli, De Quervain tiroiditi veya migratuar tiroidit gibi isimler de kullanılmaktadır. Hastalık, ilk kez 1904 yılında Fritz De Quervain tarafından tiroidde dev hücrelerin ve granülomların görülmesi sonucunda tanımlanmıştır.

Genellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan ve kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastaların çoğunda HLA-B35 pozitifdir ve hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir. Viral sebeplerin dışında IL-2, TNF- α ve IF- α gibi sitokinler hastalığı tetikleyebilir. Viral enfeksiyonların tiroid yüzey antijenlerini değiştirmesi ve buna karşı daha sonra gelişen bir reaktif inflamasyon olarak düşünülmekte, ancak tam etiyopatogenezi bilinmemektedir. Genç erişkin ve orta yaşlarda (4-5. dekadlar) hastalık sıklığı artar, ilerleyen yaşlarda ise azalır. İnsidansı 4.9/100.000 civarındadır. Kadınlarda erkeklere göre 3,5-4 kat yüksektir.

12.4.b. Patofizyoloji

SAT viral enfeksiyonlar ve/veya postviral inflamatuvar yanıt sonucunda gelişmektedir. Hikâyede, genellikle tiroidit bulgularının ortaya çıkmasından 2-8 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolları enfeksiyonu mevcuttur. SAT gelişiminde tiroid otoimmünesinin primer rolü olmadığı bilinmektedir, ancak birçok etnik grupta HLA-B35 ile SAT riskinin kuvvetle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki, viral antijenin makrofajlarda HLA-B35 molekülüne bağlanarak sitotoksik T-hücreleri aktive etmesi ve tiroid folliküler hücrelerinde hasara neden olması hipotezi ile açıklanmaktadır. OİTH'den farklı olarak immünolojik, inflamatuvar reaksiyon kendi kendini sınırlamakta ve genellikle kalıcı olmamaktadır.

Patofizyolojide folliküler epitelin apoptozu ve follikül bütünlüğünün bozulması esastır. Olayların gelişimi aşağıdaki sırayla izlenir:

1. Tg, T4 ve iyodize tiroglobulin fragmanları follikül destrüksiyonu sonucunda dolaşıma salınır. Tg'nin yanında serum sT4 düzeyinde de artış olur ve bu durum kliniğe başlangıçta tirotoksikoz olarak yansır.

2. Takiben TSH düzeyi baskılanır ve tiroid bezinden hormon sentezi durur. Sonuçta bu aşamada tüm destrüktif tiroiditlerde olduğu gibi, tiroid bezinde radyoaktif iyot tutulum (RAIU) azalmaktadır. Hastalığın sonraki evresinde depo hormonların tükenmesi ile serum T4 konsantrasyonları düşer ve dolayısıyla T3 düşebilir, TSH düzeyi artar.

3. Destruksiyonun durması ve artan TSH ile RAIU bir süre için normalin üzerinde veya normal olabilir ve bu dönemde boşalan hormon depoları yerine konular. Sonuç olarak, serum T4 ve T3 düzeyi ve TSH konsantrasyonu normal sınırlara geriler ve genellikle ötiroidizmle hastalık sonuçlanır.

Bu süreçlerin süresi değişken ve tedaviye başlamakla etkilenebilse de genellikle ortalama bütün fazlar 1 ay civarında ve hastalığın toplam süresi 2-3 ay civarında olarak düşünülebilir.

12.4.c. Klinik ve Tanı

SAT, sıklıkla üst solunum yolları enfeksiyonlarını takiben gelişmektedir. Kabakulak, kızamık, coxsackie, influenza, Ebstein-Barr virüs, HIV ve adenovirüsler etiyolojiden sorumlu olduğu gösterilmiş mikroorganizmalardır. 2009 yılında pandemik olan H1N1 virüsünün de subakut tiroidite neden olabildiği bildirilmiştir. Etkenler virüs, doku kültürleri veya serum antikor titresi tayini ile belirlenebilmektedir.

Tiroid bezi bölgesinde kulağa vuran, yutkunmakla artan ağrı, palpasyonla ciddi ağrı ve hassasiyet söz konusudur; bazen ağrının sağdan sola, soldan sağa yer değiştirdiği öyküsü alınabilir. Ağrının yanı sıra yorgunluk, artralji, myalji, subfebril ateş gibi grip benzeri semptomlar ve hafif-orta tirotoksikoz bulguları vardır. Hastalık genellikle yavaş seyirli olup, bir iki haftada ortaya çıkar ve beş altı hafta, bazen daha uzun sürer. Tiroid bezi büyük, ağrılı, hassas ve serttir.

Lokal bulgular disfaji, ani başlangıçlı ve giderek artan tiroid bölgesinde ağrıdır. Hastalık genellikle her iki tiroid lobunu tutar. Bir taraftan başlar ve günler içinde diğer tarafa yayılır. Ağrı üst boyun, çene ve kulaklara yansıyabilir. Hastalar çoğunlukla KBB uzmanına giderler. Ağrı o kadar şiddetli olabilir ki hasta boynuna dokundurmaz. Hipertiroidi semptomları genellikle hafiftir, çok az hastada şiddetli olabilir. Taşikardi, tremor, sıcak intoleransı, terleme, sinirlilik, barsak hareketlerinde artış vardır. Hastalığın ilerleyen döneminde olguların %50'sinde hipotiroidi bulguları vardır. Genellikle hafif seyredir. Hâlsizlik, kuru cilt, letarji, göz çevresinde ödem, soğuk intoleransı ve konstipasyon vardır.

Hastalığın klinik seyri tirotoksikoz-ötiroidi-hipotiroidi-ötiroidi şeklindedir. Tiroid folliküllerinin hasarı ile dolaşıma karışan tiroid hormonları geçici tirotoksikoz oluşturur. Bu faz 3-6 hafta sürer ve ağrılıdır. Dolaşımdaki tiroid hormonları dolaşımdan temizlendikten sonra toksikoz semptomları düzelir. Asemptomatik faz 1-3 hafta sürer. Dörtte bir vakada geçici hipotiroidi meydana gelirken, %10 olguda kalıcı hipotiroidi gelişebilir. Genç hastalarda Henoch-Schönlein purpurası atağı sonrası başlayabilir. Bazı vaka takdimlerinde bildirilen bulgular; tiroid fırtınası, kaynağı bulunamayan ateş, ağrısız subakut granümatöz tiroidit, dev hücreli arteriti taklit eden tiroidit şeklindedir.

Sedim ve CRP anlamlı olarak yüksek ve bazen >100 mm/saat'tir, serum sT4 ve sT3 düzeyleri yüksek, RAIU düşük seviyededir. Tg yüksektir, ancak genellikle tanı için ölçümü gerekmez, birlikte hormonların yüksekliği ayırıcı tanıda gerekirse kullanılabilir. Tiroid otoantikorları genellikle negatiftir, ancak hafif titrelerde pozitif ve kronik tiroidit üzerine gelişen vakalarda anlamlı olarak pozitif bulunabilir. Lökositoz, anemi ve hiperglobulinemi olabilir. T3/T4 oranı Graves hastalığının aksine genellikle <20'dir.

SAT'ın tirotoksik evresinde, bezin inflamasyonu ve destrüksiyonuna bağlı olarak RAIU azalmıştır. Tipik olarak %1-3'ten düşüktür ve tutulum heterojendir. Tanı için genellikle sintigrafiye gerek kalmaz, ancak çekilirse bazal aktiviteden biraz yüksek, zor fark edilen alacalı bir tutulum izlenir.

Klinik ve laboratuvar bulguların tipik olması nedeni ile tanı için sintigrafi, RAIU ölçümleri şart değildir. Diğer taraftan SAT'ın ultrasonografik bulguları iyi tanımlanmıştır. Bezin inflamasyondan etkilenen ve ağrılı bölgelerinde lokalize veya jeneralize hipoekojen, heterojen alanlar mevcuttur. Renkli Doppler ile parankimal kan akımı değerlendirildiğinde; bez vaskülaritesi artmamıştır (Graves hastalığından farklı olarak) ve etkilenmiş parankimde hemen hemen hiç kan akımı izlenmez. İnflamasyon bölgelerinde nodüler görünüm izlenebilir. Elastografi ile yapılan çalışmada, SAT alanı normal tiroid glandından daha sert bulunur. Kistik ve solid lezyonların US ile takibi gerekir. İyileşme sürecinde bez tekrar izoekoik hâle gelmekte ve vaskülarite hafifçe artmaktadır, ancak bunu Doppler ile saptamak oldukça güçtür. Bazen lokalize tiroiditlerin de olabileceğini ve bunların hafif sedim yüksekliği ve lokalize sonografik bulgular ile PTK'ları taklit edebileceğini unutmamak gerekir.

12.4.d. Ayırıcı Tanı

Tiroid bezinin ağrılı büyümesi, sT4 ve sedimentasyon artışı ve tipik sonografik bulgular tanıyı koydurur. Laboratuvar bulguları tanı ve takip aşamasında destekleyicidir. Tanısı genellikle

çok da kolay bir hastalık olan SAT'ın tanısı ne yazık ki ülkemizde hâlen çok geç konmaktadır. Tanı ve tedavi kargaşaları yaşanmaktadır. Sonuçta, genellikle bir veya iki kutu gereksiz antibiyotik kullanarak ve şikâyetleri uzamış iken, umutsuzluk içinde ve panik hâlinde endokrinologlara ulaşmaktadır.

SAT tiroid bezinin ağırlı diğer hastalıkları ile karışabilir;

Hashimoto tiroiditinde nadiren lokal tiroid hassasiyetinin eşlik ettiği otoimmün tiroidit ve hashitoksikoz tablosu gelişebilir. Ağırlı ataklar tek taraflı olabilir ve tiroid bezi tamamen destrükte olana kadar tekrarlayabilir. RAIU subakut tiroidit ile benzer şekilde düşüktür. Ancak, Hashimoto hastalığına bağlı ağırlı tiroidit ataklarında ağrı hafif, belli belirsizdir ve buna ateş, sistemik inflamasyon bulguları eklenmez, sedimentasyon hızı normaldir. Tiroid otoantikör titreri belirgin yüksektir.

Akut piyojenik fungal ve bakteriyel tiroiditler, vücutta septik bir odak varlığında ayırıcı tanıda özellikle immünsüprese hastada göz önünde bulundurulmalıdır. Tiroid bezine komşu dokularda ciddi inflamatuvar reaksiyon mevcuttur. Tam kan sayımında lökositöz ve ateş yanıtı subakut tiroidit ile karşılaştırıldığında daha ciddidir. Genel durumu bozan, 38-40°C, bacaklı bir ateş yüksekliği gelişebilir. Tiroid fonksiyonları ve RAIU genellikle korunmuştur. Ultrasonografide kistik alanlarla abse formasyonu görülebilir.

Tiroid nodüllerinin akut hemorajik dejenerasyonu (nodül içine kanama), ağrı nedeni ile SAT ile karıştırılabilir, ancak gerek laboratuvar bulguları gerekse US bulgular ayırıcı tanıda yardımcıdır. Başlangıçta kanama kistik alan olarak görünse de günler içinde solid görünüm alabilir ve yanıtıcı olabilir. Kanamalarda ağrı günler içinde azalır iken, SAT'ta artacak ve sistemik semptom ve bulgular eşlik edecektir.

Tiroid kanserinin veya meme, akciğer, rektum gibi ekstratiroidal organ kanserlerinin diffüz tiroid infiltrasyonu, 'psödotiroidit' olarak adlandırılan nadir bir tabloya yol açabilmektedir. Klinik ve laboratuvar bulgular SAT'tan farksızdır. Bu nedenle, her hastada sistemik muayene dikkatle yapılmalı ve rutin olarak önerilmese de şüpheli olgularda TiiAB uygulanmalıdır. Bu şekilde metastatik prezantasyon son derece nadirdir.

Anaplastik (indiferansiye) tiroid karsinomu, tiroid bezinde ani büyüme ve ağrıya neden olabilir. Bu durumda TFT ve inflamatuvar belirteçlerde değişiklik beklenmez veya hafiftir. Sitopatolojide malign, iğsi veya belirgin pleomorfizm gösteren epitelioid hücreler, atipik mitoz, nükleer atipi mevcuttur.

12.4.e. Tedavi

SAT tedavi önerileri daha çok gözlemsel verilere ve klinik deneyime dayanmaktadır. Hafif veya iyileşmekte olduğu düşünülen vakalar, NSAİ'ler ve istirahat ile kontrol edilebilse de çoğu vaka kortikosteroidlere (KS) karşı majör kontrendikasyonu yok ise yeterli bir doz ve süre ile KS tedavisi almalıdır. Tedaviye yanıt dramatiktir ve düşük doz KS'nin kısa süreli kullanımının yan etkileri çoğu hasta için ihmal edilebilecek kadar azdır (1-2 ay). Öte yandan, bazı hastalarda semptomlar tedavi gerektirmeyecek kadar hafif olabilir.

Yaklaşımlardan biri; bölünmüş dozlarda NSAİ (örneğin; ibuprofen 1.200-3.200 mg/gün) ile tedaviye başlanması ve birkaç gün içerisinde klinik yanıt görülmezse oral prednizolon/metilprednizolon (0,5 mg/kg/gün) tedavisine geçilmesidir. KS tedavisine yanıt dramatiktir ve bir gün içerisinde ağrı ve semptomların çoğunun gerilemesi beklenir, aksi takdirde tanının doğruluğu sorgulanmalıdır.

KS tedavisi başlandıktan sonra hedef, ağrı kontrolünü sağlayan en düşük idame dozunun saptanması ve ilacın 1-2 ay içerisinde göreceli olarak azaltılarak kesilmesidir. Protokol aşağıdaki gibidir:

1. İlk bir hafta 10 gün boyunca tam doz (32-40 mg) prednizolon verildikten sonra, hastanın sedimentasyon ve CRP düzeylerinin düzeldiği görülmeli ve doz 3 günde bir 4 mg azaltılmaya geçilmelidir.

2. Klinisyen daha hızlı azaltmayı istese de hızlı düşüşler hastalığın nüksü ile birlikte olabilir.

3. KS 4 mg güne düşüldüğünde, bu dozdan on gün kullanarak hastanın KS'leri kesmesi ve 10-30 gün geçtikten sonra TFT, sedimentasyon ve CRP ile tekrar görülmesi önerilir. Bu dönemde hastaya tiroid US'de uygulanarak gerçek nodül varlığı araştırılır ve varsa KS (kesildikten sonra) TİİAB uygulanır.

4. Doz düşülürken ağrı şiddetinin artması durumunda doz bir önceki değerine yükseltilmeli ve bu dozda en az iki hafta devam edilerek tekrar azaltılması denenmelidir.

5. Hastaların %20'ye yakını KS kesildikten sonra tiroid ağrısında tekrarlama olduğunu ifade edebilir. Bu durumda hasta tekrar FM, sedimentasyon, CRP ve US ile değerlendirilir ve gerçekten nüks söz konusu ise KS'ye tekrar başlanabilir. Hastaların bazılarında, özellikle sık nüksler yaşanmışsa anksiyete gelişebilir ve bunu boyunda ağrı, yumruk vs. gibi tanımlayarak klinisyeni yanıltabilirler.

6. Nüks yaşanan vakalarda KS'ye tekrar belki daha düşük dozlardan başlamayı, benzer protokölü tekrarlamayı ve düşük dozlara inildiğinde (4 mg/gün) tedavinin 20 ila 30 güne kadar uzatılmasını önermekteyiz.

7. Yeterli tedaviye rağmen sık tekrarlayan hastalar için TTx nadiren gerekebilir.

8. İstirahat tedavinin önemli bir parçasıdır ve hasta istirahat etmelidir.

TEMĐ ÖNERİLERİ - SUBAKUT TİROİDİT

- Karakteristik bulgusu; boyun hareketleri, çiğneme ve yutkunma sırasında artış gösteren, ani başlangıçlı, bazen gezici ve ilerleyici ağrıdır. Ağrı genellikle kulak, çene ve hatta oksipital kemiğe yayılım gösterir. Ateş yüksekliği ağrıya eşlik edebilir.
- Hastadan hastaya semptomlardaki ciddiyet fark etse de genellikle vakalar ciddi olarak hastadır ve işlerini yapmakta güçlük çekerler. İstirahatleri gerekir.
- Akla geldiğinde tanısı genellikle çok kolay olan SAT'ın teşhisi ne yazık ki ülkemizde hâlen çok geç konmakta, tanı ve tedavi kargaşaları yaşanmaktadır. Sonuçta, genellikle bir veya iki kutu gereksiz antibiyotik kullanarak ve şikâyetleri uzamış iken umutsuzluk ve panik hâlinde endokrinologlara ulaşmaktadırlar.
- Tipik olarak RAIU, %1-3'ten düşüktür ve tutulum heterojendir. Çekilen sintigrafilerde bazal aktiviteden biraz yüksek, zor fark edilen alacalı bir tutulum izlenir. Ancak, klinik ve laboratuvar bulguların tipik olması nedeni ile tanı için sintigrafi ve/veya RAIU ölçümleri genellikle gerekmez ve önerilmez.
- SAT'ın ultrasonografik bulguları iyi tanımlanmıştır. Bezin inflamasyondan etkilenen ve ağrılı bölgelerinde lokalize veya generalize hipoekojenite ve heterogenite mevcuttur. İntlamasyon bölgelerinde nodüler görünüm izlenebilir. Gerçek nodülleri tanıyabilmek için hastalığın tamamen iyileşmesini beklemek gerekir.
- US eşliğinde TİİAB biyopsisi genellikle gerekmez ve ağrılı dönemde önerilmez. Ancak abse, hemoraji, anaplastik tiroid kanseri veya lenfoma ayırıcı tanısı için ince veya kalın iğne olarak nadiren gerekebilir.
- Hafif veya iyileşmekte olduğu düşünülen vakalar, NSAİ'ler ve istirahat ile kontrol edilebilse de çoğu vaka KS'lere karşı majör kontrendikasyonu yok ise yeterli bir doz ve süre ile KS tedavisi almalıdır. SAT tanısı alan ve KS'lere karşı majör kontrendikasyonu olmayan her hastaya yeterli doz ve süre ile KS tedavisi önerilir.
- Bazen kortizona karşı hekimlerdeki aşırı hassasiyetten bazen de dozlama veya süre konusundaki sıkıntılardan hastalar yetersiz tedavi alabilmektedir.
- Tedaviye yanıt dramatiktir (saatler içinde) ve düşük doz KS'nin kısa süreli kullanımının yan etkileri hasta için ihmal edilebilecek kadar nadirdir (1-2 ay).
- Bazı hastalarda semptomlar tedavi gerektirmeyecek kadar hafif olabilir. Bunların bir kısmı zaman içinde ciddileşecektir, bir kısmı da takibinizde düzelecektir. Böyle hastalarda NSAİ tedavi de yeterli olabilir veya takipte gerekirse KS kullanılabilir.
- Tekrarlayan vakalarda benzer kürler tekrarlanır ancak, düşük doz KS tedavisinin süresi uzatılabilir.
- Yeterli tedaviye rağmen sık tekrarlayan hastalar için TTx nadiren gerekebilir.
- İstirahat tedavinin önemli bir parçasıdır, hasta mutlak istirahat etmelidir.

KS tedavinin erken ve geç dönem tiroid disfonksiyonu üzerine koruyucu etkisi yoktur. Yakın dönemde Japonya'dan bildirilen bir çalışmada, düşük doz prednizolon ile toplam 6 haftalık tedavi protokolünün (prednizolon 15 mg/gün iki hafta, 10 mg/gün-iki hafta ve 5 mg/gün-iki hafta), 40 mg ve daha yüksek steroid içeren protokoller ile benzer etkinlikte olduğu öne sürülmüştür. Tirotoksikoz tedavisi semptomların hafif ve kısa süreli olması nedeni ile her hastada gerekli olmayabilir. Ancak çarpıntı, anksiyete ve tremor varlığında ve özellikle kardiyak komorbidite veya riski varlığında; tirotoksikozun devam ettiği süre boyunca β -blokörler (propranolol 40-120 mg/gün, atenolol 25-50 mg/gün) kullanılmalıdır. SAT'ta tiroid hormonlarının aşırı yapımı, hipertiroidizm söz konusu olmadığından, ATİ'lerin veya RAI'nın tedavide yeri yoktur. Tirotoksikoz gibi hipotiroidi de genellikle kısa süreli ve hafiftir. Ciddi semptomatik ve TSH değeri 10 mU/L'nin üzerinde olan hastalara 50-100 μ g dozda, 6-8 hafta süreyle (TSH normal aralıkta tutulacak şekilde) LT4 tedavisi verilebilir. LT4 kısa süreli kullanılmamalı; kesilmesini takiben dört haftada TFT, kalıcı hipotiroidi ihtimaline karşın kontrol edilmelidir.

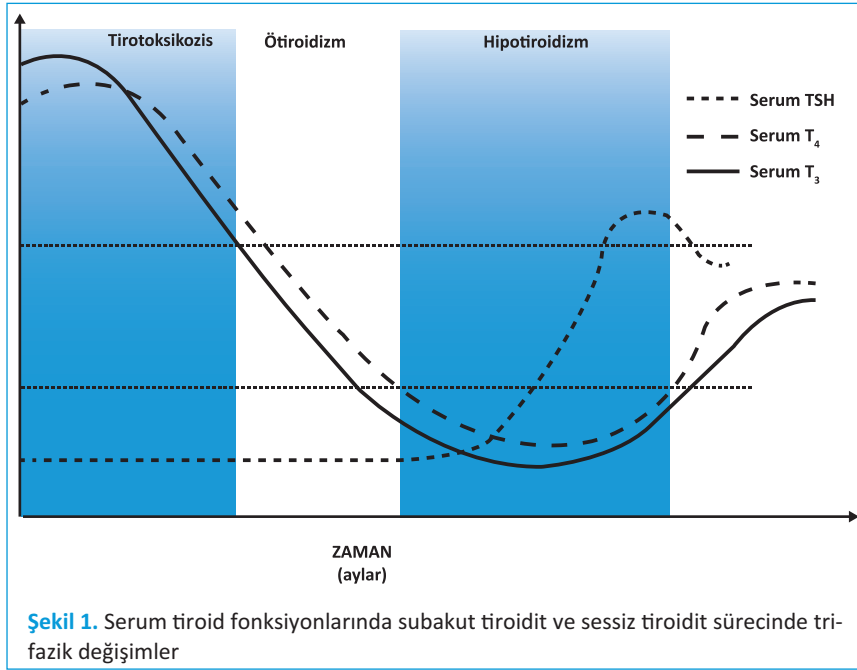
12.5. Sessiz (Ağrısız) veya Postpartum Tiroidit (PPT)

12.5.a. Tanım

Sessiz veya PPT, TFT'de geçici bozulmalar yapabilecek tiroid hastalıklarıdır. Kendi kendini sınırlayabilen, T- hücre kökenli otoimmün destrüktif tiroid hasarının olduğu, kronik otoimmün tiroiditin ayrı bir şekli olarak düşünülmektedir, ancak hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genellikle, TFT'de 3 fazlı bir gidiş görülür (Şekil 1). Birinci fazda, tiroiddeki folliküler hasara bağlı olarak depolanan tiroid hormonları dolaşıma sızar ve tirotoksik bir dönem görülür. Birinci fazı takip eden dönemde, depo tiroid hormonların tükenmesi ve hasarlı tiroisitlerin yeterli miktarda tiroid hormonu sentezleyememesi nedeni ile kısa süreli ötiroidizm sonrası hipotiroid faz ortaya çıkar. Sıklıkla da tiroid folliküler yapının düzelmesi ve tiroisit fonksiyonlarının yeniden kazanımı ile ötiroidizm tekrar sağlanır. Bu üç fazlı gidişat aylar içerisinde tamamlanır (3-6 ay).

12.5.b. Klinik

Hafif-orta derecede bir tirotoksikoz olduğu için hafif çarpıntı, terleme, huzursuzluk gibi şikâyetlerle sıklıkla da hiç fark edilmeden bu klinik atlatılır. Bazen, başka bir nedenle veya hafif semptomatoloji nedeni istenen TFT ile bu durum saptanır. Tiroid fonksiyonel anormalliğin tespit edilen fazına göre birçok hastada lüzumsuz tedavi uygulanabilmektedir. Tirotoksik fazda yakalanırsa anti-tiroid tedavi veya hipotiroid fazda gerekmedikçe tiroid hormon tedavisi verilmesinden kaçınılmalıdır. Kendi kendisini sınırlayan bir hastalık olduğu için tedavi edilmeksi-



zin izlenmelidir. Nadiren, tirotoksik aşamada β -bloker tedaviye veya ciddi hipotiroid semptomatoloji varlığında geçici tiroid hormon replasmanına ihtiyaç gösterir. Ancak, hastaya mutlaka daha sonra tiroid hormonu kesilerek deneneceğini, o an için verilen tedavinin ömür boyu gerekmebileceği anlatılmalıdır.

PPT, klinik ve patolojik olarak sessiz tiroidite benzer, ancak doğum ve abortus yapmış kadınlarda bir yıl içinde meydana gelir. Gebelerin %8-10'unda görülür. Tip 1 diabetes mellitus, PPT öyküsü ve gebelikte anti-TPO pozitifliği PPT riskini artıran faktörlerdir. HLA haplotipleri ile ilişkisi olması katılımsal geçişi düşündürür. Gebelik sırasında anti-TPO seviyesi azalır iken gebelik sonrası artmaktadır. Tiroid bezinde inflamatuvar değişiklikler sonucu folliküler hasar ve hormonların kana karışması ile geçici ve hafif, orta derecede bir tirotoksikoz oluşturur. Hamilelik öncesi ve hamilelik süresince TFT anormalliyi olmayan bir kadında, hamilelik sonrası ilk bir yıl içerisinde TFT değişiklikleri PPT'yi düşündürmelidir.

Ağrısız tiroidit ile benzer kliniğe sahiptir. En önemli fark doğum sonrası meydana gelmesidir. Yaklaşık %25'inde doğumdan dört ay sonra hipertiroidi, iki ila altı ay süren hipotiroidi ve iyileşme sırasıyla seyreder. %30'unda sadece hipertiroidi ve %45'inde hipotiroidi vardır. Hipertiroidi veya hipotiroidi semptomları genellikle hafiftir. Bu semptomlar emzirme veya yeni

bebek stresi ile karışabilir. Tiroid bezi diffüz genişlemiştir. Laboratuvar bulguları sessiz tiroidit ile aynıdır. Patolojisinde lenfositik tiroidit izlenir. Bu dönemde tiroid sintigrafisi yapmak zordur, ancak yapılırsa RAIU düşük bulunur. Sintigrafi yapılan emziren kadınlarda birkaç gün emzirmeye ara verilmelidir. Postpartum hipotiroidi, postpartum depresyonu tetikleyebilir.

Postpartum hipotiroidi gebelik sonrası anti-TPO yüksekliği ile tanınabilir. Hipotiroidi haf-talar, aylar içinde tiroid replasmanına gerek kalmayacak şekilde düzelir. Postpartum hipertiroiroidi ile Graves hastalığı ayırımı yapılmalıdır. Graves hastalığında artmış tutulum ve serum TRAb pozitif bulunur. Graves hastalığı kalıcı olup PPT genellikle geçicidir.

PPT için riskli olan kadınlar doğumdan sonra üç ve altıncı aylarda TSH ile kontrol edilmelidir.

12.5.c. Ayırıcı Tanı

Postpartum tirotoksikozu olan bir hastada öncelikli olan, PPT ile Graves hastalığı ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Spesifik olarak postpartum tirotoksikoz prevalansı %4,1 ve postpartum Graves hipertiroidizmi prevalansı %0,2 civarındadır. Tiroid sintigrafi ve tutulum incelemeleri laktasyon döneminde kontrendikedir. Graves hastalığında guatr daha belirgindir ve orbitopati varlığı Graves hastalığını gösterir. TRAb düşük titrede de olsa PPT'de de yüksek olabilir, fakat yüksek titrede TRAb pozitifliği Graves hastalığı lehindedir. Total T4/T3 oranı Graves hastalığında >20'dir. US heterojenite varlığı ve artmış kan akımı Graves hipertiroidizmi lehinedir.

12.5.d. Tedavi

TFT hafif bozuk ve asemptomatik hastalar dört ila sekiz haftada bir takip edilmelidir. Semp-tomatik hipotiroidi veya TSH 10 mU/L'nin üzerinde hastalara geçici olarak LT4 verilebilir.

PPT'ye bağlı tirotoksikoz varlığında, destrüktif bir tiroidit durumu olduğu için anti-tiroid tedaviler etkisizdir. Çoğu kere semptomlar tedavi gerektirmeyecek kadar hafiftir. Hasta semptomatik ise düşük doz β -bloker tedavi rahatlıkla kullanılabilir. β -bloker olarak propranolol (10-20 mg 3-4x1) veya metoprolol (25-50 mg/gün) seçilebilir. Her ikisi de anne sütüne çok az geçer ve bebekte monitörizasyon gerekli değildir. Tedavinin birkaç ay süreyle verilmesi yeterlidir. Tirotoksik fazın sonlanması sonrasında, TSH her iki ayda bir izlenerek hipotiroidizm gelişim durumu değerlendirilebilir.

Hipotiroidizm varlığında, hasta semptomatik veya TSH >10 mU/L ise geçici tiroid hormon tedavisi düşünülebilir. Belirgin semptomatik olmayan hastalarda TSH 4-8 haftalık aralıklarla izlenebilir. Yeni bir gebelik planı olan hastalarda tiroid hormon tedavisi başlanmalıdır. Bir son-

raki gebelikte hipotiroidi sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Tiroid hormon tedavisi başlanan bir hastada, 6 ay içinde ilacı sonlandırma düşünülmelidir. Laktasyon devam eden, gebe ve gebelik planı olanlarda tedavi kesilmemelidir. İlaç sonlandırımı açısından hasta değerlendirilirken, %10-20 hastada kalıcı hipotiroidizm gelişebileceği unutulmamalıdır. Kalıcı hipotiroidizm riskini artıran durumlar; multiparite, US'de orta-ileri hipoekojen, heterojen parankim yapısı, başlangıç hipotiroidizmin ciddiyeti, yüksek doz tiroid hormon ihtiyacı (>50-75 µg/gün), anti-TPO antikör titresinin yüksekliği ve ileri maternal yaştır. Uzun dönemde PPT'ye bağlı kalıcı hipotiroidizm riski devam ettiği için bu hastalarda yıllık TSH izlemi yapılmalıdır.

12.6. Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)

12.6.a. Tanım

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık görülen OİTH'dir. Görülme sıklığı 1.000'de 0,3-1,5 olup, kadınlarda çok daha sık (5-20 kat) görülmektedir. Yavaş gelişen hipotiroidi, tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle büyümesi ve/veya otoimmüniteye bağlı atrofisiyle meydana gelir. Her yıl hastaların %4-5'inde hipotiroidi gelişir. En sık 30-50 yaş arası kadınlarda görülür.

HT, histopatolojik bir tanıdır. Tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile lenfoid folliküller oluşur. Folliküller zamanla hücre membranında hasara yol açarak tiroid parankiminde atrofi gelişir.

HT, diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte sıklıkla izlenebilir. Bu hastalıklar arasında en sık görülenler; kronik otoimmün gastrit (%2,8), vitiligo (%2,7) ve romatoid artrit (%2,4).

12.6.b. Klinik

Başlangıç genellikle asemptomatiktir. Hastaların ilk başvuruları asemptomatik ötiroididen hipotiroidide izlenen semptomlara kadar değişken bir yelpazededir. Hastalığın erken döneminde tiroid follikül hasarı ile dolaşıma karışan tiroid hormonları nedeni ile geçici tirotoksikoz (hashitoksikoz) görülebilir. Hastalar bu dönemi genellikle farkında olmadan geçirebilirler. Hastalığın farkındalığını hipotiroidinin gelişme hızı ve şiddeti belirler. HT, tiroid fonksiyonunun genellikle yavaş bir şekilde kaybına neden olur. Aşikâr hipotiroidi geliştikten sonra hipotiroidi kalıcı hâle gelir.

Hastalar tanı konduğunda semptomatik olmayabilir ve rutin tetkikler sırasında tanı konulabilir. TSH hafif yüksek olma eğilimindedir (>2,5mU/L). Hastaların bir kısmı belirgin hipotiroidi belirtilerine sahiptir. FM bulguları da hipotiroidinin süresi ve hastanın yaşına göre değişkendir (Bkz. Bölüm: Hipotiroidi).

Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir. Bu hastalıklar aşağıda verilmiştir;

Romatoid artrit, vitiligo, kronik (atrofik) otoimmün gastrit (pernisiyöz anemi), Addison hastalığı, Alopesi areata, totalis veya universalis, kronik hepatit, idiopatik hipoparatiroidizm, polimyaljia romatika ve dev hücreli arterit, primer biliyer siroz, primer overyen veya testiküler yetmezlik, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz (skleroderma), Tip 1 diabetes mellitus.

12.6.c. Tanı

Sert ve düzensiz guatr olması, subklinik veya aşikâr hipotiroidi HT düşündürür. Tiroid bezinde nodüler yapılar palpe edilebilir. Anti-TPO veya anti Tg'den biri %90 ihtimalle bazen her ikisi yüksek bulunur. TSH yüksekliği ve ciddi otoantikör pozitifliğinde aşikâr hipotiroidiye ilerleme oranı her yıl için %5'tir. Normal TSH ve otoantikör varlığında, 6-12 ay aralıklarla takip önerilir. TSH değeri ve hastanın doğum planına göre tedavi başlanır (Bkz. 6. ve 7. Bölüm: Hipotiroidi, Subklinik Hipotiroidi).

Tiroid US değerlendirmesinde; parankim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz psödonodüller görülebilir (Bkz. Bölüm: Tiroid Ultrasonografisi). US, HT tanısında şart olmakla birlikte, parankimdeki heterojenitenin derecesinin değerlendirilmesi ve gerçek nodül varlığını tespit etmek için önemlidir.

12.6.d. Tedavi

Ötiroid hastalarda tedavi gerekmez. Subklinik hipotiroidi hastalarda gerektiğinde (Bkz. 7. Bölüm: Subklinik Hipotiroidi), aşikâr hipotiroidi gelişen hastalarda ise mutlaka LT4 ile replasman tedavisi yapılmalıdır. Bu hastaların tiroid bezinde ani asimetric büyümeler lenfomayı düşündürmelidir. HT ile PTK arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar bulunsa da tersine yayınlar da mevcuttur. Selenyum kullanımı otoantikörleri düşürse de hipotiroidiye gidişi engellediğine dair veri yoktur ve rutin kullanılması önerilmez.

HT bulunan kadınlarda gebelik planlanması hâlinde, öncesinde TSH mutlaka bakılmalıdır. Gebeler için hedeflenen TSH düzeylerine uygun LT4 replasmanı yapılmalıdır (Bkz. Bölüm: Gebelik ve Tiroid Hastalıkları).

12.7. Riedel Tiroiditi

Multifokal fibrosklerozisin tiroid tutulumu olarak kabul edilmektedir. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte, otoimmün bir sürecin var olduğu düşünülmekte ve IgG4 ilişkili hastalıklar

spektrumu içerisinde yer almaktadır. Bu hastalık grubunda fibrozise eşlik eden çoğunluğu IgG4 (+) plazma hücresi ve küçük lenfositlerden oluşan lenfoplazmositik doku infiltrasyonu, tıkaçıcı flebit ve serumda artmış Ig4 düzeyi görülmektedir. Ayrıca, son yıllarda plazmoblast düzeyinin IgG4'e oranla daha iyi bir biyobelirteç olabileceği çalışmalar yapılmış ve aktif IgG4 ilişkili hastalık varlığında, IgG4 düzeyi normal bulunması hâlinde dahi serumda plazmoblastların dramatik olarak artmış bulunduğu gösterilmiştir. Ancak, hastalıkla ilgili olarak çok nadir görülmesi, patogenez ve klinik spektrumun çeşitliliği nedeni ile tedavi yaklaşımları açısından henüz kesin ve net bilgilere ulaşılabilmemiş değildir.

Hastalar ani büyüyen taş gibi sert guatr, disfoni, disfaji ve boyun ve göğüste baskı şikâyetleri ile başvururlar, genellikle ötiroid bazen hipotiroiddirler, anti-TPO negatif veya hafif titrede pozitif olabilir. US'de karotisi çepeçevre sarmış ve yumuşak dokuya doğru ilerlemiş, ileri dede heterojen tiroid bezini görmek mümkündür. Genellikle TİİAB ile tanı konamaz ve tanı için kalın iğne veya açık biyopsiye ihtiyaç vardır.

Bir zamanlar değişik hastalıklar olarak düşünülen birçok hastalık artık IgG4 ilişkili hastalıklar olarak kabul görmektedir (Tablo 1). Hastalarda IgG4 ilişkili diğer hastalıklarla birliktelik görülebilir.

Nadir bir hastalık olması nedeni ile tıbbi tedavinin etkinliğini gösteren klinik araştırma bulunmamaktadır. Değerlendirmeler vaka bildirimleri bazındadır. Cerrahi, genel olarak kesin tanı ve semptomları rahatlatma, trakea ve özefagus fonksiyonlarını koruma amaçlı dekompresyon

Tablo 1. IgG4 ilişkili Hastalıklar Olarak Kabul Gören Hastalıklar

- Otoimmünpankreatit
- Eozinofilik anjiyosentrik fibrozis (orbita ve ÜSY)
- Fibrozan mediastinit
- Hipertrofik pakimenejit
- İdiyopatik hipokomplementemik tubulointerstisyel nefrit
- İnflamatuar pseudotümör (orbita, AC, böbrekler vb.)
- Kütnner's tümörü (submandibular bezler)
- Mikulicz hastalığı (tükürük ve lakrimal bezler)
- Multifokal skleroz (orbita, tiroid, mediasten, retroperitoneal vb.)
- Periaortitis, Periarteritis
- İnflamatuar aort aneurizmaları
- Ormond hastalığı (retroperitoneal fibrozis)
- Sklerozan mesenteritis
- Riedel tiroiditi

için gereklidir. Tiroid çevresindeki dokular yaygın olarak tutulursa, istmus rezeksiyonu bazı semptomları hafifletebilir. TTx yapmak genellikle komplikasyonlarla birlikte ve önerilmez. Tiroid hormonu tedavisi hipotiroidizmi düzeltmesine rağmen, esas hastalık süreci üzerine etkisi yoktur. KS ve tamoksifen farmakoterapide en sık kullanılan ve sporadik düzelme sağlayabilen ilaçlardır. Sigara içiminin sonlandırılması mutlaka önerilmektedir. Yeterli çalışma olmamakla birlikte, KS ilk basamak tedavide yer alır. KS'ye dramatik yanıt, hatta kesilmesi sonrası kalıcı yanıt veren vakalar bildirilmiştir. KS tedavinin kesilmesi sonrasında hastalık nüks edebilmektedir. KS tedaviye ne kadar erken başlanır ise tedavi yanıtının o kadar iyi olacağı düşünülmektedir. KS dozu empiriktir. Literatürde sıklıkla başlangıç dozu olarak 100 mg/gün prednizon önerilmektedir. Yanıt alınamayan ya da nüks eden Riedel tiroiditi veya multifibrozis eşlik eden vakalarda tamoksifen denenebilir. Raloksifenin de tamoksifene benzer şekilde yararlı olduğuna dair vaka bildirimleri vardır. Tamoksifenin TGF- β 1 üzerinden etki gösterdiği ve fibroblastik fonksiyonu inhibe ettiği düşünülür. Tamoksifen, 10-20 mg/gün dozunda tek başına veya KS tedavi ile kombine edilerek uygulamalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir. İmmünesupresif ve kemoterapötik ilaçlar bazı vakalarda denenmiştir. Riedel tiroiditinin prognozu çok iyi bilinmemekle birlikte genel olarak kötü değildir; genellikle yavaş progresyon gösterir. Hastalık stabil seyredebildiği gibi spontan regresyon da nadiren bildirilmiştir.

12.8. Diğer Tiroiditler

Radyasyon tiroiditi: Graves hastalarında, bazı hastalarda RAI tedavisi uygulandıktan 5 ile 10 gün sonra tiroid bezinde ağrı ve hassasiyete neden olur. Birkaç gün ila bir hafta içinde kendiliğinden düzelir. Hasta çok semptomatik ise NSAİ veya KS'ler yardımcı olur.

Travmaya bağlı tiroidit: Tiroid bezinin sert palpasyonu, boyun cerrahisi veya kaza sonrası boyun travması geçici tirotoksikoz ve ağrıya neden olabilir.

İlaca bağlı tiroiditler: IF- α , IL-2, amiodaron, lityum veya TKİ ağrısız tiroiditlere neden olabilir. IF- α ; hepatit C enfeksiyonu tedavisinde kullanılır ve anti tiroid antikörlerin gelişmesine neden olur. Genellikle tedavi başladıktan üç ay sonra antikörler meydana gelir. Hastaların %5 ila 10'unda ağrısız tiroidit, Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı gelişir. IL-2, metastatik kanser ve lösemi tedavisinde kullanılır. Hastaların %2'sinde ağrısız tiroidite neden olur. Amiodaron yüksek miktarda iyot içerir ve birkaç yoldan tiroid fonksiyonlarını bozar (Bkz. Bölüm: Tirotoksikoz ve Hipertiroidi). TKİ renal hücreli karsinom, metastatik DTK ve MTK gibi hastalıkların tedavilerinde kullanılır. %50-70 hastada hipotiroidiye neden olur iken, destrüktif tiroidit ile hipertiroidiye yol açabilir.

REFERANSLAR

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-7.
2. Ozata M. Endokrinoloji: Metabolizma ve diabet. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2016.
3. Gürsoy A, Erdoğan MF. 2. Baskı. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2015.
4. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Biricotti M, Vita R, Benvenga S, Antonelli A. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1125-1128.
5. Caturegli P; De Remigis A; Rose NR, Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13:391-7.
6. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):474-82.
7. Lee YJ; Kim DW. Sonographic characteristics and interval changes of subacute thyroiditis. *J Ultrasound Med* 2016; 35:1653-9.
8. Ruchala M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A, Moczko J, Czarnywojtek A, Kaminski G, Sowinski J. The role of sonoelastography in acute, subacute and chronic thyroiditis: a novel application of the method. *Eur J Endocrinol* 2012; 166:425-32.
9. Sato J, Uchida T, Komiya K, Goto H, Takeno K, Suzuki R, Honda A, Himuro M, Watada H. Comparison of the therapeutic effects of prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with subacute thyroiditis. *Endocrine* 2017;55(1):209-214.
10. Völzke H, Werner A, Wallaschofski H, Friedrich N, Robinson DM, Kindler S, Kraft M, John U, Hoffmann W. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4587-92.
11. Burman KD, Ross DS, Mulder JE. Overview of thyroiditis. Retrieved October 26, 2016, from <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroiditis>.

İYOT EKSİKLİĞİ HASTALIKLARI VE TÜRKİYE'DEKİ DURUM

13. Giriş

İyot, tiroid hormonlarının üretimi için esansiyel bir elementtir. Yeterli iyot alımı normal büyüme ve gelişme için elzemdir. İyot eksikliği (İE), yetersiz tiroid hormonu üretimine yol açarak ve başka mekanizmalarla 'iyot eksikliği hastalıkları' na (İEH) sebep olur.

13.1. İyot Metabolizması

İyot, sadece iyot içeren ya da iyot ilave edilmiş besinler yoluyla oral olarak alınabilmektedir. Diyetle alınan iyodun tamamına yakını (>%90) mide ve duodenumdan hızlıca emilir. İE durumunda tiroid bezi tarafından iyot tutulum oranı %80'e kadar çıkarken, yeterli iyot alımında bu oran %10 civarında kalmaktadır. İyodun yarı ömrü normalde 10 saat kadardır, iyot eksikliği durumlarında bu süre uzar.

Sağlıklı bir erişkinin vücudunda, %70-80'i tiroid bezinde depolanmış vaziyette yaklaşık 15-20 mg iyot bulunur. İE'de tiroid bezindeki toplam iyot miktarı 20 µg'a kadar düşebilir. İyot yeterli bölgelerde erişkin tiroid bezi günlük yaklaşık 60 µg iyot tutar. Na/I pompası tarafından plazmadakinin 25-50 katı bir gradiente karşı iyodu tiroid bezine transfer eder. T4'ün %65, T3'ün ise %59'unu iyot oluşturmaktadır. T4'ün yarı ömrü 5-7 gün, T3'ün yarı ömrü ise 1,5-3 gündür. Plazmaya salınan iyot, tiroid bezi tarafından tekrar tekrar geri alınarak kullanılır. Kullanılmayan kısmı ise idrarla atılır.

Diyetle alınan iyodun %90'ından fazlası idrar yoluyla atılır. Fekal atılım ihmal edilebilecek kadar azdır. Bu nedenle üriner iyot konsantrasyonu (ÜİK) ölçümü kişilerin son 24 saat içinde aldığı iyot miktarı konusunda fikir verir.

13.2. İyot Eksikliğinin Sonuçları

Tiroid bezinin iyot eksikliğine uyumu, İE durumunda tiroid hormon sentezi aktif hormon olan T3 tarafına kayar ve tiroid bezinin iyot yakalama kapasitesi, iyot tutulumu artar, böylece bez iyodu daha ekonomik kullanır. Artmış iyot alımına serum TSH düzeylerinde yükselme eşlik edebilir. Ancak, belirgin TSH yüksekliği ileri düzeylerdeki iyot eksikliklerinde beklenir. Tiroid bezi uyarılır, Tg sentez ve sekresyonu artar. İE'ye bağlı gelişen tiroid hiperplazisi ile birlikte ti-

roid hormon üretiminde de değişiklik olur. Kolloid içinde depolanan Tg'nin iyot miktarı azalır. Monoiyodotirozin (MIT) sentezi, diiyodotirozin (DIT) sentezine göre artar ve sentez T4'den daha aktif olan T3 tarafına kayarak MIT/DIT ve T3/T4 oranları artar. Burada iyodun daha etkin bir biçimde kullanılması hedeflenmektedir.

13.3. İyot Eksikliğinin Klinik Sonuçları

Dünyada önlenabilir zekâ geriliğinin en önemli nedeni iyot İE'dir. İEH yeterli iyot replasmanı ile önlenabilir bir grup hastalığı kapsamaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. İyot Eksikliği Hastalıkları (İEH)	
Fetüs	Düşük, ölü doğum
	Konjenital anomaliler
	Artmış perinatal mortalite/morbidite
	Artmış bebek ölüm hızı
	Nörolojik/miksödemli kretenizm
	Psikomotor defektler
Yenidoğan	Neonatal guatr
	Neonatal hipotiroidizm
	Endemik mental retardasyon
	Nükleer radyasyona maruziyet riskinde artış
Çocuk ve adölesan	Guatr (subklinik hipotiroidizm)
	Mental ve fiziksel gelişme geriliği
	Nükleer radyasyona maruziyet riskinde artış
Erişkin	Guatr
	Hipotiroidizm
	Mental fonksiyon bozukluğu
	Erişkinlikte spontan hipertiroidi riski
	İyoda bağlı hipertiroidi riski
Nükleer radyasyona maruziyet riskinde artış	

13.3. İyot Eksikliğinin Değerlendirilmesi ve Gerekli Günlük İyot Alımı

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF), eski ismi ile Uluslararası İyot Eksikliği Hastalıklarını Önleme Konseyi (ICIDD) ve yeni ismi ile IGN (Iodine Global Network) tarafından 2007 yılında yayınlanan kılavuzda, toplumda iyot durumunu be-

lirlemek için toplum taramalarında ÜİK ölçümü önerilmektedir. Toplum taramalarında (en az 500 kişiden oluşan) rastgele alınan tek bir iyot örneği yeterli olabilmekte iken, bireysel olarak kişinin iyot durumunu tespit etmek için ise birden fazla (farklı günlerde alınan 12 veya daha fazla) idrar iyot örneğine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için bireylerin değil toplumun iyot durumuna bakmak ve toplum genelinde iyot profilaksisi (İP) yapılır iken (genellikle iyotlu tuz ile), risk gurubuna mensup bireylerde (örneğin; gebelerde) ayrıca iyot desteği vermek gerekebilir. Son zamanlarda tiroid hacmini güvenilir şekilde yansıtan Tg ölçümleri de taramalarda da kullanılabilir.

ÜİK ölçümüne göre yaş gruplarına göre kişilerin alması gereken iyot miktarı Tablo 2 ve iyot eksikliği sınıflaması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. WHO-ICCIDD-IGN Tarafından Önerilen Yaşlara Göre Günlük İyot Alım Miktarları

- 90 µg/gün (0-59 ay)
- 120 µg/gün (6-12 yaş)
- 150 µg /gün (Yetişkin >12 yaş)
- >250 µg/gün (Gebede ve laktasyonda)

Tablo 3. WHO- ICCIDD-IGN Tarafından Önerilen ve Taramalarda Toplumda İyot Miktarını Belirleyen, Medyan ÜİK ve Bu Değerlere Ulaşabilmek İçin Önerilen İyot Alımı

Medyan ÜİK (µg/L)	Gerekli iyot alımı (µg/gün)	İyot durumu
100-199	150-299	İdeal iyot alımı
200-299	300-449	Normalden fazla
>299	>499	Belirgin olarak fazla
<20	Yetersiz	Ciddi iyot eksikliği
20-49	Yetersiz	Orta derecede iyot eksikliği
50-99	Yetersiz	Hafif iyot eksikliği
100-199	Yeterli	Uygun iyot durumu
200-299	Yeterinden fazla	5-10 yıl için artmış iyoda bağlı tirotoksikoz riski
>300	Fazla	OİTH'de artış riski
>500	Kesin olarak fazla	İyoda bağlı hipertiroidi riski, OİTH'de artış riski

13.4. Türkiye'deki İyot Durumu Belirleme ve İyot Eksikliğini Eliminasyon Çalışmaları

13.4.a. Geçmişteki İyot Taramalarının Kısa Özeti ve Genel Bilgiler

İyot profilaksisi (İP) için hâlen dünyada önerilen en etkili yöntem sofrta tuzlarının iyotlanmasıdır. WHO/ICCIDD/IGN tarafından önerilen ulusal tuz iyotlama programları birkaç aşamadan oluşmaktadır. Burada tuzun iyotlanması, hedef kitleye (gebeler, çocuklar) ulaştırılması ve ardından periyodik monitörizasyon programlarının yapılması önerilmektedir. Bir ülkede yeterli İP yapıldığını gösteren ve WHO-ICCIDD tarafından belirlenen kriterler aşağıda verilmiştir;

- Taranan popülasyonda medyan ÜİK en az 100 µg/gün olmalıdır,
- ÜİK 50 µg /L altında kalan bireyler tüm tarama popülasyonunun %20'sinden az olmalıdır,
- Evde kullanılan tuzların %95'inde en az 15 ppm ve üzerinde iyot saptanmalıdır,
- Son ülke çapındaki tarama 2 yıl içinde yapılmış olmalıdır.

Türkiye'de endemik guatr ve İE önemli bir halk sağlığı problemidir. T.C. Sağlık Bakanlığı Aile ve Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması (AÇSAP) Genel Müdürlüğü ve UNICEF Türkiye Temsilciliği'nin değerli katkıları ile Erdoğan ve arkadaşları, WHO/ICCIDD tarafından önerilen sonografik tiroid volumleri (STV) ve ÜİK ölçümleri ile endemik bölgelerde 9-11 yaş arasındaki okul çağı çocuklarında (OÇÇ) guatr prevalansını ve endemi etiolojisini belirlemeye yönelik çalışmalar gerçekleştirmişlerdir. Bu amaçla, 1997-1998 ve 1998-1999 öğretim yıllarında 20 il merkezinde toplam 5.948 OÇÇ'de STV ve ÜİK ölçülmüştür. Tarama yapılan iller daha önce palpasyon verileri ile guatrın endemik olduğu bilinen illerimizden seçilmiştir. Bu bölgelerdeki OÇÇ'nin önemli bir kısmının tiroid volümleri WHO/ICCIDD tarafından aynı yaş ve cins için önerilen sınır değerlerin üzerinde bulunmuştur ve çalışma sonucunda 20 bölge için OÇÇ arasında guatr prevalansı %31,8 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4). Yirmi ilimizden hiçbirinde ÜİK'ler yeterli düzey olan medyan 100 µg/L üzerinde bulunmamıştır (Tablo 4).

Bir bölgede guatrı endemik ilan etmek için guatr prevalansının %5'in üzerinde olması gerektiği bildirilmektedir.³ Bu çalışma ile ülke çapında İE'nin boyutları ortaya konmuş, bilinçli, kontrollü ve etkili bir İP programının zorunluluğunu gösterilmiş, aynı zamanda bu program için bilimsel, epidemiyolojik temel veriler sağlanmıştır. Bu çalışmanın ardından ulusal boyutta tuzların iyotlanması hedefine geçilmiştir. Ülkemizde tüm sofrta tuzlarının zorunlu olarak iyotlanması için gerekli yasal düzenlemeler Temmuz 1999'da tamamlanmış ve 2000'li yıllardan itibaren iyotlu tuz kullanımı yaygınlaştırılmıştır.

Tablo 4. 1999 Yılı Türkiye İyot Taramaları (Bölgede Sonografik Guatrlı Okul Çağı Çocukları (OÇÇ) Yüzdesi ve Medyan ve Mean±SD Üriner İyot Konsantrasyonların (ÜİK)

Bölge	Örnek sayısı	Öngörülen guatr prevalansı (%)	Bulunan guatr prevalansı (%)	ÜİK Mean ± SD (µg/L)	ÜİK Medyan (µg/L)
Ankara	303	20	25**	32±58	25,5††
Kastamonu	303	30	40***	77±134	30,5††
Bayburt	306	30	42***	33±70	16†††
Trabzon	314	30	39***	35±62	14†††
Burdur	394	20	27**	38±51	21††
Isparta	394	20	25**	55±70	28††
Konya	187	35	15*	53±49	41††
Erzincan	394	20	22**	82±89	48††
Erzurum	383	20	33***	40±55	19†††
Van	386	20	17*	59±70	37††
Diyarbakır	243	30	17*	60±59	43,5††
Malatya	151	45	45***	97±80	78†
Samsun	151	40	34***	58±12	20††
Çorum	230	30	8*	87±77	61,5†
Bolu	187	35	5*	85±90	53†
Kütahya	178	35	6*	76±65	59,5†
Bursa	385	20	7*	73±74	51,0†
Edirne	384	20	42***	93±77	78†
Aydın	394	20	56***	78±75	46,5††
Kayseri	288	25	33***	44±51	25,5††
Toplam	5.954				
Üriner iyot konsantrasyonları 50-100 µg/l *hafif derecede İE 20-49 µg/l **orta derecede İE 0-19 µg/l ***ciddi derecede İE			Sonografik guatr prevalansı %5-19,9 † hafif derecede İE %20-29,9 †† orta derecede İE %>30 ††† ciddi derecede İE		

Ulusal iyotlama programı başladıktan sonra, AÇSAP Genel Müdürlüğü'nün 2002 yılında ülke çapında il merkezlerinde tamamladığı hane halkı çalışmasında, hanelerin %63,9'unda iyotlu tuz kullanıldığı gösterilmiştir.

Sofra tuzlarındaki zorunlu iyotlama ile profilaksi başladıktan 3-5 yıl sonraki iyot durumunu saptamak için ve OÇÇ'lerine ulaşan iyot miktarını objektif olarak değerlendirmek ve İP'nin üretim, market, hane zincirindeki işlerliğini tekrar değerlendirmek amacıyla 2002-2003 yıllarında, daha önce taranan 20 bölgenin ilköğrenim okullarından toplam 4.128 OÇÇ'den idrar örnekleri alınarak, ÜİK'leri monitörize edilmiştir. Çalışma sonucunda, 20 bölgeden ikisinde (Trabzon, Kastamonu) medyan ÜİK'lerinin 100 µg/L olan yeterli düzeyin üzerine çıktığı; yedisinde (Ankara, Samsun, Konya, Isparta, Bayburt, Bursa, Edirne) 1997-1999'daki değerlere göre anlamlı gelişme saptanmakla birlikte, yeterli düzeylere erişilemeyip hafif-orta derecede İE'nin hâlen devam ettiği; yedi bölgede (Aydın, Burdur, Erzurum, Kayseri, Kütahya, Bolu, Erzincan) anlamlı değişim olmadığı; dört bölgede (Çorum, Van, Diyarbakır, Malatya) ise ne yazık ki 1997-1999 değerlerine göre anlamlı düşüşler olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Yine 2002-2003 yıllarında da bir başka proje ile Türkiye'de nüfusu yüksek olan, ancak daha önce iyot durumu açısından uluslararası kriterlere uygun olarak değerlendirilmeyen, aralarında İstanbul, İzmir ve Antalya gibi büyük şehirlerin de bulunduğu yaklaşık 13 milyonluk bir nüfusu yansıtan on büyük şehir merkezinin iyot durumu, 7.006 OÇÇ'nin ÜİK saptanarak değerlendirilmiştir. İncelenen on ilimizin dördünde (İstanbul, Tekirdağ, Eskişehir, Artvin) medyan ÜİK'leri 100 µg/L olan yeterli düzeyleri geçmiş ve ideal seviye olan 100 ile 200 µg/L aralığında kalmıştır. Üç bölgemizde hafif derecede İE saptanmış (İzmir, Yozgat, Hatay); Antalya'da orta, Kahramanmaraş ve Bitlis'te de ciddi derecede İE bulunmuştur (Tablo 6).

2007 Yılı Taramalarına Ait Özet Bilgiler: 2007 yılında Türkiye İyot Monitörizasyon (TİM) ve Türkiye Durum Belirleme (TDB) kısaltmaları ile iki ayrı tarama gerçekleştirilmiştir. TİM çalışması ile daha önce iyot durumu bilinen illerdeki kısıtlı sayıda OÇÇ'den sadece idrar örnekleri alınarak (30 il merkezi/n=2280), bu il merkezlerinde ulaşılan son durumu monitörize etmek amaçlanmıştır. TDB çalışmasında ise yeni bir durum belirleme yapılmış ve bu çalışmada, 30x30=900 deneklik bir örneklem ile '*PPS sampling and randomization*' yöntemi ile 24 il-ilçe-belde okullarından 900 idrar ve tuz örneği çalışılmıştır.

2007 TDB Sonuçları: Tuz örneklerinin %28'i KI ile %45 tuz örneğinin ise KIO₃ ile iyotlandığı saptanmıştır. Çalışma tarihindeki yürürlükteki kodekse göre değerlendirildiğinde, KI ile iyotlanan tuzların %55,1'inin kodekse uygun aralıkta (50-70 mg/kg) iyotlandığı, %5,9'unda kodeksten fazla (>70 mg/kg) iyot olduğu, %39'unun ise kodeksten az iyotlanmış (<50 mg/kg)

Tablo 5. Türkiye İyot Taramaları Çerçevesinde 1997-1999 ve 2002 Yıllarında 20 Bölgede Taranan Okul Çağı Çocuklarının (OÇÇ) Medyan ÜİK ve İyot Durumundaki Değişiklikler

Bölge	1997-1999			2002			Bölge içinde taramalar arasında fark (p<0.001) †
	n	ÜİK Mean ±SD (µg/L)	ÜİK Medyan (µg/L)	N	ÜİK Mean ±SD (µg/L)	ÜİK Medyan (µg/L)	
Ankara	303	32±58	25,5**	324	113±102	90*	Var, artma
Kastamonu	303	77±134	30,5**	197	111±85	111	Var, artma
Bayburt	306	33±70	16***	189	100±108	66*	Var, artma
Trabzon	314	35±62	14***	208	123±88	113	Var, artma
Burdur	394	38±51	21**	194	44±71	19***	Yok
Isparta	394	55±70	28**	201	65±66	44**	Var, artma
Konya	187	53±49	41**	202	80±58	72*	Var, artma
Erzincan	394	82±89	48**	181	60±43	50*	Yok
Erzurum	183	40±55	19***	200	43±75	18***	Yok
Van	386	59±70	37**	201	36±40	21**	Var, azalma
Diyarbakır	243	60±59	43,5**	201	44±73	19***	Var, azalma
Malatya	151	97±80	78*	193	73±67	54*	Var, azalma
Samsun	151	58±12	20**	198	104±95	93*	Var, azalma
Çorum	230	84±77	61,5*	200	58±72	29**	Var, artma
Bolu	187	85±90	53*	199	76±66	57*	Yok
Kütahya	178	76±65	59,5*	199	75±52	68*	Yok
Bursa	385	73±74	51*	193	87±80	73*	Var, artma
Edirne	384	93±77	78*	225	107±71	99*	Var, artma
Aydın	394	78±75	46,5**	203	79±85	44**	Yok
Kayseri	288	44±51	25,5**	220	43±45	27,5**	Yok
Toplam	5.954	62±78	36**	4128	76±79	53*	

Medyan üriner iyot konsantrasyonları (ÜİK):

* 50-100 µg/L hafif İE, ** 20-49 µg/L orta İE; *** 0-19 µg/L ciddi, İE (İE), >100 µg/L yeterli konsantrasyon.

†Mann-Whitney testi.

Tablo 6. Türkiye İyot Taramaları Çerçevesinde 2002 ve 2003 Taramaları ile 10 Bölgedeki 9-11 Yaş Okul Çağı Çocuklarının (OÇÇ) Saptanan İyot Durumları

Bölge	Planlanan örneklem sayısı	Taranan OÇÇ sayısı	ÜİK Mean±SD (µg/L)	ÜİK Medyan (µg/L)
İstanbul	1.824	122	148±112	1813
Tekirdağ	383	390	129±99	107
İzmir	1.823	1.823	107±87	94*
Eskişehir	384	392	130±97	110
Yozgat	382	392	87±92	56*
Antalya	863	866	81±97	47**
Hatay	288	300	97±94	70*
Kahramanmaraş	384	351	31±58	19***
Artvin	285	299	174±129	150
Bitlis	381	380	31±52	19***
Toplam	6.997	7.006		

Medyan üriner iyot konsantrasyonları (ÜİK):

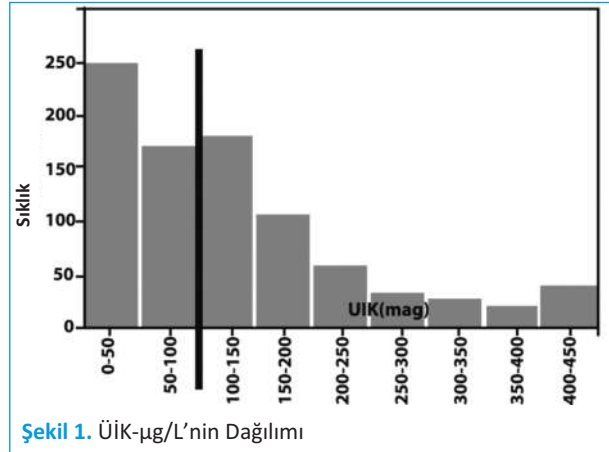
* 50-100 µg/L hafif iyot eksikliği, ** 20-49 µg/L orta derecede İE, *** 0-19 µg/L ciddi derecede iyot eksikliği (İE), >100 µg/L yeterli konsantrasyon.

ve/veya kötü saklanmış olduğu saptanmıştır. WHO-ICCIDD kriterlerine göre değerlendirildiğinde, tuzların %60'ında 15 ppm üzerinde iyot olduğu da saptanmıştır. KIO_3 'lü tuzların ise %60,6'sı kodekse uygun (25-40 mg/kg) olarak iyotlanmış, %11,3'ü kodeksten fazla (>40 mg/kg) iyotlanmış, %28,1'inin ise kodeksten az (<25 mg/kg) iyotlanmış ve/veya kötü saklanmış olduğu saptanmıştır. KI veya KIO_3 olarak ayrılmadan bakılır ise tüm tuzların %73,5'i iyotlu olarak kabul edilmiştir. İyotlanan tuzların %59,5'i kodekse uygun olarak iyotlanmış, iyotlu tuzların %9,2'si kodeksten fazla iyotlanmış, %32,3'ü kodeksten az iyotlanmış ve/veya kötü saklanmış olarak bulunmuştur.

İdrar Örnekleri: Tablo 7'de 900 OÇÇ için çalışılan ÜİK dağılımı verilmiştir. Şekil 1'de ÜİK frekans dağılımı görülmektedir. Bu dağılıma göre, grubun medyan ÜİK 107 µg/L olarak saptanmış olsa da (>100 µg/L) dağılımın çan eğrisine uymadığı ve deneklerin %27,8'i-

Tablo 7. 2007 TDB Projesi Çerçevesinde n=900 OÇÇ'leri İçin Çalışılan ÜİK'nin Dağılımı

Üriner iyot konsantrasyonu (ÜİK)	% (Sıklık)	ÜİK	% (Sıklık)
<20 µg/L	7,2	>300 µg/L	10,4
<50 µg/L	27,8	>500 µg/L	3
<100 µg/L	47	-	-
<200 µg/L	78,9	-	-
<300 µg/L	89,6	-	-
<500 µg/L	97	-	-



Şekil 1. ÜİK-µg/L'nin Dağılımı

nin ciddi-orta derecede İE'yi yansıtır şekilde ÜİK'lerinin 50 µg/L'nin altında kaldığı dikkat çekicidir. Ayrıca, deneklerin %3'ü de 500 µg/L ÜİK ile iyot fazlalığı göstermektedir.

Kırsal ve Kentsel Okulların ÜİK Karşılaştırmaları: Çalışmaya alınan okullar yerleşimlerine ve öğrenci popülasyonlarına göre kırsal ve kentsel okullar olarak ayrılarak ÜİK açısından karşılaştırıldığında, kırsal okulların ortanca ÜİK değeri 42 µg/L bulunur iken, kentsel

okullarda bu ortanca rakam 147 µg/L olarak bulunmuştur. Kırsal ve kentsel kesim arasında $p < 0,001$ düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır. 2012 ve 2015 yılı için planlanan taramalar maa-lesef kaynak bulunamadığı için gerçekleştirilememiştir.

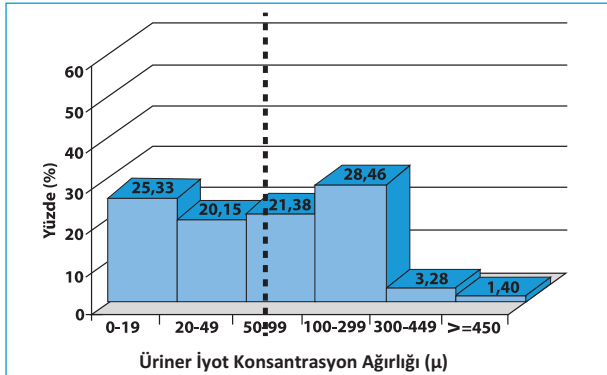
Tuz Verileri: Tuz verileri genel olarak düşünüldüğünde, iyotlu tuz kullanımı %73,5 olarak saptansa da 15 ppm'den fazla iyot içeren tuzların oranı, yani İP'de kullanılabilir iyotlu tuz kullanım oranı %56,5 olarak bulunmuştur. İyotlu tuz kullanımının tuz endüstrisinin de verilerine uygun olarak çoğu şehir merkezlerinde (TİM verileri) oldukça yeterli olduğu düşünülmüştür.

Ancak, ÜİK verileri ile de birleştirildiğinde hâlen köy, belde gibi küçük yerleşim yerlerinde iyotlu tuz kullanımı düşüktür ve bunun yaygınlaştırılması programın ana hedeflerinden biri olmalıdır. KI, özellikle ülkemiz gibi nem ve ısı farkı çok olan bölgelerde stabilitesini koruyamamakta ve mutlaka

Tablo 8. Türkiye İyot Monitörizasyon 2007 (TİM 2007) Çerçevesinde Taranan, Bazı İllerde Biliniyorsa İyotlu Tuz Kullanım Oranları, Medyan (Ortanca) ÜİK’leri ve 1997 ve 2002 Taramaları İle İstatistiki Karşılaştırmalar

İller	İyotlu tuz kullanımı		Medyan ÜİK (µg/L)		
	1994 (%)	2002 (%)	1997-1999	2002	2007
Trabzon	27	93	14	113*	145*
Kastamonu	39	58	31	111*	141*
Samsun	5	70	20	93*	124*
Ankara		83	26	90*	135*
Konya	21	49	41	72*	120*
Isparta		81	28	44*	115*
Aydın		69	47	44	140*
Burdur	41	70	21	19	72*
Erzurum		56	19	18	84*
Çorum		50	61	29**	56*

* Mann-Whitney testi ile bir önceki taramaya göre; p<0,001 anlamlı *artış, **azalma.



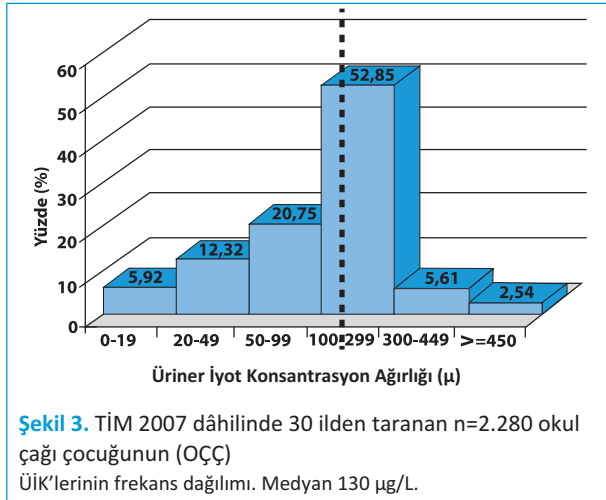
Şekil 2. 2002 Türkiye iyot taramalarının dâhilinde 30 ilden taranan n=11 134.

Okul çağı çocuğunun (OÇÇ) ÜİK’lerinin frekans dağılımı. Medyan 75 µg/L.

bir koruyucu ile birlikte tuza eklenmesi gerekmektedir. Nitekim, artık birçok ülkede programlardan çekilmiş ve yeni kodeks ile 2009 yılı itibarıyla ülkemizde de kullanımı sonlandırılmıştır. Şu an geçerli kodekste ülkemizde sofraya tuzu iyotlanmasında sadece KIO₃ (25-40 mg/kg) kullanılmaktadır.

Üriner İyot Verileri: Son medyan değerler TDB ve TİM verilerine göre 100 µg/L’nin üzerinde bulunmasına rağmen, özellikle TDB verilerinde dağılım idealden uzaktır. Kentlerde durum oldukça

iyi olduğuna göre, bu veri küçük yerleşim birimlerinde hâlen iyotlu tuz kullanımının yetersiz olduğunu göstermektedir. Birçok şehir merkezinde istenen dağılım ve medyanlar yakalanmıştır, ancak 2007 yılı itibarıyla Türkiye’nin %27,8’inde ciddi-orta derecede İE’nin devam etmekte ol-



duğu gözlemlenmektedir. Bu oranın önemli bir kesimi kırsal alandan kaynaklanmaktadır. Kırsal bölgelerde sadece iyotlu tuz kullanımının artırılması ve kodekse uyumun daha iyi kontrolü ile problem çözülebilir gibi gözükmektedir.

Tablo 8'de Türkiye İyot Monitörizasyon 2007 (TİM 2007) çerçevesinde taranan, bazı illerde biliniyorsa iyotlu tuz kullanım oranları, medyan (ortanca) ÜİK'leri ve 1997 ve 2002 taramaları ile istatistiki karşılaştırmalar verilmiştir.

Şekil 2 ve 3, 2002 ve 2007 arasında incelenen OÇÇ'leri ÜİK'leri arasındaki anlamlı fark gözükmektedir.

Tablo 9'da ise bugüne değin Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü ve UNICEF Türkiye ile ortak yürütülen taramaların genel bir özeti verilmektedir. Bu tablo, Türkiye genelinde nerelerden nereye geldiğinin iyi bir göstergesidir.

	Çalışma popölasyonu (OÇÇ)	Tarama boyutları	Total guatr yüzdesi (%)	ÜİK (µg/L) medyan
1997-1999	5.948	Ulusal (20 bölge)	%31,8 - USG	36 µg/L (14-78)
2002*	4.128	Ulusal (20 bölge)	-	53 µg/L (18-113)
2002**	7.006	Ulusal (10 bölge)	-	87,5 µg/L (19-150)
2002***	11.134	Ulusal (30 bölge)	-	75 µg/L (18-150)
2007-TİM ****	2.280	Ulusal (30 bölge)	-	130 µg/L (34-174)

OÇÇ: Okul çağı çocukları, ÜİK; Üriner iyot konsantrasyonları

* 1997-99 taramalarının 2002'deki monitörizasyon çalışması (aynı 20 bölge),

** 2002'de taranan daha önceki durumu bilinmeyen 10 yeni bölge,

*** Tüm 2002 taramalarının ortak sonuçları (30 bölge),

**** 2002 taramalarının 2007'deki monitörizasyon çalışması.

13.5. Gebelikte Tiroid Fonksiyonları, İyot İhtiyacı ve Fizyolojik Adaptasyon

Erişkin ve OÇÇ'lerinde yeterli İP'yi göstermesi bakımından ÜİK 100-199 µg/L olması yeterli iken, bu değer gebelerde daha yüksektir (150-249 µg/L). Gebelikte iyot ihtiyacının artmasının çeşitli sebepleri vardır. Gebelikte iyot klirensi artar. İlk trimesterden itibaren glomerüler filtrasyon hızı %50 artmaktadır, ikinci trimesterden itibaren plazma akımı %75 oranında artmakta, böylece iyot klirensi de artmaktadır. Tiroid bezinin mutlak iyot alımı, gebeliğin başlangıcından itibaren gebelerde normal kişilere göre %50 artar; ilk haftalardan itibaren tiroid hormon üretiminde de %20-50 artış gerekir. Tiroid hormon üretiminin artmasının asıl sebebi ise βhCG'dir. Özellikle gebeliğin ilk haftalarındaki yüksek serum seviyeleridir. β-hCG, tiroid bezini uyararak fazla hormon yapımına sebep olmaktadır. Ayrıca, plasentada etkili olan ve T4 ve T3 inaktivasyonunun sağlayan iyodotironin deiyodinaz tip 3 enzimini inaktive olur. Böylece tiroid hormonlarının metabolizması hızlanmış bile olsa, TSH düzeylerinde gebeliğin ilk haftalarında bir baskılanma olur. Renal iyot klirensinin artması ve tiroid hormonu üretimindeki artma gebelikteki artmış iyot ihtiyacının temel sebebi gibi durmakla birlikte, plasentada ve özellikle tiroid bezinde olmak üzere fetüste iyot akümüasyonu (tüm gebelik boyunca sırasıyla; 15-30 mg ve 100-300 mg); plazma volümünün artmasıyla iyodun ve tiroid hormonlarının dağılım volümlerinin artması; proteine bağlı T4 ve T3 miktarında %50'ye varan bir artış diğer katkı sağlayan faktörlerdir.

TEMĐ ÖNERİLERİ İYOTLU EKSİKLİĞİ ve İYOTLU TUZ KULLANIMI

- Ülkemiz orta ciddi derecede İE ve endemik guatr bölgesidir.
- Sofra tuzlarının zorunlu olarak iyotlanması ile problem şehir merkezlerinde önemli ölçüde çözülmüştür, ancak problemin özellikle kırsalda devam ettiği düşünülmektedir.
- OÇÇ'leri için en yeni verimiz 2007 yılına ait olmakla birlikte, özellikle kırsalda problemin sürdüğünü göstermektedir.
- TEMĐ, ülke çapında rafine iyotlu sofr tuzu tüketimini önermektedir.
- Rafine edilmeyen, içeriği net olarak bilinmeyen veya diğer katkı maddelerinin doğal veya yapay olarak eklendiği, kaya tuzu, gurme tuzları gibi tuzların kullanılmasını önermemektedir.
- TEMĐ, ülke çapında hâlen devam eden tuz kullanımının azaltılması kampanyalarını desteklemektedir.
- Şu an için bu kampanyalar ile tuz tüketiminde iyot eksikliği yaratacak düzeylerde düşüş sağlanamamıştır. Zaman içinde kampanyanın etkili olması hâlinde sofr tuzu içeriğindeki iyot miktarlarının artırılarak eksikliğin tekrar etmesi engellenebilir.
- İyot monitörizasyon çalışmaları 5 yılda bir tekrarlanarak devam etmelidir.

13.6. Türkiye'de Gebelerde İyot Durumu ve Replasman Gereksinimi

Toplum taraması için gebelerde de rastgele idrar örneğinde ÜİK ölçümü önerilmekle birlikte, bireysel olarak tek ölçümler anlamlı değildir. Tek bir örneğin diyet, çevresel faktörler, iyot suplementasyonu ya da gebeliğe bağlı (klirens artımı, fazla sıvı tüketimi gibi) faktörlerden etkilenmesi bekleneneğinden birden fazla örnek almanın gerekli olduğu söylenmektedir.

WHO/ICCIDD/IGN'nin 2007'deki en son raporuna göre, iyot replasmanı için gebelerde de en etkili yol olarak tuzların iyotlanması bildirilmiştir. İlave iyot desteğine ancak tuzların iyotlanması başarısız olursa ihtiyaç duyulacağı belirtilmektedir. Bu noktada önemli olan, gebenin içinde bulunduğu toplumun 'iyot yeterli' bir toplum olup olmadığıdır. WHO/ICCIDD/IGN raporuna göre, gebenin yaşadığı toplum iyot yeterli bir toplum ise teorik olarak kişinin iyot depoları gebelik boyunca yeterli olacağından ilave iyot desteğine ihtiyaç duyulmaz. Ancak, dünyanın farklı ülkelerinde uygulama biraz daha farklıdır. Örneğin; Amerikan toplumu iyot yeterli bir toplum olmasına rağmen, Amerikan Tiroid Birliği (ATA) hem bir önceki hem de bu yıl içinde yayımlanan kılavuzlarında, tüm gebelerin ilave iyot desteği almasını önerirken, yine Avrupa Tiroid Birliği (ETA) 2014 kılavuzunda, 150 µg/gün iyot içeren destek önermektedir; hem 2007 hem de 2012 kılavuzunda Endokrin Topluluğu (Endocrine Society) ise ilave iyot desteği önermemektedir.

Ülkemizde gebelerde yapılan çalışmalar son zamanlara kadar sınırlı sayıda ve sınırlı gebe ile olsa da son yıllarda sevindirici bir biçimde bu çalışmaların sayısında artış izlenmektedir. Yakın zamana kadar sınırlı sayıda gebe ile Türkiye'nin farklı bölgelerinden yapılan çalışmalarda, medyan ÜİK 77-149-7 µg/L arasında değişirken, taranan gebelerin %49-90'ında İE mevcudiyeti gözlenmiştir. Son yıllarda yapılan geniş kapsamlı çalışmalardan, daha önceden iyot yeterli bölge olarak gösterilen Trabzon'da 864 gebede yapılan taramada, gebeler arasında iyotlu tuz kullanım oranı %90,7 olmasına rağmen, medyan ÜİK 102 µg/L olarak bulunur iken, yine daha önceden iyot yeterli bölge olduğu gösterilen İstanbul'da 3.543 gebede yapılan bir çalışmada, medyan ÜİK 77 µg/L ve gebelerin %90'unda İE bulunmuştur. Aynı şekilde, Ankara'da 372 gebede yapılan çalışmada, birinci trimesterde %76, 2. trimesterde %82 ve 3. trimesterde %91 gebede iyot eksikliği olduğu ortaya konmuştur. Bu da göstermektedir ki ülkemizin birçok bölgesinde iyot sınırda yeterli olmasına rağmen, gebelerde hâlâ ciddi oranda İE mevcuttur. Gebelerin yeterli iyot desteği aldığından emin olunması gereklidir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, ülkemizde gebelerde ilave iyot desteği verilmesini önermektedir.

15.7. Sonuçlar

Son 10-15 yıl içerisinde, İP programında ciddi yol alınmıştır; 2007 yılına kadar alınan yol hiç de azımsanamayacak düzeydedir. Bu tarihte çoğu il merkezinde problem çözülmüş gözük-

mektedir. Az sayıda il merkezinde problem sürmektedir. Ancak kırsal alanda durum farklıdır, sadece iyotlu tuz kullanımının artırılması ve kodekse uyumun daha iyi kontrolü ile kırsalda da problem çözülecek gibi görünmektedir. 2012 yılı verileri, 2007-2012 arasında özellikle kırsalda ne kadar yol alınabildiği konusunda son derecede önemlidir.

Gebe ve laktasyondaki kadınlar için verilerimiz her geçen gün artmaktadır. Elimizdeki mevcut veriler gebelik ve laktasyonda artan iyot gereksinimi düşünüldüğünde, sadece iyotlu tuz ile bunun karşılanamadığını göstermektedir. O hâlde bu risk grubunun günde 100-150 µg iyot suplementasyonu, gebede tuzun kısıtlandığı durumlarda ise 200-250 µg/gün iyot desteği alınması gereklidir. Bu konuda monitörizasyonun devam etmesi de mutlaka gereklidir.

Özellikle büyük şehirler için iyotlu tuz dışındaki kaynaklardan da iyot alımı söz konusudur.

Yüksek değerlere (%2-3) dikkat edilmeli, ancak bunun profilaksiye engel teşkil etmemesine de önem verilmelidir. Özellikle, İstanbul gibi medyanların 200 µg/L civarına yaklaştığı bölgelerde besin zenginleştirmede kullanılan iyoda dikkat edilmeli ve gereksiz iyot suplementasyonu yapılmamalıdır.

Sürekliliğin sağlanması son derecede önemlidir. Unutulmamalıdır ki bulunduğumuz coğrafyada doğada iyot eksikliği devam etmektedir ve profilaksi bırakıldığı anda yıllar içerisinde başladığımız yere döneceğimiz açıktır.

Ülkemizde, gebelikte izole hipotiroksinemi varlığında İE düşünülmeli ve öncelikle iyot desteği verilmelidir.

TEMĐ ÖNERİLERİ İYOTLU EKSİKLİĞİ ve İYOTLU TUZ KULLANIMI

- Son 10 yıl içerisinde ciddi yol alınsa da ülkemiz de hâlen iyodu sınırda yeterli bir bölgedir.
- Şehir merkezi ile kırsal arasında anlamlı farklar vardır ve kırsal da bazı bölgelerde ciddi-orta derecede İE'nin sürdüğü düşünülmektedir.
- Sadece iyotlu tuz kullanımının artırılması ve kodekse uyumun daha iyi kontrolü ile bebek, çocuk ve yetişkinler için sorun çözülebilir.
- Gebe ve laktasyondaki kadınlar İE için özel bir risk grubu oluşturmaktadır.
- Gebelerin izin verilen iyotlu tuz tüketimine ve yaşadığı bölgeye göre, ÜİK tayini yapılmaksızın günde 100 ila 300 µg iyot desteği alınması gerekir.
- Bu destek multivitaminlerle, folik asit ile kombine preparatlarla veya sadece KI içeren tabletlerle verilebilir.
- Desteğe gebelik planlandığında başlanıp, gebelik dönemi ve laktasyon tamamlanincaya kadar devam edilmelidir.
- Ülkemizde gebelikte izole hipotiroksinemi varlığında öncelikle İE düşünülmeli ve iyot desteği verilmelidir.

REFERANSLAR

1. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CD. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008;372:1251-1262.
2. Miot F, Dupuy C, Dumont J, Rousset B. Thyroid hormone synthesis and secretion/ Chapter 2/www.thyroidmanager.com/Erişim: Eylül 2016.
3. WHO, UNICEF, ICCIDD: Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: A Guide for Programme Managers. Geneva, WHO, 2007.
4. Eastman CJ, Zimmermann MB. The iodine deficiency disorders/Chapter 20/www.thyroidmanager.com/Erişim: Eylül 2016.
5. Andersen S, Karmisholt J, Pedersen KM, Laurberg P. Reliability of studies of iodine intake and recommendations for number of samples in groups and individuals. *Br J Nutr* 2008;99:813-818.
6. Pearce EN, Caldwell KL. Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr* 2016;104(Suppl): 898S-901S.
7. Erdoğan G, Erdogan MF, Emral R, et al. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodination. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 224–228.
8. Erdogan MF, Ağbaht K, Altınsu T, et al. Current iodine status in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2009;32:617-622.
9. Hacettepe University Institute of Population Studies Ministry of Health. Turkey Demographic and Health Survey. Iodization of table salts. Ankara, Turkey: 2003. p.145-147.
10. Middle East Technical University Department of Sociology. Usage of Iodized Salt in Turkey. Ankara, Turkey, pp 14-21.
11. Aboul-Khair SA, Crooks J, Turnbull AC, Hyten FE. The physiological changes in thyroid function during pregnancy. *Clin Sci* 1964;27:195-207.
12. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1071-1078.
13. Andersen SL. Iodine status in pregnant and breastfeeding women: a Danish regional investigation. *Dan Med J* 2015;62. pii: B5074.
14. Andersen SL, Laurberg P. Iodine supplementation in pregnancy and the dilemma of ambiguous recommendations. *Eur Thyroid J* 2016;5:35-43.
15. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RB, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-389.
16. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, Lamm SH, Mitchell MI, Pearce E, Robbins J, Rovet JF. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: a recommendation of the American THYROID Association. *Thyroid* 2006;16:949-951.
17. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76-94.
18. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinner D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:S1-S47.
19. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-25657.

20. Mocan MZ, Erem C, Telatar M, et al. Urinary iodine levels in pregnant women with and without goiter in the Eastern Black Sea part of Turkey. *Trace Elem Electrolyt* 1995;12:195-197.
21. Egri M, Ercan C, Karaoglu L. Iodine deficiency in pregnant women in Eastern Turkey (Malatya Province): 7 years after the introduction of mandatory table salt iodization. *Public Health Nutr* 2008;12:849-852.
22. Kışlal F, Çetinkaya S, Dilmen U, et al. Cord blood thyroid-stimulating hormone and free T4 levels in Turkish neonates: is iodine deficiency still a continuing problem? *Pediatr Intern* 2010;52:762-768.
23. Köksal E, Pekcan G. Urinary iodine excretion in pregnant women and their outcome. *Micronutrient Forum*, 16-18 April 2007. İstanbul: Abstract Book. http://www.micronutrientforum.org/meeting2007/MN%20Forum%20Program%20Part%20II_Abstracts.pdf
24. Çetinkaya K, İnceç M, Çetinkaya S, et al. Iodine deficiency in pregnancy and in women of reproductive age in Erzurum. *Turk J Med Sci* 2012;42:675-680.
25. Kut A, Gursoy A, Şenbayram S, et al. Iodine intake is still inadequate among pregnant women eight years after mandatory iodination of salt in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2010;33:461-464.
26. Kutlu AO, Kara C. Iodine deficiency in pregnant women in the apparently iodine-sufficient capital city of Turkey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:615-620.
27. Anaforoğlu İ, Algün E, İnceçayır Ö, Topbaş M, Erdoğan MF. Iodine status among pregnant women after mandatory salt iodisation. *Br J Nutr* 2016;14:405-410.
28. Oral E, Aydoğan Mathyk B, Aydoğan BI, Acıkgöz AS, Erenel H, Celik Acıoğlu H, Anık İlhan G, Dane B, Özel A, Tandoğan B, Cakar E, İsci H, Kayan B, Aslan H, Ekiz A, Sancak S, Celik A, Yoldemir T, Uzun O, Erdoğan MF. Iodine status of pregnant women in a metropolitan city which proved to be an iodine-sufficient area. Is mandatory salt iodisation enough for pregnant women? *Gynecol Endocrinol* 2016;32:188-92.
29. Aktaş A, Aydın Ü, Aydoğan Bİ, et al. Iodine status, thyroid volume and nodularity during pregnancy. 38th Annual Meeting European Thyroid Association, Snatiago de Compostela (Spain), 6-10 September 2014.

ÖTİROİD DİFFÜZ GUATR

14.1. Tanım

Guatr, tiroid bezinin hastanın yaşı ve cinsiyeti için normal olarak tanımlanan boyuttan büyük olması demektir. Ülkemiz için normativ bir değer yoktur ancak genel olarak kadınlar için 10 ml erkekler için 15 ml'den büyük olması guatr olarak tanımlanabilir.

Tiroid bezi diffüz olarak büyümüş ise büyümeye nodül oluşumu, malignite ya da otoimmünite eşlik etmiyorsa ve hasta ötiroid ise bu durum ötiroid diffüz guatr (ÖDG) olarak adlandırılmaktadır. Bu tablo basit guatr, non-toksik diffüz guatr, olarak da isimlendirilmektedir. Epidemiyolojik olarak da sporadik veya endemik olarak sınıflandırılır. Toplumun %10'undan fazlasında veya 6-12 yaş okul çağı çocuklarının %5'inde guatr bulunduğu endemik guatr, bu oran %5'in altında ise sporadik guatr olarak tanımlanmaktadır.

İyodun vücuttaki bilinen en önemli etkisi tiroid hormonunun yapısına girmektir. Yetişkinlerde diyetle alınması önerilen günlük iyot miktarı 150 µg, gebelerde ve laktasyonda ise 250 µg'dır. Günlük alınan iyot miktarı 50 µg'ın altına inmedikçe tiroidin iyot içeriği normal sınırlar içerisinde kalır, fakat bu kritik sınırın altında bezin iyot içeriği normal tutulamaz ve bu durum uzar ise guatr oluşur. İyot eksikliği (İE) sonucu TSH'de süregelen artış, başlangıçta tiroid bezinde homojen diffüz büyümeye neden olur, ancak folliküller normal morfolojisini korur. Yıllar geçtikçe guatrojenik stimulus devam ederse normal sınırlar içerisinde de olsa TSH'deki artışla yapısal heterojenite ve sonuçta tiroid bezi içerisinde bir veya birden fazla nodül oluşumu gerçekleşir (ötiroid diffüz nodüler guatr). Zamanla bu nodüllerin otonomi kazanması ile de hastalar ötiroid durumdan hipertiroid duruma geçebilirler (toksik nodüler guatr).

Tablo 1. Guatr Sınıflandırması

Evre 0	Palpasyon ve inspeksiyon ile guatr yok
Evre 1a Evre 1b	Normal, nötral duruş sırasında tiroid palpe edilebilir, ancak dışarıdan görülmez Boyun ekstansiyonda iken izlenebilen ve palpe edilebilen guatr
Evre 2 Evre 3	Normal nötral duruş sırasında tiroid palpe edilebilir ve görülür Uzaktan da izlenebilen dev guatrlar

14.2. Etiyoloji

Dünyada İE, endemik ve sporadik guatrın en sık nedenidir. Önlenebilir bir neden olması çok önemlidir. Bir toplumdaki İE düzeltildikçe guatr sıklığı azalmaktadır. İE'nin derecesi ile guatr prevalansı ve guatr büyüklüğü arasında direkt bir bağlantı mevcuttur. Ülkemiz ciddi orta derecede bir İE bölgesi olup, 1999'da sofrta tuzlarının zorunlu iyotlanması sonucu, iyodu sınırdan yeterli bir ülke hâline gelmiştir.

Öte yandan bazı ülkelerde (Brezilya, Şili, Japonya, Fildişi Sahili gibi), iyot fazlalığının da iyodun tiroid hormonlarının sentez ve salgılanmasının azalmasına yol açması nedeni ile guatrojenik etki gösterdiği bilinmektedir.

Guatr oluşumunda sigara içmek (tiyosiyanat içerir), doğal guatrojenler, selenyum veya çinko eksikliği, emosyonel stres, oksidatif stres, endokrin bozucular, dishormonogenez, bazı ilaçlar (lityum), enfeksiyonlar ve genetik faktörler de önemlidir (Tablo 2). İlginç olarak alkol ters etki göster-

Tablo 2. Doğal Guatrojenler

Guatrojenler	Ajan	Etki mekanizması
Darı, soya	Flavonoidler	Tiroid peroksidaz aktivitesi bozar
Cassava (manyok otu), tatlı patates, süpürge darısı, Lima fasulyesi, keten tohumu	Siyanogenetik glikozidleri tiyosiyanatlara metabolize eder	İyodun tiroid bezine alımını inhibe eder
Babassu hindistan cevizi, mandioca	Flavonoidler	Tiroid peroksidaz aktivitesini inhibe eder
Turpgillerden sebzeler; lahanaya, karnıbahar, brokoli, şalgam	Glikozinolatları içerir	Metabolitleri, iyodun tiroid bezine alımında iyot ile rekabet eder. Tiroid bezinin iyot alımını bozar
Deniz yosunu	İyot fazlalığı	Tiroid hormonlarının salınımını inhibe eder
Malnütrisyon	A vitamini eksikliği	Artan hipofiz TSH β subünit mRNA düzeyi ile artan TSH uyarısı
	Demir eksikliği	Heme bağlı TPO aktivitesini azaltır ve iyot profilaksi etkinliğini azaltabilir
Selenyum	Selenyum eksikliği	Tiroid bezinde peroksidler birikir ve deiyodinaz eksikliğine neden olur; tiroid hormon sentezini bozar

mektedir. Muhtemelen direkt toksik etkisi nedeni ile tiroid volümünü azaltmaktadır. Endojen faktörler arasında cinsiyet önemlidir. Guatr, kadınlarda erkeklerden 5-10 kat daha sık görülmektedir.

Selenyum, insan sağlığı için önemli ve gerekli olan esansiyel eser elementlerden biridir. Ana kaynağı diyetteki deniz ürünleri, yumurta, ekmekek, tahıllar ve süt ürünleridir. Etkisini yapısında bulunan selenoproteinler yoluyla gösterir. Selenyum, normal tiroid bezinde yüksek konsantrasyonda (0,72 µg/g) bulunur. Tiroid bezinde bulunan ve H₂O₂ gibi toksik oksijen türevlerinin detoksifiye edilmesinden sorumlu olan glutatyon peroksidaz ve superoksit dismutaz enzimlerinin yapısında bulunmaktadır. Buna ek olarak, T4'ün T3'e dönüşmesinde görev alan 5' deiyodinazların yapısında da yer almaktadır. Selenyum eksikliği, glutatyon peroksidaz eksikliğine ve böylece H₂O₂ birikmesine yol açmaktadır. Bu da tiroisit harabiyetine ve tiroid bezinde fibrozis gelişmesine neden olur. Ayrıca, T4'ün T3'e dönüşmesi de bozulmaktadır. Tüm bu etkiler selenyum eksikliğine ek olarak iyot eksikliği varlığında da ortaya çıkmaktadır.

Tiyosiyanat sigarada da bol miktarda bulunur. İyodun tiroid bezine alımında iyot ile rekabet eder. Tiroid bezinin iyot alımını bozar.

Bir başka guatrojen grup fenollerdir. Suda bol miktarda bulunurlar. Yüksek konsantrasyonlara ulaşmaları çok nadirdir. Böyle yüksek konsantrasyonlarda fetal ve neonatal gelişmeyi engellerler. Polivinil florür ürünleri fitalat esterleri içerir ve bunların yüksek konsantrasyonlarda sıçanlarda guatra neden olduğu gösterilmiştir.

İyot alımı yeterli ise gıdalarda ve içme suyunda bulunan bu guatrojenlerin guatr oluşturu etkileri çok hafif olmaktadır.

Ailevi ötiroid guatr vakalarının incelenmesi, bu vakalarda tiroid fizyolojisinde rol alan genlerle ilişkili genetik yatkınlığın önemli olduğunu göstermiştir. Başlıca aday genler olan dual oksidaz 2 (DUOX2) geni, tiroglobulin geni, tiroperoksidaz (TPO) geni, TSH reseptör ve sodyum/iyot simporter (NIS) genleri guatr ile ilişkili bulunmuştur.

14.3. Tanı

Kesin tanı ve ayırıcı tanı için sT4 ve TSH, tiroid antikorları, özellikle anti-TPO ölçülmelidir. Bu değerler ÖDG'li hastalarda normal bulunur. Ciddi İE'ye bağlı endemik guatr tablosunda T4 düşük-normal, T3 normal-yüksek ve TSH normal ya da üst sınıra yakın olabilir. Başlangıç değerlendirmesi inspeksiyon ve palpasyon ile yapılır. Guatr büyüklüğü, bası belirtisi varlığı tespit edilmelidir. Palpasyonda nodül veya nodül şüphesi uyanırsa ve/veya nodülün veya diffüz kısmın büyüklüklerini objektif olarak saptayabilmek ve tedavi takibi yapabilmek için US gereklidir. ÖDG'de tiroid sintigrafisine gerek yoktur.

14.4. Klinik

Hastalar ötiroid olduğu için hormonal fonksiyon bozukluğuna (hipotiroidi veya hipertiroidi) ait semptom ve bulgular görülmez. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastanın boyun yapısına göre tiroid volümü 40 mL veya daha fazla ise genellikle gözle görülebilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün guatr sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir. Tiroid bezi yıllarca tedavisiz kalıp ciddi şekilde büyürse trakeaya, özefagusa, komşu damar ve sinirlere bası yapabilir ve buna bağlı stridor, dispne, disfaji, disfoni, yüz ve boyunda siyanoz görülebilir. Bu venöz dönüş bozukluğunun kolları kaldırınca belirginleşmesine 'Pemberton Belirtisi' ismi verilir. Özellikle, substernal yerleşim gösteren "plonjan" guatlarda bu durum daha belirgindir. Guatrın büyüme hızı ve guatrın yeri semptomların ortaya çıkmasını belirler. Retrosternal guatr sıklıkla disfajiye, retrorakeal guatr dispneye yol açmaktadır. Genellikle 40-50 yaşından büyük kişilerde daha sık rastlanmaktadır. Diğer nadir durumlar ise vokal kord paralizisi, frenik sinir felci ve Horner sendromudur.

14.5. Korunma

ÖDG endemik bir hastalık olduğuna göre, toplum sağlığı açısından bireysel vakaların tedavisinden daha önemlisi toplumu iyot profilaksisi ile bu hastalıktan korumaktır. Türkiye'de 1999'da çıkarılan bir yasa ile tüm sofraya tuzlarının zorunlu olarak iyotlanması öngörülmüştür. Ayrıca, iyot ihtiyacı artan risk grubunda olan bireylerde, hamilelerde ve laktasyonda iyotlu tuza ek olarak iyot desteği kullanılmalıdır. İyot piyasada multivitaminlerle, folik asitle birlikte bulunabildiği gibi potasyum iyodür (KI) içeren 100 µg tabletler şeklinde mevcuttur. Gebelik ve laktasyonda günde 100-150 µg iyot desteği gerekir.

14.6. Tedavi

Tedavinin amacı, tiroid bezindeki büyümenin durdurulması veya büyümeye bağlı olarak ortaya çıkan basının giderilmesidir.

ÖDG tedavisi için literatürde kanıta dayalı yaklaşım önerisi bulunmamaktadır. Asemptomatik ve küçük ötiroid guatrı olan hastaların hiçbir özel tedaviye ihtiyacı yoktur. İyotlu tuz kullanımı kendisi için belki, ama ailesinde özellikle kendisinden küçükler için mutlak yararlı olacaktır. Asemptomatik hastalarda sadece takip yeterlidir. Bunun dışında ilaç tedavisi, RAI tedavisi ve cerrahi diğer tedavi seçenekleridir. Tedavi seçenekleri arasında her hasta için risk ve yarar dengesi gözetilerek seçim yapılmalıdır.

İE, ÖDG'nin ana nedeni olduğu için İE'nin düzeltilmesi tedavinin ana hedefidir. Çocuklarda ve puberte öncesinde günde 90-150 µg iyot verilmesi önerilmektedir. Puberte döneminde ve

genç erişkinlerde de iyot tedavisi verilmesi düşünülebilir, ancak bu dönemde tedavinin yeterince başarılı olduğunu gösteren kanıt yoktur.

İyot monoterapisi yerine, erişkinlerde LT4 ve iyodun birlikte kullanılması da önerilmektedir. Bu tedavi ile 12-18 ay içinde tiroid bezinde belli bir küçülme ortaya çıkmaktadır. Özellikle iyot alımının düşük veya sınırdaki olduğu bölgelerde, tiroid hacminin azaltılmasında ve yeni nodül gelişimini engellemede etkili olabilir. Bu tedaviyi izleyen yıllarda hastanın yeterli iyot alımını sürdürmesi gereklidir.

Eski yıllarda yapıldığı gibi, LT4 ile TSH süpresyon tedavisi ise önerilmemektedir. Böyle bir yaklaşım tiroid içindeki iyot eksikliğini artırmakta, kardiyovasküler sistem (atriyal aritmiler) ve kemik metabolizması (kemik mineral yoğunluğunda azalma) için zararlı olabilmektedir.

14.6.a. RAI ile Ablasyon

Çoğunlukla hipertiroidizm ve tiroid kanseri tedavisinde kullanılsa da ötiroid nodüler guatrlı hastalarda da güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilir. Ancak ülkemizde, ÖDG ve ÖDMNG'lerde RAI tedavisi sık kullanılan bir yöntem değildir. Cerrahi endikasyonu olduğu hâlde cerrahiye reddetmiş büyük, bası yapan guatrlarda veya cerrahi açıdan yüksek riskli ileri yaşlı hastalarda tiroid bezini küçültmek amacıyla kullanılabilir. Tiroid volumünde birkaç yıl içinde %40-60 arasında azalma sağlayabilir. ÖDG'de ise RAI kullanımı ile ilgili çalışmalar gözlemsel ve sayı olarak azdır.

14.6.b. Cerrahi

Evre II, guatrlı olan genç, orta yaşlı hastalarda, bezde çok sayıda nodül varlığında, bası semptomları da varsa, malignite ve/veya kuşkusuna varsa cerrahi tedavi düşünülmelidir. Dev guatrlarda, özellikle genç, orta yaşlarda kozmetik nedenler de cerrahi seçiminde etkili olabilir.

14.7. Takip

Hastalar yıllık aralıklarla kontrol edilmelidir. Kontrol sırasında tiroid hormonlarının düzeyinde bir değişiklik olup olmadığının (TSH ölçümü) ve tiroid bezinin hacminde artma olup olmadığının ve yeni nodül formasyonu olup olmadığının US ile takibi yapılmalıdır.

TEMĐ ÖNERİLERİ ÖTİROİD DİFFÜZ GUATR

- Ötiroid diffüz guatrın en sık nedeni iyot eksikliğidir.
- İyotlu tuz ile iyot profilaksisi toplumu bu hastalıktan korumaktadır. Ayrıca iyot eksikliği bölgesi olan ülkemizde, gebelerde ve laktasyonda iyotlu tuza ek olarak günde 100-150 µg iyot desteği verilmelidir.
- Ülkemiz için yeterli iyot alındığında, guatrojen barındırdığı bilinen besinlerin tüketimine sınırlama önerilmemektedir (karalahana vs.).
- Çocuklarda ve adölesanlarda iyot eksikliğine bağlı guatrın tedavisinde LT4 birkaç yıl süre ile kullanılabilir.
- Yetişkinde ÖDG veya nodüller için LT4 tedavisi ile TSH süpresyonu tedavisi önerilmez.
- Genç, orta yaşlı hastalarda, büyük substernal, trakea/özefagus basısı yapan ötiroid diffüz ve/veya nodüler guatr varlığında cerrahi tedavi düşünülmelidir.
- Cerrahi endikasyonu olduğu hâlde cerrahi reddetmiş büyük, bası yapan guatlarda veya cerrahi açıdan yüksek riskli ileri yaşlı hastalarda tiroid bezini küçültmek amacıyla RAI kullanılabilir.

REFERANSLAR

1. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *J Endocrinol Invest* 2016;39:357-373.
2. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009;30:376-408.
3. Singer J, Eszlinger M, Wicht J, Paschke R. Evidence for a more pronounced effect of genetic predisposition than environmental factors on goitrogenesis by a case control study in an area with low normal iodine supply. *Horm Metab Res* 2011;43:349-354.
4. Medeiros-Neto G, Camargo RY, Tomimori EK. Approach to and treatment of goiters. *Med Clin North Am* 2012;96:351-368.
5. Führer D, Bockisch A, Schmid KW. Euthyroid goiter with and without nodules-diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:506-515.
6. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2786-2795.
7. Erdoğan G, Erdogan MF, Emral R, Baştemir M, Sav H, Haznedaroğlu D, Ustündağ M, Köse R, Kamel N, Genç Y. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodination. *J Endocrinol Invest* 2002;25:224-228.
8. Erdoğan MF, Ağbaht K, Altunsu T, Özbaş S, Yücesan F, Tezel B, Sargin C, İlbeğ I, Artik N, Köse R, Erdoğan G. Current iodine status in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2009;32:617-622.
9. Gürsoy A, Erdoğan MF. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji. İstanbul: 2012.
10. Aral YT. Tiroid hastalıklarında tedavi seçenekleri ve öncelikleri. *Klinik* 2014;7:3.

TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

15. Giriş

Tiroid nodülleri, günlük pratikte sık karşılaşılan problemlerdendir ve son 20 yılda ultrasonografi (US) nin klinik kullanımındaki artışıyla birlikte prevalans artmaktadır. Buna paralel olarak, tiroid kanser insidansı da tüm dünyada artmaktadır ve nodül boyutundan bağımsız olarak tüm nodüllerin yaklaşık %5'inde görülmektedir. Nodüllerin büyük çoğunluğu benign olmasına rağmen, US ile amaç, saptanan nodülün malign mi benign mi olduğunu öngörmek, TİİAB ve cerrahi ihtiyacını değerlendirmektir.

Yüksek çözünürlüklü tiroid US'si, nodüllerinin tespitinde en hassas yöntemdir. Tiroid nodülü veya şüphesi olan tüm hastalara US, nodül parankimi ve gerekirse servikal lenf nodularının değerlendirilmesi için mutlaka yapılmalıdır. Günümüzde tiroid US, klinisyen için FM'nin bir parçası olarak düşünülmelidir. Endokrinologların kendi US'lerini yapması ile hasta takibi, konforu, tanısal işlemlerin doğruluğunda büyük bir iyileşme sağlamaktadır. Endokrinoloji eğitiminde US öğrenmenin yasal zorunluluk olması ülkemiz için tiroid hastalıklarının tanısında ve takibinde büyük fark yaratacaktır.

US, hasta yatar pozisyonda boyun hafif ekstansiyonda (omuz-boyun altına ince bir yastık koyarak) iken loş bir ortamda yapılmalıdır.

15.1. Tiroid Ultrasonografisinde Nodül Terminolojisi

Homojen eko: Eko dağılımı aynı, benzer olan yapılar için kullanılır.

Heterojen eko: Eko dağılımı farklı, benzer olmayan yapılar için kullanılır.

Anekoik (ekolusen): Eko yansıması olmayan yapılar.

Kompleks (karışık) eko paterni: Hem kistik hem solid yapılar içeren heterojen yapı.

Hiperekojen (ekojenik): Sesi yansıtabilen yapılar. Tiroide göre beyaz, parlak, açık tonlar.

Hipoekoik (ekopenik): Sesi az yansıtabilen yapılar. Tiroide göre siyah, koyu tonlar.

Belirgin hipoeikoik: Boyun önü kaslara göre daha siyah, koyu tonlar.

İzoekoik: Çevre tiroid dokusu ile benzer eko yoğunluğuna sahip yapı.

Kistik: Sesi tam olarak tutup geri yansıtmayan tamamen siyah oluşumlar, arkalarında sesin hızlanması ile arka duvar parlaklığı bırakırlar.

Kalsifikasyonlar: Dokuda kalsiyum çökmesine bağlı bembeyaz ve genellikle arkasında, sesin kesilmesine bağlı koyu sonik kuyrukları olan parlak beyaz yapılar (mikro-noktasal-lineer-yumurta kabuğu).

■ **Makrokalsifikasyon:** >1 mm geniş, posterior akustik gölgelenmesi olan kaba kalsifikasyon.

■ **Mikrokalsifikasyon:** <1 mm küçük yuvarlak kalsifikasyon.

■ **Yumurta kabuğu-çizgisel kalsifikasyonlar:** Nodülü çepeçevre veya kesikli çizgiler şeklinde çevreleyen ince bir hat görünümünde olan ekojenik çizgiler.

Akustik gölge ('sonic tail'): Sesin lezyon arkasında kaybı, lezyon arkasında siyah bir kuyruk olarak izlenir.

Yapısı: Nodül içindeki yumuşak doku ya da sıvının oranı.

■ **Solid:** Nodülün tama yakınının yumuşak dokudan oluşması, sıvı kısmı %10'dan az.

■ **Mikst (karışık) baskın olarak solid:** Sıvı miktarının %10'dan fazla %50'den az olması.

■ **Mikst baskın olarak kistik:** Sıvı miktarının %50'den fazla %90'dan az olması.

■ **Kistik:** Tamamen sıvı olması.

Kuyruklu yıldız görüntüsü: Sesin solid dokuda ve sıvı içerisinde farklı iletim hızlarında ilerlemesi ve kistik komponentin içindeki solid debrilerin (fibrin, kolloid vs.) yankılanma artefaktlarına bağlı olarak kuyruk gibi parlak, ekojenik görünüm vermesidir.

Kenar düzeni: Tiroid nodülünün sınırları;

■ **İyi sınırlanmış:** Tiroid dokusundan keskin olarak ayrılabilen nodül.

■ **Düzgün sınırlı:** Tiroid dokusundan ayrılabilen nodül.

■ **Belirsiz sınırlı:** Tiroid dokusundan tam olarak ayrılamayan nodül.

■ **Düzensiz sınırlı:** Tiroid dokusundan ayrılabilen fakat kenar girinti, çıkıntıları olan nodül.

● **Spiküle:** Birden fazla keskin girinti.

● **Mikrolübüle:** Birden fazla keskin olmayan girinti.

Biçim:

- **İrregüler:** Ovoid veya yuvarlak dışında düzensiz şekilli nodüller.
- **Oval:** Ön-arka çapı, transvers çapından küçük olan nodüller.
- **Yuvarlak:** Ön-arka çapı, transvers çapına eşit olan nodüller.
- **Genişliğinden uzun:** Ön-arka (AP) çapı, transvers (T) çapından büyük olan nodül (AP/T >1).

Süngerimsi görünüm: Solid doku içerisinde küçük kistik alanların septalarla ayrıldığı ve nodül hacminin yarısından fazlasının bu şekilde olduğu nodüller.

Vaskülarite

- Tip I: İntranodüler veya perinodüler akım olmaması
- Tip II: Hafif intranodüler ve belirgin perinodüler akım olması
- Tip III: Belirgin intranodüler ve hafif perinodüler akım olması.

15.2. Tiroid US'si ile Neler Değerlendirilmelidir?

Tiroid nodülü, çevre parankimden sonografik olarak ayırt edilebilen lezyon olarak tariflenir. Bir nodülün sonografik özelliklerinin belirlenmesi için gri skala ve Doppler US yapılmalıdır. Her bir nodül için belirtilmesi gereken özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Her tiroid nodülü için gri-skala ve renkli Doppler ya da "power" Doppler US yapılmalı ve boyut, lokalizasyon, yapı, ekojenite, kenar düzeni, halo özelliği, kanlanması ve kalsifikasyonları hakkında bilgi verilmelidir. İyi bir US raporu, klinisyene nodülü üç boyutlu olarak hayal etme imkânı vermelidir. Tiroid nodüllerinin US özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

US'de tek başına hem özgüllüğü hem de duyarlılığı yüksek olan bir kriter yoktur, elastografide de bu durum böyledir. Bu nedenlerle, yeni sınıflandırma sistemleri gerekliliği doğmuştur ve araştırmacılar, değişik kriterleri bir araya getirerek "TIRADS (Thyroid imaging reporting and data system)" sistemini geliştirmişlerdir. TIRADS klasifikasyonu 1 ile 5 arasındadır ve malignite yüzdeleri sırasıyla şöyledir: TIRADS 2 (%0 malignite riski), TIRADS 3 (%2-4 malignite riski), TIRADS 4 (%6-17 malignite riski), TIRADS 5 (%26-87 malignite riski). US yapılırken yüksek derecelerde "intra" ve "interobserver" değişkenliğinin olduğu çok iyi bilinen bir gerçektir. Sonuç olarak, hiçbir US özelliğinin tek başına maligniteyi benigniteden ayırabilmesi mümkün değildir. Benign nodüllerin %66'sında en az bir şüpheli US özelliği olduğu bildirilmiştir ve PTK'larında %66'sında en az bir tane şüpheli olmayan özellik raporlanmıştır.

Tablo 1. Tiroid Ultrason Raporlarında Saptanan Nodüller İçin Belirtilmesi Gereken Özellikler

Boyut (mümkünse 3 eksen mm olarak) (değilse her zaman longitudinal ölçümden iki eksen) Lokalizasyon (sağ, sol, isthmus, üst, orta, alt) Biçim: İrregüler, Oval, Yuvarlak	Kalsifikasyonlar ■ Yok ■ Mikrokalsifikasyon ■ Makrokalsifikasyon ■ Yumurta kabuğu kalsifikasyon-çizgisel
Yapısı ■ Solid ■ Kistik ■ Karışık	Halo ■ Yok ■ Kalın ya da ince ■ Sürekli ■ Kesintiye uğramış
Ekojenite ■ Hiperekoik ■ İzoekoik ■ Hipoekoik ■ Belirgin hipoekoik	Doppler sonuçları ■ Avasküler-Tip I ■ Çevresel belirgin-Tip II ■ Santral belirgin-Tip III
Kenarlar ■ İyi sınırlı ve regüler ■ Bozulmuş ve irregüler	Uzunluk (AP)>genişlik (T) ■ Mevcut ■ Yok

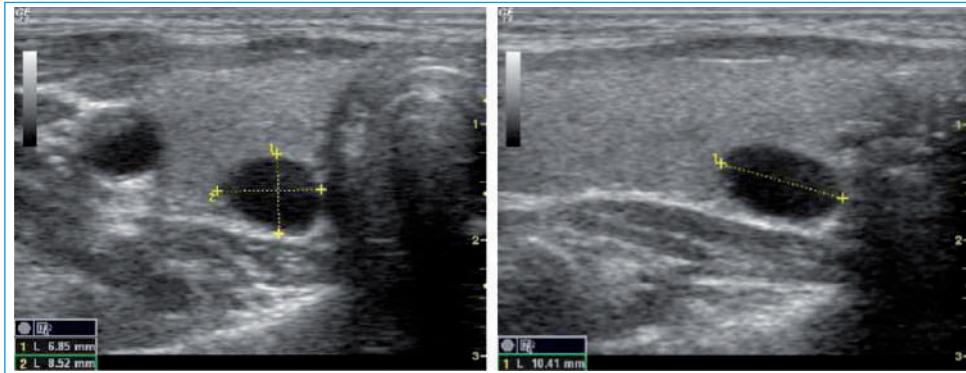
Gri Skala Nodül Özellikleri

Boyut: Tiroid nodül büyüklüğüyle malignite arasında direkt bir ilişki yoktur. Nodül boyutu ve hacmi takip için kaydedilmelidir. Nodül hacminin hesaplanması gerekir (ön-arka çap x genişlik x uzunluk x $\pi/6$) (Şekil 1). Benign nodüllerin beş yıllık takibinde 1/3'ünün büyüdüğü, 1/3'ünün değişmediği, 1/3'ünün küçüldüğü gösterilmiştir.

Tiroid nodül takibinde mümkünse aynı kişi tarafından seri US'ler yapılmalı ve değişiklikler kaydedilmelidir. Nodüde anlamlı büyüme konusunda değişik kriterler olsa da nodül çapında %20 büyüme, 2 boyutta en az 2 mm büyüme olarak tanımlanır ki bu da hacminde yaklaşık

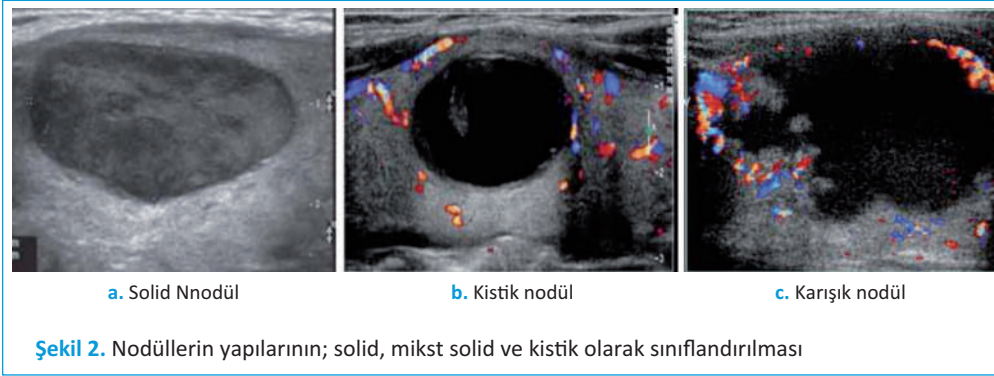
Tablo 2. Tiroid Nodüllerinin Sonografik Özelliklerine Göre Benignite ve Malignite Kriterleri

Malignite kriterleri	Benignite kriterleri
■ Hipoekoik veya belirgin hipoekoik olması	■ Saf kistik nodül
■ Mikrokalsifikasyon ■ Kesikli lineer kenar kalsifikasyonları	■ Hiperekoik olması
■ Düzensiz sınırlar	■ Halosu ve düzenli sınırları olması
■ Yükseklik>genişlik (genişliğinden uzun)	■ Süngerimsi nodül
■ Artmış nodül içi kanlanma (Tip III)	■ Bozulmamış yumurta kabuğu kalsifikasyonu
■ Boyun önü kasların invazyonu	■ Kanlanma olmaması ya da periferik olması
■ Halo olmaması ya da halonun yer yer kesilmesi	■ Nodül boyutlarında belirgin küçülme
■ Patolojik servikal lenf nodları olması	■ Multipl iç içe geçmiş nodüller
	■ Normal reaktif lenf nodları

**Şekil 1.** Tiroid nodülünün büyüklüğü her üç düzlemde de ölçülmelidir; genişlik, derinlik, uzunluk.

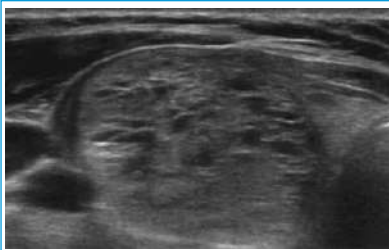
%50'lik artışa denk gelir. Bu durumda nodüle yeniden TİAB yapmak mantıklı olabilir. Ama unutulmamalıdır ki "inter-observer" farklılıklar da nodülde büyüme olarak algılanabilecek kadar büyük olabilir.

Yapısı: Solid, karışık solid, kistik ve saf kistik olarak değişebilir (Şekil 2). Nodülün içindeki solid ve kistik yapının oranına göre alt gruplara sınıflandırılabilir. Baskın olarak solid (>%10'dan fazla, <%50'den az kistik kısım) baskın olarak kistik (>%50'den fazla, <%90'dan az kistik kısım)



ve kistik (>%90'dan fazla kistik kısım). Saf kistik nodüller nadir görülürler ve malignansi riski taşımazlar (Şekil 2B). Kistik sıvı anekoiktir, ses dalgaları içinden geçer ve posterior akustik güçlenmeye sebep olurlar. Nodüllerin büyük bir çoğunluğu karışık yapıda nodüllerdir; değişen oranlarda solid ve kistik alanlar içerirler. Solid nodülün içindeki kistik kısım dejenerasyon ya da kanama sonrası oluşabilir (Şekil 2C).

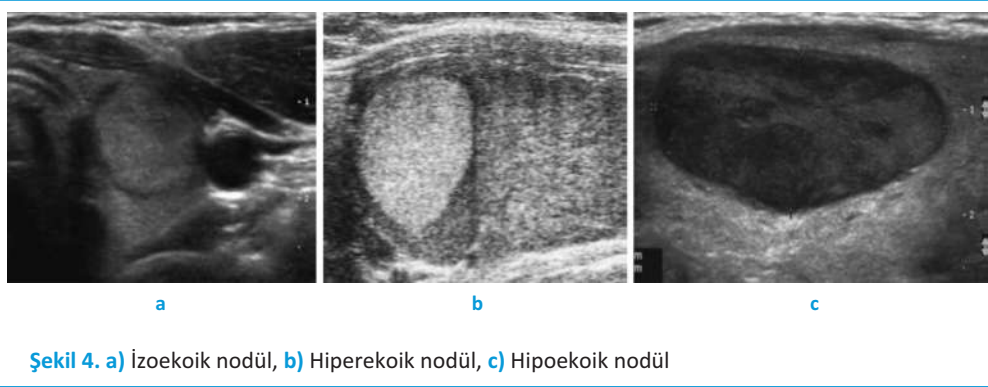
Bazı nodüllerde mikst ekojenite, <5 mm'den küçük kistik alanların ince septalarla ayrıldığı ve solid kısmın içine yayıldığı görülür. Bu tip nodüllere süngerimsi nodüller denir (Şekil 3). Bu nodüllerde malignite oranı ihmal edilebilecek kadar düşüktür.



Şekil 3. Süngerimsi ya da balpeteği nodül görünümü; sayısız küçük kistik alanlar ince septalarla ayrılır

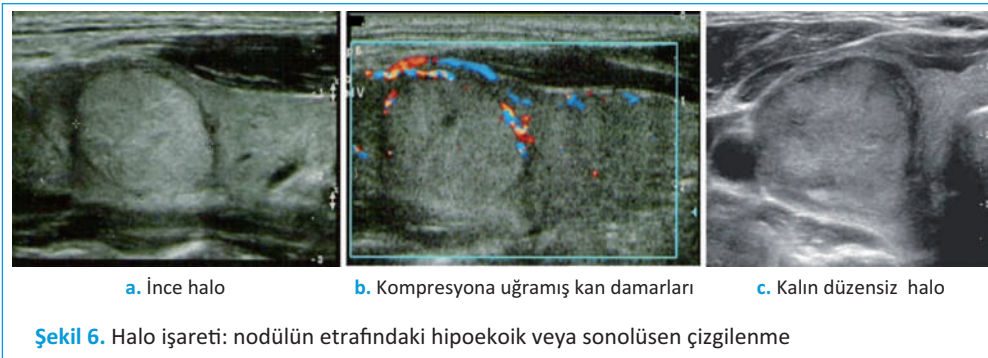
Ekojenite: Nodülün eko sinyali, çevre tiroid dokusundan daha kuvvetli ise hiperekoik nodül olarak adlandırılır. Nodülde zayıf eko sinyali söz konusu ise hipoekoik nodül, boyun önü kaslara göre daha zayıf eko sinyali söz konusu ise belirgin hipoekoik, tiroid dokusuna benzer eko sinyali söz konusu ise izoekoik nodül ismi verilir (Şekil 4). Tiroid kanserleri çoğunlukla belirgin hipoekoik nodül olarak görülmekle birlikte, benign tiroid nodüllerinin de %50 gibi büyük kısmı hipoekoiktir. Genel anlamda bakarsak, nodülün belirgin hipoekoik olması

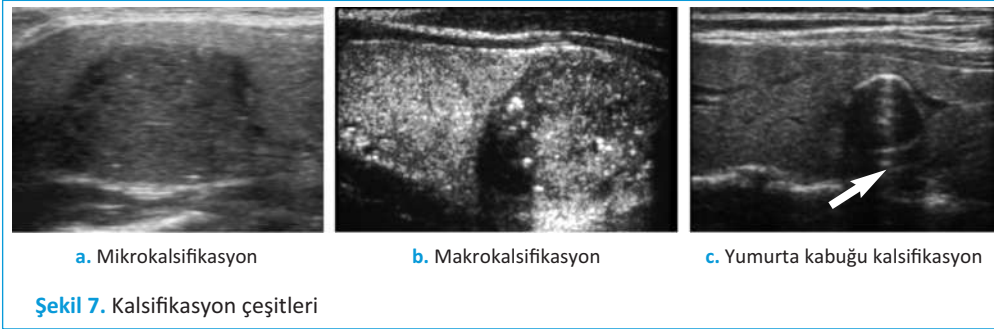
malignite için daha spesifik ve daha güvenilir bir kriterdir (Şekil 5). Hiperekoik nodüllerde malignite riski çok azdır (<%1). Fakat bu bulgu hiperekoik nodüllerde biyopsi endikasyonu olmadığını anlamına gelmez.



Halo: Nodülü çevreleyen ve etraftaki damarların baskıya uğraması sonucu ortaya çıktığı düşünülen hipoekoik veya sonolüsent ince çizgilenme halo olarak adlandırılır ve genellikle benign, nadiren de malign durumlarda görülebilir. Hipoekoik veya sonolüsent ince halo varlığı nodülün benign olduğunu düşündürür. İnce halo benign nodüllerin yarısında bulunur, malign nodüllerde daha nadirdir. Bazı yazarlar, nodül halosunun çevresinde kesintili görüntü olduğunda kanserden şüphelenmek gerektiğini belirtirler. Malignite ile ilişkili halo daha kalın ve düzen-

siz olarak izlenir ve sıklıkla kapsüllü tiroid malignitelerinde (folliküler veya Hürthle hücreli karsinom, enkapsüle papiller kanser) saptanabilir (Şekil 6).





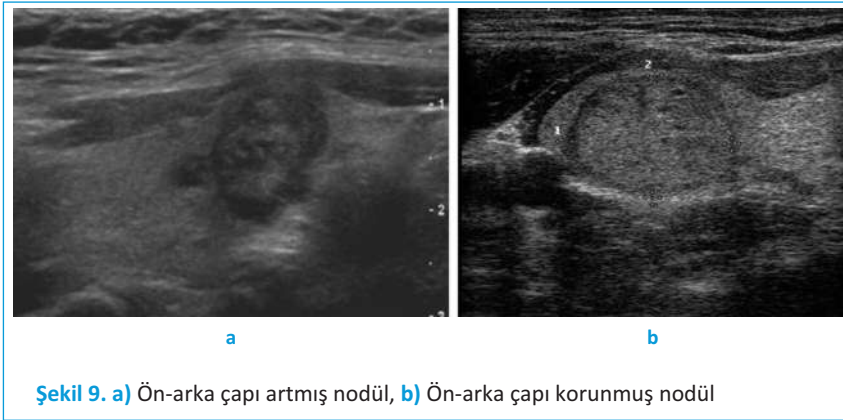
Kalsifikasyonlar: Kalsifikasyon, hiperekoik noktalar olup; mikro, makro ya da yumurta kabuğu şeklinde olabilir. En sık görülen kalsifikasyon tipi, kaba kalsifikasyon ismi verilen amorf makrokalsifikasyondur. Kaba kalsifikasyonlar, ultrason dalgalarının doku içerisinde ilerlemesini engeller, bu nedenle kalsifikasyonun distalinde ışın tarzında gölgelenme (akustik gölgelenme) olur (Şekil 10, 11). Kaba kalsifikasyonlar nodül çevresinde yoğunlaşıp US’de yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyon örneği gösterebilir. Bu tip kalsifikasyonlar benign nodüllerde sıklıkla ve kesikli ise nadiren malignite ile birlikte bulunurlar. Mikrokalsifikasyonlar nodül içerisinde, nokta tarzında (<1 mm) multipl parlak eko sinyali veren kalsifikasyonlardır. Akustik gölgelenmeye yol açmazlar. Patolojik olarak bu mikrokalsifikasyonların, kalsifiye psammoma cisimlerini gösterdiği düşünülür. Eğer hiperekoik alan posterior hiperekoik bir kuyruğa sahipse (kuyruklu yıldız görüntüsü) bu bir reverbasyon artefaktıdır, sıklıkla yüksek kolloid miktarı ya da kistik nodüllerle ilişkilidir ve gerçek mikrokalsifikasyon değildir. Bir nodül hem makrokalsifikasyon hem de mikrokalsifikasyon içeriyorsa mikrokalsifikasyon varmış gibi yaklaşılmalıdır ve oldukça yüksek risklidir. Nodülün merkezinde makrokalsifikasyonlar etrafında mikrokalsifikasyonlarla çevre-

lenmişse santral nekroz ve periferik psammoma cisimcikleri içeren bir DTK olabilir. Mikrokal-sifikasyon varlığı yüksek malignite riski ile beraberdir (Şekil 7). Santral, kaba amorf, makro-kalsifikasyonlar daha önce TİİAB yapılan nodüllerde TİİAB'ye bağlı alanlar da olabilir.

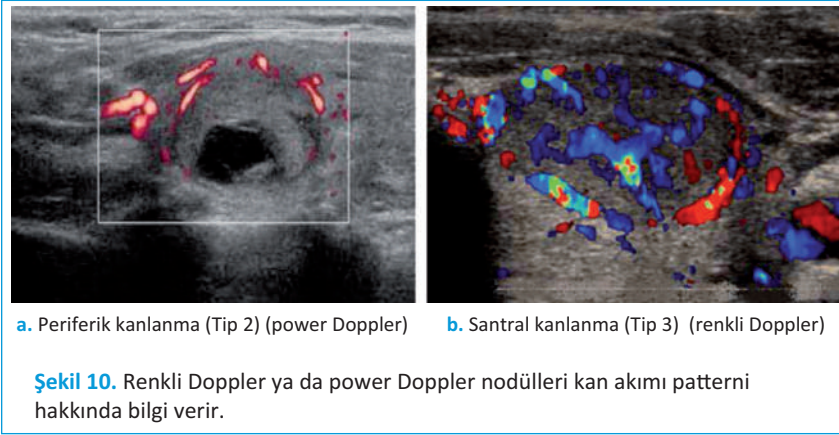
Kenar düzeni: Benign nodüller iyi sınırlı ve düzgün kenarlı yapılardır. Nodül ile çevre pa-rankim arasındaki sınır malign nodüllerde daha az belirgindir. Tiroid kanseri sıklıkla düzensiz kenarlıdır. Malign nodüllerin bir kısmında kenarlar düzenli iken, nodülün bir kesiminde kenar düzensizliği olabilir. Nodülün çevre dokulara sonografik olarak invazyon göstermesi malignite lehine önemli bir bulgudur (Şekil 8).

Ön-Arka (AP) Çapın Transvers (T) Çapa Oranı (AP/T): Ön-arka çapın transvers çapa oranı-nın ≥ 1 olması, yani genişliğinden uzun nodüller malignite riski ile ilişkilendirilmiştir. Yüzey ala-nının hacime oranı sferik yapıları nodüllerde en yüksektir. Tümör hücrelerinin beslenmesinin bu sayede en kolay olduğu ve o sebeple bu yapıyı aldıkları düşünülür (Şekil 9).

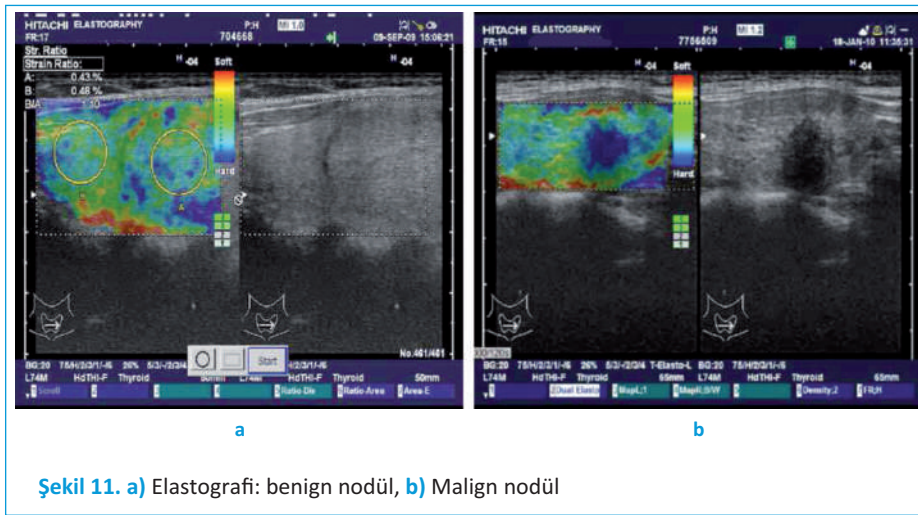
Doppler ile Vaskülarite Değerlendirmesi: Vaskülarizasyon özelliklerine göre nodüller; kan-lanma yok (Tip 1), perinodüler kanlanma (Tip 2), intranodüler kanlanma ve nodülün tamamında kanlanma (Tip 3) olarak sınıflandırılır. Nodülün merkezinde olan Doppler sinyallerinin periferinde olandan fazla olmasının maligniteyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Renkli Doppler ya da "power" Doppler US ile değerlendirilir. İntranodüler (Tip 3) kanlanmanın malign nodüllerin yarısında ol-duğu gözlenirse de spesifik olmayan bir bulgudur. Nodülün periferinde olan kanlanma benign no-düllerde genellikle gözlenirse de malign nodüllerin de %22'sinde periferik kanlanmanın bulu-nabileceği unutulmamalıdır. Bir kısım çalışma, nodülün Doppler kan akımının değerlendirilmesini yararlı bulurken, bir kısım çalışmada da tanısal doğruluğu artırmadığı gösterilmiştir (Şekil 10).



Şekil 9. a) Ön-arka çapı artmış nodül, b) Ön-arka çapı korunmuş nodül



US Elastografi: Tiroid nodül palpasyonunda sert olanların malignite riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Fakat bu subjektiftir ve klinisyenin deneyimine dayanmaktadır. Burdan yola çıkılarak, doku sertliğini ölçen yeni bir teknik, elastografi ortaya çıkmıştır. Elle palpe edilemeyen nodüllerde de rahatlıkla kullanılmaktadır. Bundan daha sonra da Shear-wave ve ARFI elastografi ortaya çıkmış ve nodülün sertliğini direkt ölçmede kullanılmıştır. Daha az operatör bağımlı ve tekrarlanabilir sonuçlar ortaya koyduğu iddia edilmektedir. Gerçek zamanlı elastografide sert objelerin komprese olmadan yer değiştirdiği, yumuşak dokuların ise kompresyon sırasında deforme olduğu prensibinden hareket edilmektedir. US probu ile baskı uygulanarak ölçüm yapılır, dolayısıyla operatör bağımlıdır. Şekil 11A'da benign, 11B'de malign nodül elas-



tografi sonuçları verilmiştir. Yöntem maligniteyi belirlemede değişik grupların ellerinde oldukça değişik sonuçlar vermektedir ve rutin olarak kullanılması önerilmez. Ancak, özellikle küçük nodüllerde negatif prediktif değeri oldukça yüksektir.

15.3. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Olarak Risk Sınıflandırması

Sonografik özelliklerine göre nodül risk sınıflandırması değişik kılavuzlarda benzer olmasına rağmen bazı farklılıklar taşır.

Avrupa Tiroid Birliği (ETA)'nin geliştirmiş olduğu "EU-TIRAD" sisteminde ise; düzensiz şekil, kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, belirgin hipoekojenite yüksek risk kriteri olarak verilmiş ve öneriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Şekil 12'de ise bu özelliklere göre ETA'nın biyopsi önerileri verilmiştir.

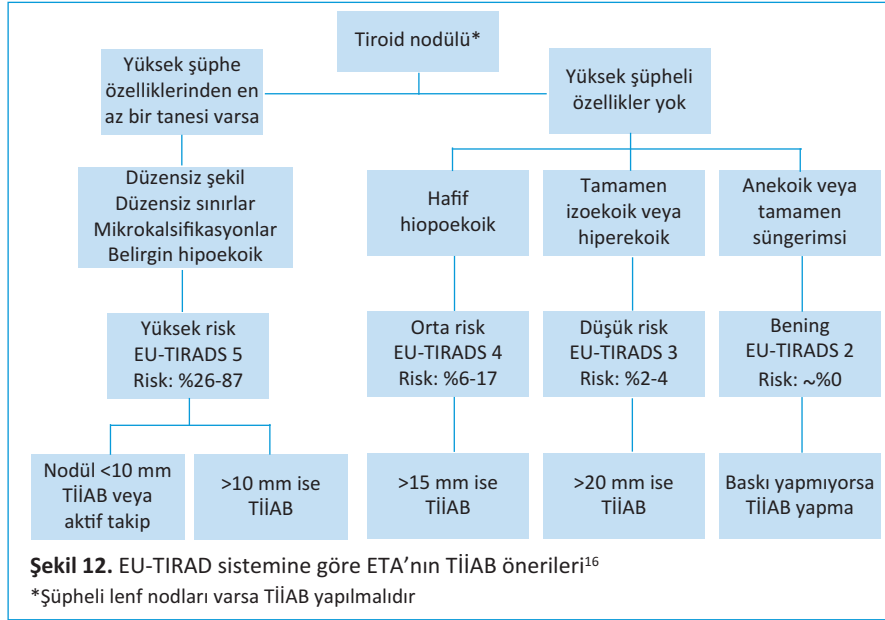
15.3.1 Pre- ve Postoperatif Sonografik Takip

Tiroid malignitesi nedeni ile operasyon planlanan her hastaya pre-op dönemde boyun US yapılmalıdır. Operasyonel stratejiyi değiştirebilecek lenf bezi metastazları açısından tüm boyun kompartmanlarına ait (seviye I-VI) değerlendirme tekrar yapılmalıdır.

US kullanımının tedavi şeklini değerlendirme ve takipteki başarısı, lenf nodu metastazlarının ve rekürrenslerin servikal bölgede olması gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Metastazların

Tablo 3. EU-TIRAD Sınıflandırması		
	Sonografik patern	US özellikleri
EU-TIRADS 1	Normal	Nodül yok
EU-TIRADS 2	Benign	Saf kist Tamamen süngerimsi nodül
EU-TIRADS 3	Düşük risk	Oval, düzgün sınırlı izoekoik/ hiperekoik Yüksek risk özelliği yok
EU-TIRADS 4	Orta risk	Oval, düzgün sınırlı, hipoekoik Yüksek risk özelliği yok
EU-TIRADS 5	Yüksek risk	En az aşağıdakilerden birisi: -Oval olmayan şekil -Düzensiz sınırlar -Mikrokalsifikasyonlar -Belirgin hipoekojenite (ve solid)

Yüksek risk özellikleri, düzensiz şekil, kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, belirgin hipoekojenite



%60-75'i servikal bölgede lenf bezlerinde ya da %20 oranında operasyon lojunda saptanmaktadır. Rekürrenslerin yaklaşık %94-96'sı US ile saptanabilmektedir, çünkü metastazların yalnızca %18'i palpasyonla ele gelmekte ve çoğunluğu (%29-50) 1 cm'den küçük olmaktadır.

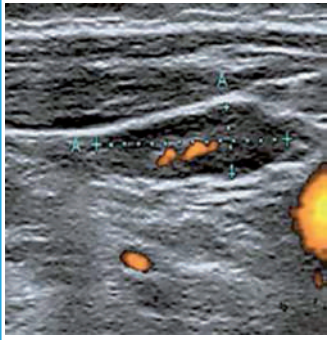
US sırasında hastanın boynu ekstansiyonda olmalıdır, çünkü bu sayede santral bölge VI'daki lenf nodları en iyi şekilde görüntülenebilir. Lateral ve santral bölgeler transvers planda kontrol edilmeli, saptanan patolojiler uzun aksta ve Doppler ile incelenmelidir.

ETA'nın 2013 yılındaki kılavuzuna göre:

- Postoperatif kanser takibindeki servikal US, deneyimli biri tarafından boyun ekstansiyonda iken yapılmalı, frekansı ayarlanabilen en az 12 MHz gücündeki lineer probe ile gri skalada değerlendirilmelidir.

- US değerlendirmesinde tiroid yatağı ve seviye II ile VI arasındaki lenf nodları normal, indetermine veya şüpheli olarak sınıflandırılmalı ve bir şekil üzerine çizilmelidir. Şüpheli LN biyopsileri ile birlikte Tg veya KT yıkamaları da yapılmalıdır.

- Antiplatelet ya da oral antikoagulan hastalarda, INR 2,5-3 seviyelerinin altında ise ilaçlar kesilmeden biyopsi işlemi uygulanabilir. Ancak, işlem sırasında minimal iğne geçişi yapılmalı,



Şekil 13. Normal LN

sonrasında 10 dakika süresince baskı uygulanmalı ve hasta yol-
lanmadan hematoma açısından US kontrolü yapılmalıdır.

Lenf nodları değerlendirirken üç sınıfa ayrılabilir.

Normal LN (Şekil 13);

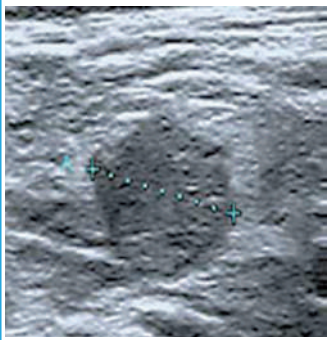
- Hilusu görülen,
- Oval şeklinde ve normal büyüklükte,
- Hilar vaskülarizasyon olması ya da hiç vaskülarizasyon sap-
tanmaması,
- Diğer şüpheli özellikler olmaması.

İndetermine LN (Şekil 14);

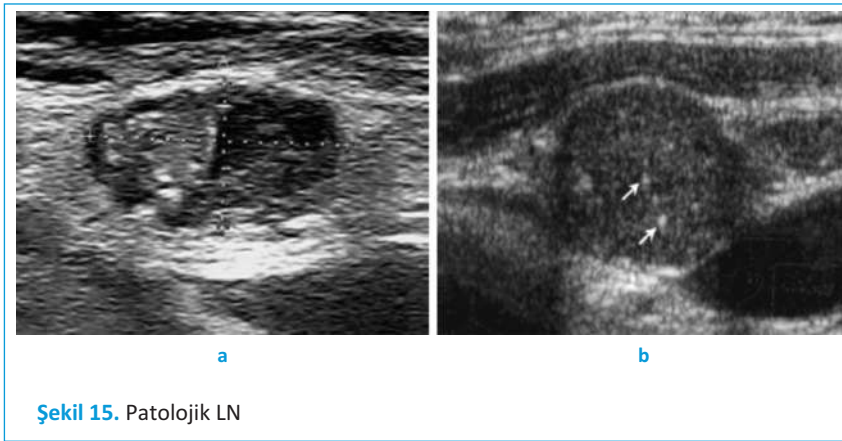
- Hilusunun olmaması ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
yuvarlak şekilde, kısa aksının artması, seviye II'de ≥ 8 mm ve
seviye III ve IV'de ≥ 5 mm olması, artmış santral kanlanma.

Şüpheli LN (Şekil 15);

- Mikrokalsifikasyonlar,
- Lenf nodu içinde kısmi kistik görünüm,
- Periferik ya da yaygın artmış kanlanma,
- Tiroid benzeri görünen ekoik doku.



Şekil 14. İndetermine LN



Şekil 15. Patolojik LN

TEMĐ ÖNERİLERİ TİROİD NODÜL ULTRASONOGRAFİ

Tüm endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanları tiroid ve boyun US ve US eşliğinde TİİAB yapabilmelidir.

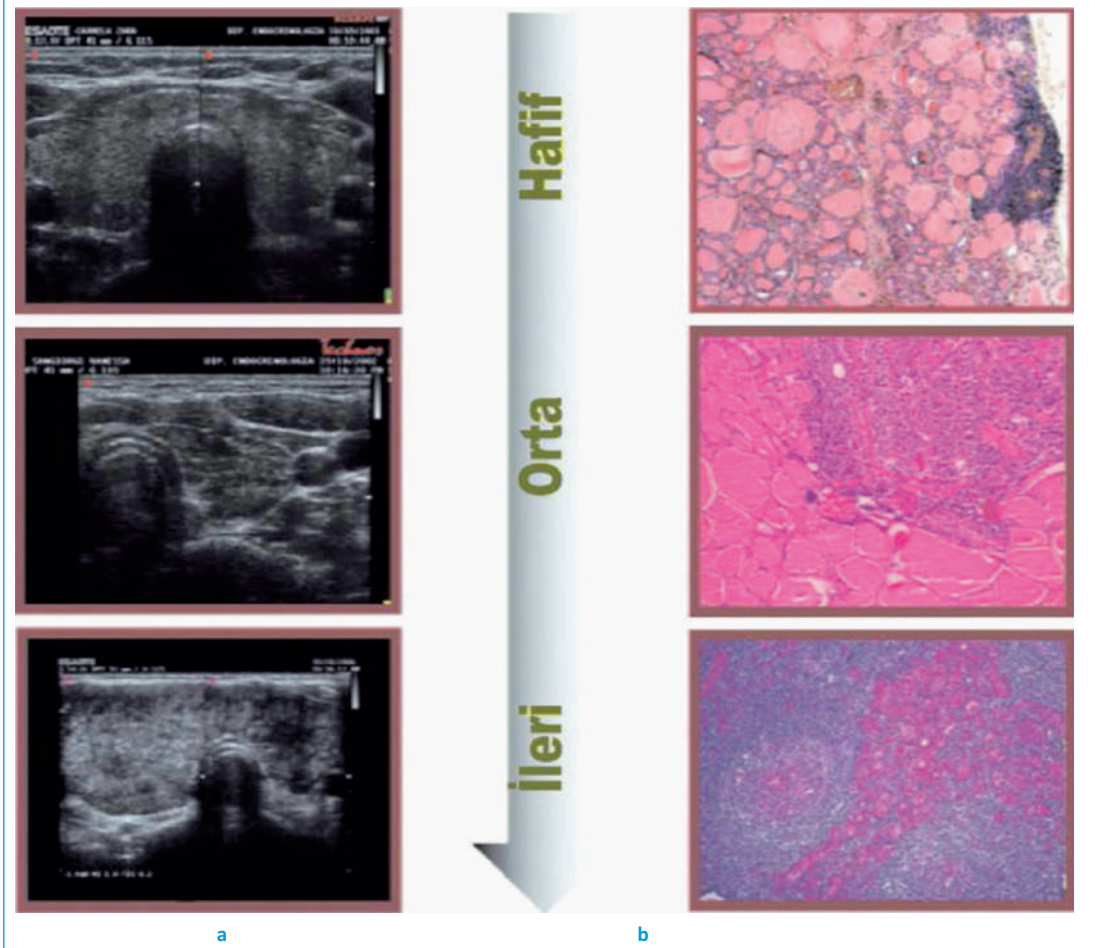
- Bir tiroid nodülünü US’de değerlendirirken; nodülün bez içerisinde lokalizasyonu, boyutu, eko yapısı, nodül şekli, görüntü özellikleri (ekojenite, kalsifikasyonlar, kenar düzeni, halo varlığı, kan akımı, ekstrasitroidal yayılım varlığı), lenfadenopati varlığı tek tek değerlendirilmelidir.
- Belirli US özelliklerinin bulunması hâlinde, nodülün malignite riskinin arttığı bilinmektedir. Yapılan US’de nodülün normal tiroid parankimine göre hipoekojen olması, düzensiz ve belirsiz infiltratif sınırlarının olması, mikrokalsifikasyon(ların) varlığı, halo yokluğu ve nodülün yüksekliğinin transvers boyutundan daha fazla olması malignite riskinin yüksek olduğunu gösterir.
- Sonografik özelliklerine göre nodül risk sınıflandırması sistemlerinin kullanılması önerilmelidir.
- TİİAB işlemi uygulanacak nodül boyutundan ziyade, ağırlıklı olarak risk sınıflandırması sistemlerine uygun olarak risk derecesine göre seçilmelidir.
- Tiroid malignitesi veya yüksek şüphe nedeni ile opere edilmesi planlanan hastalarda boyun lenf bezi bölgeleri US ile tekrar değerlendirilmeli ve operasyonel strateji cerrahla birlikte belirlenmelidir.
- Opere edilmiş olgularda, tiroid yatağının ve boyun lenf bezi bölgelerinin US ile değerlendirilmesi rezidü ve nükslerin belirlenmesi açısından Tg ile birlikte en değerli testtir. Bu amaçla TVT önerilmez, yeterli sensitivite ve spesivitesi olmadığı için kullanılmamalıdır.

15.4. Tiroidlerde (Otoimmün Tiroid Hastalıkları) Ultrasonografi

Tiroid US’si, OİTH olanlarda dokudaki eko değişikliklerini göstermede oldukça faydalıdır. Patofizyolojide görülen lenfositik infiltrasyona bağlı değişen derecelerde görülebilen fibrozis ve folliküler yapının bozulması, US’de fokal veya yaygın hipoekojenite, hipoekoik “mikronodüller” (psödonodüller) görünüm, izole yama tarzında hipoekojenite ve hiperekoik septasyonlar görülebilir (Şekil 16). Bu görünümler bezde ortaya çıkan histopatolojik değişikliklere paraleldir.

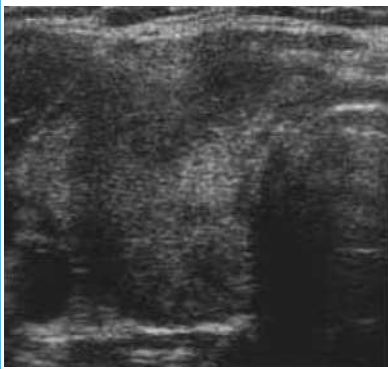
OİTH’nin şiddeti ve süresine göre US görünümü değişiklik gösterebilir. Tiroid parankim hasarına bağlı olarak ekojenite giderek azalır, istmus başta kalınlaşır, sonra incebilir. Tiroid kapsülü düzensiz ve kesintili hâlde görülebilir, santral ve periferik reaktif özellikli LAP’lar özellikle gençlerde ve aktif hastalıkta daha yaygın olmak üzere sıklıkla görülebilir. Karakteristik US bulguları, aşikâr (özellikle fibrozis) tiroid disfonksiyonu gelişim riskinin belirlenmesi açısından yararlıdır. Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığının sonografik bulguları genellikle birbirine benzer.

Tiroid US, OİTH varlığını doğrulamak için kullanılacak bir yöntemdir. Özellikle tirotoksik etiyolojisini değerlendirirken, artmış Doppler sinyali (tiroid inferno) Graves hastalığı tanı-



Şekil 16. Otoimmün tiroid hastalıklarında ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler ile ultrasonografik görünüm paralellik gösterir. Erken evrelerde follüküler yapının bozulması ve lenfositik infiltrasyon, ultrasonografide hipoekojenik alanlar şeklinde kendini gösterir. İleri evrelerde hipoekojenite daha yaygın bir hâl alır ve tiroid bezindeki fibrozise denk düşen hiperekoik bir yapılanma göze çarpar.

(Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)



Şekil 17. Sağ lob içerisinde yama tarzında hipoekojenite beraberinde kapsül bütünlüğünde bozulma.

sına yardımcıdır. Bu inceleme, özellikle tiroid sintigrafisinin kullanılmadığı hamilelik veya laktasyon gibi durumlarda oldukça yararlıdır.

Subakut tiroiditte, belirgin olarak inflame olmuş tiroid parankim alanları US'de belirgin olarak ileri hipoekojen olarak görülür. Etkilenmiş hastalık bölgesinde bez belirgin şişmiş olarak görülür. Hastada var olan ağrı bölgesine uyar şekilde US'de yama tarzında, kenarları oldukça düzensiz hipoekojenite görülür. Bazen bu hipoekojen alanlar nodül izlenimi verebilir. Bu hastalarda TİİAB için acele etmemelidir. Sitojide yanlısamalara sebebiyet verebilir. İnflamasyon yatıştıktan sonra bu lezyonların birçoğunun kaybolduğu izlenir (Şekil 17).

TEMĐ ÖNERİSİ TİROİDİTLER VE SUBAKUT TİROİDİTDE US

- Tiroid US, OİTH olanlarda tiroid dokudaki eko değişikliklerini gösterir. OİTH'de tanıya yardımcı bir test olarak kullanılır.
- Tiroid sintigrafinin kullanılmadığı durumlarda tirotoksikoz etiyolojisinin değerlendirilmesinde oldukça yardımcıdır.
- Kronik tiroidit ve subakut tiroidit kliniği ve laboratuvar bulguları ile başvuran hastalarda tanıyı doğrulama testi olarak kullanılabilir.

REFERANSLAR

1. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993;328:553-559.
2. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull 2011;99:39-51.
3. Park CS, Kim SH, Jung SL, Kang BJ, Kim JY, Choi JJ, Sung MS, Yim HW, Jeong SH. Observer variability in the sonographic evaluation of thyroid nodules. J Clin Ultrasound 2010;38:287-293.
4. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing beter stratification of cancer risk. Radiology 2011;260:892-899.
5. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. J Ultrasound Med 2003;22:1083-1090.
6. Gürsoy A, Anil C, Erişmiş B, Aytürk S. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparison of diagnostic performance of experienced and inexperienced physicians. Endocr Pract 2010;16:986-991.
7. Erdoğan MF, Kamel N, Aras D, Akdoğan A, Başkal N, Erdoğan G. Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. Thyroid 1998;8:1087-90.

142 Tiroid Ultrasonografisi

8. Brauer VF, Eder P, Miehle K, Wiesner TD, Hasenclever H, Paschke R. Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. *Thyroid* 2005;15:1169-1175.
9. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, Yee J. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *Am J Roentgenol* 2009;193:207-213.
10. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Gollner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
11. Levine RA. Value of Doppler ultrasonography in management of patients with follicular thyroid biopsy specimens. *Endocr Pract* 2006;12:270-274.
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
13. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, D'Azzo G, Meringolo D, Ferretti E, Sacco R, Arturi F, Filetti S. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3402-3407.
14. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, Russ G. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2:147-59.
15. Russ G, Bonnema SJ, Erdoğan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L, European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: The EU-TIRADS, 2017, *European Thyroid Journal*. In Press.

Tanım

Tiroid bezinde yer kaplayan, çevresindeki normal tiroid dokusundan kıvam olarak farklı, radyolojik olarak sınırları ayrılabilen küresel veya ovoid şekilli lezyonlardır.

16.1. Tanı

Dünya genelinde guatr ve nodül oluşumunun en sık nedeni iyot eksikliğidir. Toplumda tiroid bezine ait rastlanan en sık hastalık grubunu oluşturur. Nodül sıklığının yaşla arttığı, 50 yaş üzerinde sonografik sıklığın %50'leri bulunduğu bilinmektedir. Ülkemizde, 18-65 yaş arasındaki sonografik prevalans %23,5 iken, 65 yaşın üzerinde bu sıklığın %37,4'leri bulunduğu saptanmıştır.

Nodüller, rutin FM'de saptanabileceği gibi bazen de hasta boyunda şişlik veya ağrı gibi semptomlar ile karşımıza gelebilir. Ayrıca, nodüller başka amaçlar ile yapılan radyolojik incelemeler veya "check-up" değerlendirmeleri sırasında tamamen rastlantısal (insidental) olarak da saptanabilirler.

Tiroid nodülleri tek olabilir de sıklıkla birden fazladır. Palpe edilebilen nodül tek de olsa ultrasonografi (US) ile nodüllerin birden fazla olduğu sıklıkla saptanabilir. Tiroid nodülleri solid, kistik veya karışık yapıda, fonksiyonlu ya da fonksiyonsuz olabilir. Boyutları değişkenlik gösterir ve küçük insidentalomalardan semptomatik büyük kitlelere kadar değişik boyutlarda saptanabilirler. Tiroid nodüllerinin nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Bir tiroid nodülü saptandığında, başlangıç TSH değerlendirmesi sonrası nodül ya da nodül şüphesi olan tüm hastalara tiroid US yapılmalı ve nodülün kanser olma riskini artırabilecek ultrasonografik özelliklere ait değerlendirme yapılmalıdır. Birincil öncelikli yaklaşım, nodüllerin yaklaşık %5'inde var olan kanser riskinin dışlanmasıdır.

Tek nodüllü ya da çok nodül içeren guatr da malignite prevalansı benzerdir. Çocuklarda, eksternal ışınlama ya da kontaminasyonla iyonize radyasyona maruz kalmış kişilerde, ailede tiroid kanseri varlığında mevcut nodülün malign olma ihtimali artar.

Tablo 1. Tiroid Nodülünde Etiyolojik Nedenler

- Benign nodüler guatr
- Basit veya hemorajik kistler
- Folliküler adenom
- Fokal tiroidit alanları
- Papiller karsinom
- Folliküler karsinom
- Hurthle hücreli karsinom
- Kötü diferansiye karsinom
- Medüller karsinom
- Anaplastik karsinom
- Primer tiroid lenfoması
- Nadir primer maligniteler (sarkom, teratom ve diğer tümörler)
- Metastatik tümörler

Anamnezde, yukarıda belirtilen riskleri taşıyan, sonografik olarak şüpheli ve/veya büyük nodüllere kanser varlığının dışlanması için mutlaka tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılmalıdır.

Bu lezyonların çoğunun benign olduğu ve iyi bir değerlendirmeden sonra hastanın basitçe takip edilebileceği unutulmamalıdır.

16.2. Klinik Değerlendirme

Bir tiroid nodülünü değerlendirirken üç temel soruya yanıt aranmalıdır:

1. Nodülde hiperfonksiyon var mı?
2. Kanser riski var mı?
3. Bası semptom ve bulguları var mı?

Bu soruları cevaplandırmak için nodül saptanan bir hastada yapılması gerekli tanısal işlemler şunlardır:

- Anamnez ve FM
- TSH
- US
- TİİAB (riskli nodüllere)
- Tiroid sintigrafisi (yalnızca TSH baskılı ve >1,5 cm nodülü olanlarda önerilir).

16.2.a. Anamnez ve FM

Tiroid nodülü saptanan her hastada hikâyede sorgulanması gereken noktalar; çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine RT, tüm vücut ışınlaması, ailede tiroid kanseri hikâyesi (medüller veya differansiye) veya birinci derece akrabaların birinde tiroid kanser sendromu hikâyesi (örn; Cowden Sendromu, familial polipozis, Gardner Sendromu, Carney kompleksi, multipl endokrin neoplazi-MEN, Werner sendromu), akromegali öyküsü, çocukluk ya da adölesan dönemde iyonize radyasyona (nükleer kazalar) maruziyettir. Ayrıca; nodülün hızlı büyümesi ve ses kısıklığı, nefes darlığı, yutma güçlüğü ve öksürük gibi bası bulguları araştırılmalıdır. Nodül saptanan hastanın yaşı ve cinsiyeti önemlidir. Çocukluk veya adölesan dönemde (<20 yaş) saptanan nodüllerin malignite riski üç dört kat yüksektir. Ayrıca, erkek cins ve ileri yaş da risk faktörleridir. Hızlı büyüyen kitle maligniteyi düşündürmelidir, ancak tiroid malignitelerinin çoğunun da yıllarca bez içerisinde sessiz nodül olarak kaldığı unutulmamalıdır. FM'de tiroid bezi ve servikal lenf nodları dikkatlice incelenmelidir. Nodül ya da nodüllerin kıvamı, yeri ve boyutları saptanmalı ve kaydedilmelidir. Sert, çevre dokulara fiske nodül, vokal kord paralizi, servikal lateral lenfadenopati (LAP) varlığı, bası bulguları maligniteyi düşündürmelidir. Malign nodül nadiren ağrılı olabilir de tiroidde ağrı ve hassasiyetin sık nedenleri, benign nodüller içine kanama ve subakut tiroiditlerdir. FM'de mukozal nörinomlar ve Marfanoid yapı gibi bulgular MEN 2B'yi akla getirmelidir.

16.2.b. Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT)

Tiroid nodülü saptanan tüm hastalarda serum TSH düzeyi mutlaka ölçülmelidir. TSH düzeyi düşükse veya yüksekse hipotiroidi veya hipertiroidi için ileri değerlendirme yapılmalıdır. TSH düşük olan vakalarda hiperfonksiyone nodül varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer, TSH düşük ve özellikle nodül 1,5 cm üzerinde ise nodülün fonksiyonunu belirlemek için radyonüklid tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Nodülün sıcak olması durumunda, bu nodüllerde malignite riskinin ihmal edilebilecek kadar düşük olduğu varsayımından yola çıkarak TİİAB yapılması gerekmez. Yüksek TSH düzeylerine sahip hastalarda, tiroid nodül incelemesi ötiroid hastalara benzerdir ve değerlendirmeler bu doğrultuda yapılmalıdır. Tg nodül değerlendirilmesinde tümör belirtici olarak kullanılmamalıdır. Tiroid nodüllerinin takibinde kalsitonin (KT) ölçümü şüpheli biyopsilerde, tekrarlayan yetersiz biyopsilerde ve tiroid cerrahisi öncesinde sitolojik tanı bilinmiyorsa yararlıdır. MTK veya MEN 2 şüphesi varsa KT ölçümü mutlaka yapılmalıdır. KT düzeyi yüksek bulunursa tekrarlanmalıdır. KT düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunması MTK açısından tanısız öneme sahiptir.

16.2.c. Tiroid US

Tiroid nodülünden şüphelenilen, nodüler guatrı veya radyolojik bulgusu (BT, MRG veya ¹⁸FDG-PET’de saptanan insidental nodülleri) olan tüm hastalara tanısıl tiroid US yapılmalıdır. Tiroid US, palpasyonda ele gelenin gerçek bir nodül olup olmadığını, nodülün boyutlarını, yerleşimini, benign veya şüpheli özelliklerini, nodülün kompozisyonunu, servikal lenf nodlarının varlığını değerlendirebilme imkânı sağlar. Bir tiroid nodülünü US’de değerlendirirken, nodülün bez içerisinde lokalizasyonu, boyutu (üç boyutlu), eko yapısı (solid, kistik, kompleks), nodül şekli, görüntü özellikleri (ekojenite, kalsifikasyonlar, kenar düzeni, halo varlığı, kan akımı, ekstratiroidal yayılım varlığı), LAP varlığı tek tek değerlendirilmelidir. İdeal bir tiroid US raporunun gerekleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tiroid Nodülü Değerlendirmesinde Önerilen US Rapor Sistemi

■ Nodülün boyutları üç boyutlu olarak ve mm cinsinden verilmelidir	
■ Nodülün tiroid bezi içerisindeki lokalizasyonu mutlaka bildirilmelidir	
■ Anterior-posterior/transvers oranı [Yükseklik>Genişlik]	
Kompozisyonuna göre	Kalsifikasyonuna göre
■ Solid	■ Kalsifikasyon yok
■ Kistik	■ Mikrokalsifikasyon
■ Kompleks (mikst)	■ Makrokalsifikasyon
	■ Lineer, yumurta kabuğu (“egg-shell”) kalsifikasyon
Ekojeniteye göre	Halo (nodül etrafında seçilebilen hat, hale)
■ Hiperekoik	■ Yok
■ İzoekoik	■ Kalın veya ince
■ Hipoekoik	■ Sürekli
■ Belirgin hipoekoik	■ Kesikli
Kenar düzeni	Doppler bulguları (nodül kanlanması)
■ İyi ayrılabilir ve düzenli	■ Avasküler (Tip 1)
■ Belirsiz ve düzensiz	■ Belirgin periferik, minimal nodül içi kanlanma artışı olan (Tip 2)
	■ Belirgin nodül içi, minimal periferik kanlanma artışı olan (Tip 3)

Nodülün US ile değerlendirilmesinin temel nedeni; malignite riskini öngördürebilecek özelliklerin araştırılmasıdır. Belirli US özelliklerinin bulunması hâlinde nodülün malignite riskinin arttığı bilinmektedir. Yapılan US’de nodülün normal tiroid parankimine göre hipoekojen olması, düzensiz ve belirsiz infiltratif sınırlarının olması, mikrokalsifikasyon(ların) varlığı, halo yokluğu, nodülün yüksekliğinin transvers boyutundan daha fazla olması, intranodüler artmış kanlanma örneği malignite riskini artırır. Tablo 3’te benign ve malign nodüllerin genel US özellikleri belirtilmiştir. Bununla birlikte, bazı kanser tiplerinin görünümündeki özellikler yol gösterici olabilir. PTK genellikle solid veya predominant solid ve hipoekoik olup, sıklıkla infiltratif düzensiz sınırlı ve mikrokalsifikasyonlara sahiptir. FTK ise tam tersine genellikle izoekoik ve nadiren hiperekoik olup, kalın ve düzensiz bir halo içerirken, mikrokalsifikasyon içermez (Bkz. 15. Bölüm Tiroid Ultrasonografisi).

Bazı sonografik görünümde de benign nodüller için ileri derecede tanı koydurucu olabilir. Oldukça nadir görülmekte olan saf kistik bir nodül (tüm nodüllerin <2’si) veya nodül hacminin yarısından fazlasının multipl mikrokistik içerikle dolu olması şeklinde tanımlanan, süngerimsi görünüm benign tiroid nodülüne işaret eder.

Tablo 3. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Karakterlerine Göre Malignite Belirteçleri

Malign özellikler	Benign özellikler
Hipoekojenite	Hiperekojenite
Mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu	Kenar bütünlüğü korunmuş kesintisiz yumurta kabuğu kalsifikasyon
Düzensiz sınırlar	Süngerimsi (spongioform) nodül
Halo yokluğu veya inkomplet halo	Halo varlığı ya da pürüzsüz kenar
İntranodüler kanlanma artışı (Tip 3)	Vaskülarite yokluğu (Tip 1) veya periferik (Tip 2) vaskülarite
Yükseklik>genişlik (transvers kesitte)	Pür kistik nodül
Anterior boyun kaslarına invazyonu	Nodül boyutlarında zamanla azalma olması
Patolojik servikal LAP varlığı	Multipl koalesan nodüller (kaynaşmış nodüller)
	Reaktif özellikli servikal LAP

16.2.d. TİİAB

Bir tiroid nodülü saptandığında, bu nodülün benign ya da malign ayrımının yapılması hayati önem taşır. Bu durumu ortaya koyabilecek en uygun ucuz ve güvenilir yöntem TİİAB'dir. TİİAB, tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında altın standart testtir. TİİAB endikasyonu temel olarak nodülün US özelliklerine göre belirlenmelidir. Boyut kriteri göreceli bir endikasyondur. Tablo 4'te medyan spesifisite ölçütünde >%90 spesifiteye sahip US özellikleri gösterilmiştir, ancak bu özelliklerin sensitiveleri tek başlarına alındıklarında düşüktür.

Nodüllerin genel US özellikleri ve Tablo 4'te belirtilen yüksek malignite riski ile ilişkilendirilen özelliklerine göre, nodülleri dört alt grupta değerlendirip TİİAB endikasyonunu belirlemek mümkündür (Tablo 5).

Tiroid nodülünün sitolojisi, Bethesda Sistemi'nde belirtilen tanı gruplarına göre raporlanmalıdır. 2007 yılında tiroid sitopatoloji raporlamasında tanımlanmasından sonra, Bethesda Sistemi geniş serilerde uygulanmış ve uyumlu sonuçlar elde edildiği tespit edilmiştir. Uygulayıcıların ortak bir dil kullanması, takip ve tedavi önerilerinin standardize edilmesi açısından önemlidir. Nodülün sitolojik tanı kategorisine göre takip ve tedavi stratejisi Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 4. Medyan Spesifisite Ölçütünde >%90 Spesifiteye Sahip US Özellikleri

US özellikleri	Medyan>%90 spesifite
Mikrokalsifikasyon	+
Düzensiz kenar	+
Transvers kesitte yükseklik > genişlik şeklinde nodül	+
Kesintili periferik kalsifikasyon + yumuşak doku komponentin dışa taşması	+
Ekstratiroidal yayılım	+
Patolojik LAP varlığı	+
Hipoekojenite	-
Halo yokluğu	-

Tablo 5. US Özelliklerine Göre Nodüllerde Malignite Riski Tanımlaması

Risk kategorisi	US özellikleri	Malignite riski (%)	TiİAB için boyut önerisi ve endikasyon
Benign	Saf tiroid kistleri Süngerimsi (spongiform) nodüller	0 <2-3	Yok (boşaltma veya PEE* amaçlı uygulanabilir)
	Kanlanan solid komponente sahip olmayan kistik nodüller	<1	Yok (boşaltma veya PEE* amaçlı uygulanabilir)
Düşük risk	İzo/hiperekoik nodüller Kanlanan solid komponente sahip olan kis- tik nodüller	<5	≥20 mm
Orta risk	Hipoekoik nodüller	10-20	≥15 mm
Yüksek risk	Yüksek risk özelliklerinden herhangi birine sahip nodüller*	>60	>10 mm

***Yüksek risk US özellikleri**

- Mikrokalsifikasyon
- Düzensiz kenar
- Yükseklik>genişlik şekli olan nodül
- Kesintili periferik kalsifikasyon+yumuşak doku komponentin dışı invazyonu
- Ekstratiroidal yayılım
- Patolojik LAP varlığı

*PEE: Perkütan etanol enjeksiyonu

Tablo 6. Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri

Kategori	Malignite riski (%)	Tedavi önerisi
Yetersiz materyal	<1-4	TiİAB tekrarı/US eşliğinde
Benign	<1	İzlem
Önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon	~5-10	Sonografik riske göre hemen veya 3 ay sonra TiİAB tekrarı/US eşliğinde
Foliküler, Hürthle hücreli neoplazi veya şüphesi	20-30	Lobektomi
Malignite açısından şüpheli	60-75	Lobektomi veya TTx
Malign	97-99	Lobektomi veya TTx

16.2.e. Tiroid Sintigrafisi ve Radyoaktif İyot Yakalama (RAIU) Testi

Rutin değerlendirmede yeri yoktur. TSH düşük veya düşük normal bulunduğu vakalarda hipertiroidi ayırıcı tanısında kullanılabilir. Tiroid dokusunun RAI tutulum yeteneğinden faydalanılarak yapılan bir görüntüleme yöntemi olan tiroid sintigrafisinde ^{131}I , ^{123}I ya da $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kullanılır.

Çoğu tiroid karsinomu iyodu yakalamakta ve organifikasyonunda yetersiz olduğundan dolayı sintigrafi görüntülerinde azalmış hipoaktif olarak görülür. Ancak, çoğu iyi huylu nodül de iyodu konsantre edemez. Bu yüzden soğuk nodül olarak görülürler. Sintigrafinin maligniteyi makul bir güvenle ekarte edebildiği tek durum toksik adenomlardır. Toksik adenomlarda nodülde anlamlı derecede artmış tutulum ve kalan dokuda belirgin supresyon izlenir. Bu lezyonlar tiroid nodüllerinin %3'ünden daha azını oluşturur ve hemen daima benigndirler.

16.2.f. MRG ve BT

Bu yöntemler tiroid nodülü değerlendirmesinde genellikle kullanılmaz. Ancak; hava yolu basısı, çevreye invazyon derecesinin değerlendirilmesi ya da retrosternal uzanım gösteren tiroid dokularının tanısında veya metastatik tiroid kanser takibinde yardımcı olurlar.

16.3. Tiroid Nodüllerinin Takibi

Tiroid nodüllerinde maligniteden US ile şüphelenilir ve tanı TİİAB ile doğrulanır. Benign sitolojili hastalarda atlanmış malignitelerin yakalanmasında "sonografik patern", "nodül boyut artışından" daha önemlidir. Bu nedenle risk değerlendirilmesi asıl olarak US paternine göre yapılmalıdır. Benign nodüllerin de zaman içerisinde boyut artışı gösterebileceği unutulmamalıdır. Doğal seyir çalışmalarında, nodüllerin 5 yıllık izleminde 1/3'ünün boyutunun sabit kaldığı, 1/3'ünün boyutunun azaldığı ve 1/3'ünün boyutunun artış gösterdiği izlenmiştir. Nodül boyut artışı, en az 2 boyutta ve en az 2 mm olmak üzere, büyüme veya volümde %50'den fazla artış şeklinde tanımlanmalıdır. TİİAB sonucu benign olan hastalarda US 6-12 ay sonra tekrarlanmalıdır. Nodülde anlamlı boyut artışı varsa, sonografik risk kategorisi değişirse TİİAB tekrarlanmalıdır. Hastaların takip süreleri ve takipten çıkarma kriterleri literatürde açık değildir. Tablo 7'de başlangıç biyopsisi benign olan nodüllerde önerilen takip algoritması verilmiştir.

Tablo 7. İlk Sitolojik Tanı Benign Olarak Bildirilen Tiroid Nodüllerinde Takip Önerisi

Sonografik risk kategorisi	Öneri
Yüksek risk	Hemen veya üç ay içerisinde US eşliğinde TİİAB tekrarı
Benign, düşük veya orta risk	USG'yi 6-12 ay sonra tekrarla, anlamlı boyut artışı varsa, risk kategorisi değişirse İİAB tekrarlanmalıdır

16.4. Tiroid Nodüllerinin Tedavisi

16.4.a. Levotiroksin (LT4) Supresyon Tedavisi

Günümüzde LT4 ile TSH baskılama tedavisi önerilmemektedir. Ancak; genç, IE bölgesinde yaşayan, küçük-orta boy diffüz nodüler guatrı olan ötiroid bir hastada, LT4 ile TSH supresyon tedavisi etkili ise birkaç yıl denenebilir.

16.4.b. Cerrahi

Tiroid nodüllerinin takip ve tedavisinde en önemli önceliklerden biri hastayı lüzumsuz cerrahiden korumaktır. Risk/yarar ilişkisi iyi değerlendirilmeli, uygun hastalarda cerrahi endikasyon konulmalıdır (Tablo 8). Tiroid cerrahisinin deneyimli merkezlerde, deneyimli cerrahlar tarafından yapılması en uygun olanıdır. Tiroid kanserinde tedavi başarısı ilk yapılan cerrahinin yeterliliği ile yakından ilişkilidir. Ülke şartları gereği olarak, özellikle yüksek riskli hastaların deneyimli, endokrin spesifik çalışan cerrahlara (yılda >100 tiroidektomi) yönlendirilmesi daha rasyonel olabilir.

Tablo 8. Tiroid Cerrahisi Yapılması Gereken Nodüller

- TİİAB sonucu ile malign veya malignite şüphesi olan nodüllerde
- Bası yapan veya büyüme hızı ile daha ileri yaşlarda bası yapabileceği tahmin edilen, Evre II-III MNG'de
- Güvenle takip edilemeyeceği düşünülen, çok sayıda nodülü olan, özellikle genç, orta yaş hastalarda
- Boyuna RT hikâyesi olan MNG'de
- Ret protoonkogen mutasyon taşıyıcılarında
- Nodüller hasta için ciddi psişik kaygı yaratıyor ve hasta ikna edilemiyorsa

16.4.c. Girişimsel tedaviler

Seçilmiş olgularda US eşliğinde girişimsel ablatif tedaviler yapılabilir (Bkz. 19. Bölüm Tiroid Nodülleri İçin Girişimsel Tedavi Yöntemleri).

■ **PEE:** Etanol uygulandığı nodüllerde koagülasyon nekrozu ile küçülmeye neden olmaktadır. Özellikle tekrarlayan kistik nodüllerde son derece başarılıdır. Mutlaka tecrübeli ellerde uygulanmalıdır. Bu tedavi için aranan koşullar; nodülden en az iki yeterli benign biyopsi, hasta uyumu, nodülün alkolü tutacak yapıda olması, posteriorda sızıntıyı engelleyecek yeterli tiroid dokusu bulunmasıdır (Bkz. 19. Bölüm Tiroid Nodülleri İçin Girişimsel Tedavi Yöntemleri).

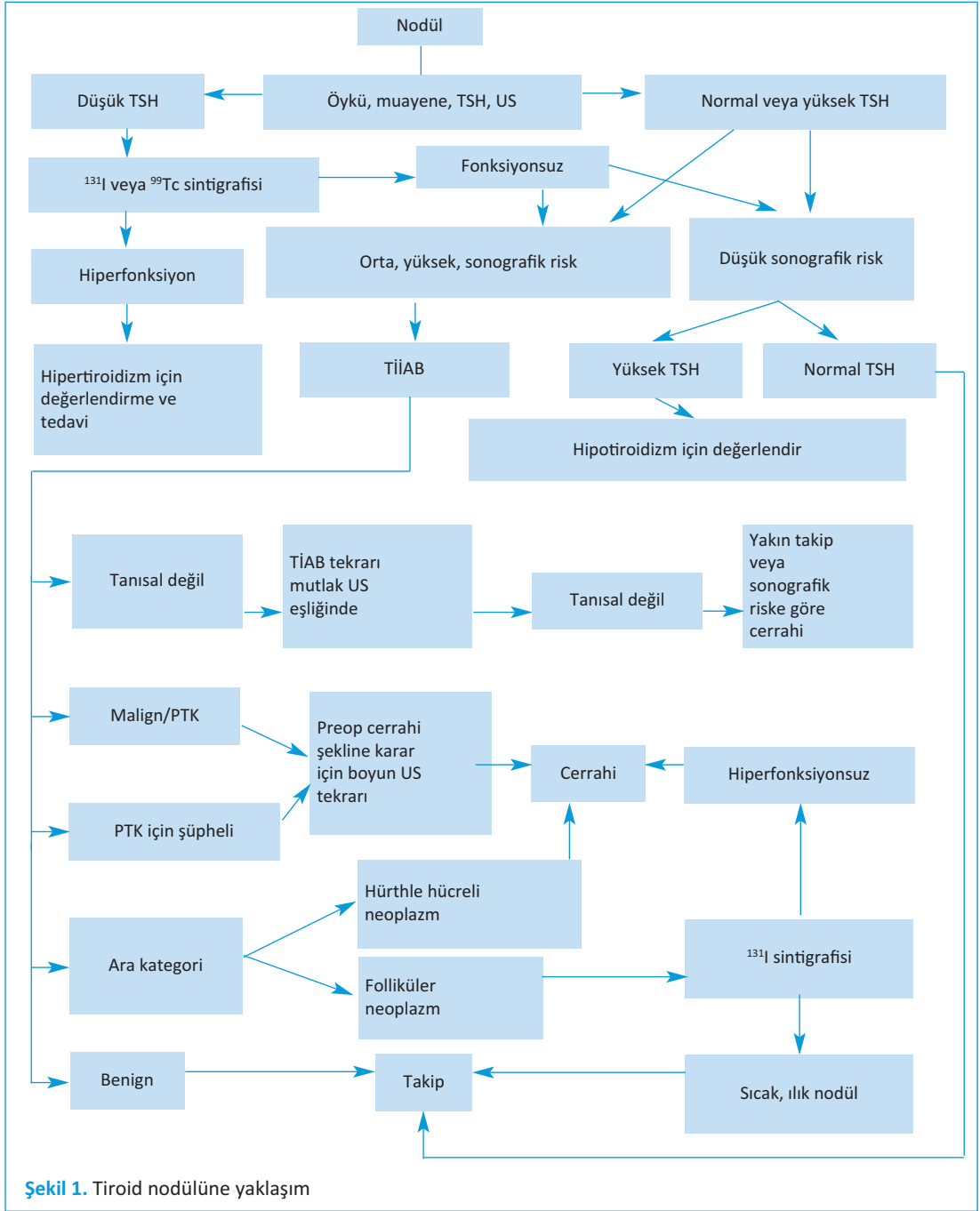
■ **Lazer ablasyon, radyofrekans ablasyon, HIFU:** Enerjinin nodül içerisinde ısıya dönüşmesi ile ağrı lifleri içermeyen nodüllerde kapsülle sınırlanmak üzere bir nekroz oluşturmakta-

dır. Seçilmiş vakalarda ve deneyimli ellerde kitle küçültmek amacıyla başarı ile kullanılabilir (Bkz. Tiroid Nodülleri İçin Girişimsel Tedavi Yöntemleri).

■ **RAI tedavisi:** Tek sıcak nodülü olan hastalarda seçilebilecek tedavi yöntemidir. Özellikle, TSH baskılı ve tiroid keleşi sintigrafilerde izlenemiyor ise sıcak nodül radyoaktif maddeyi selektif olarak tutacağı için hastanın postablatif dönemde hipotiroid olma riski oldukça düşüktür. Multinodüler vakalarda da hasta özellikle toksik ise RAI ile başarıyla tedavi edilebilmekte ve anlamlı volüm küçülmeleri ile bazı bulguları da kısmen giderilebilmektedir.

TEMĐ ÖNERİLERİ TİROİD NODÜLLERİNDE TANİ

- Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi TSH ve tiroid US ile başlamalıdır.
- Tiroid US toplum genelinde tarama amaçlı önerilmez.
- Ailesinde birden fazla DTK olan hastalar, boyuna RT hikâyesi veya radyoaktif madde ile kontamine olanlar mutlak US ile değerlendirilmelidir.
- Muayenede, tiroidde anormallik saptanan her hastaya US inceleme yapılmalıdır.
- Ayrıca, palpasyon normal olsa bile tiroid malignitesi riski olan veya boyunda LAP saptanan her bireye de US değerlendirme yapılmalıdır.
- Tiroid US raporu nodül(lerin) yerleşim, şekil, boyut, sınır, içerik, ekojenite ve kanlanma özelliklerini içermelidir.
 - Nodüllerin malign olma ihtimalini artıran US bulguları: belirgin hipoekojenik yapı, düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyonlar, belirgin intranodüler kanlanma ve nodülün yüksekliğinin eninden fazla olmasıdır.
 - MNG varlığında en büyük nodüllerin yanı sıra malignite şüphesi olan nodüllerin de detaylı özellikleri verilmelidir.
- Anamnazde ve/veya sonografik olarak riskli tiroid nodüllerinden mutlaka TİİAB yapılması önerilir.
- Tiroid sintigrafisinin rutin nodül değerlendirmesinde yeri yoktur. TSH'nin düşük veya düşük normal bulunduğu vakalarda nodül >1.3 cm ise tirotoksikoz ayırıcı tanısında kullanılabilir.



REFERANSLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2014.
2. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 2010;134:343.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
5. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim JH, Lee YH, Lim HK, Moon WJ, Na DG, Park JS, Choi YJ, Hahn SY, Jeon SJ, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kwak JY, Lee CY, Lee HJ, Lee JH, Lee JH, Lee KH, Park SW, Sung JY; Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol* 2016;17:370-95.
6. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 Update. *Endocr Pract* 2016;22:622-39.
7. Gürsoy A, Erdoğan MF. Ultrasonographic Approach to thyroid nodules: State of art. *Thyroid Int* 2012;3:1-15.
8. Niedziela M. Thyroid nodules. *Best Pract Clin Res Endocrinol Metab* 2014;28:245-277.
9. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24:102-132.
10. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-559.
11. Erdogan MF, Gursoy A, Erdogan G. Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area. *Clin Endocrinol* 2006;65:767-71.

TİROİD HASTALIKLARINDA İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİLERİ VE YIKAMALAR

17.1. Tanım

Bir tiroid nodülü saptandığında, bu nodülün benign ya da malign ayrımının yapılması öncelikli önem taşır. Bu durumu ortaya koyabilecek en uygun, ucuz ve güvenilir yöntem tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisidir (TİİAB). TİİAB tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında altın standart testtir.

17.2. Teknik

TİİAB işlemi, US eşliğinde biyopsi yapılması düşünülen nodül belirlendikten sonra yapılır. US eşliğinde yapıldığında yanlış negatiflik ve yetersiz tanı oranları azalmaktadır.

İşlem öncesi işlemi yapma amacı, işlemin nasıl yapıldığı, olası komplikasyonları hakkında bilgilendirmeyi yaptıktan sonra hastadan bilgilendirilmiş onam alınması gerekir. Anti-agregan tedavi alan hastalarda tedavinin kesilmesine gerek yoktur. Antikoagulan olarak kumadin kullananlarda, terapötik aralıkta INR düzeyi işleme engel değildir. Terapötik aralığın üzerinde INR düzeyi olanlarda, terapötik aralıkta INR düzeyi aranmalıdır. Dabigatran, rivaroxaban veya apixaban gibi yeni jenerasyon antikoagulan kullanan hastalarda da TİİAB işlemi ilaç kesilmesine gerek olmadan yapılabilir.

Genellikle lokal anestezi gerekmez. Belirgin ağrılı bir işlem olmadığı kabul edilmekle birlikte lokal anestezi uygulaması yapılabilir. Özellikle ağrı eşiği düşük, anksiyetesi yoğun, tolerabilitesi düşük olabilecek bireylerde 1-2 mL %1-2 lidokain hidroklorid insülin iğnesi veya jet enjektör ile uygulanabilir veya lokal anestetik Emla krem işlemden birkaç saat önce kullanılabilir.

TİİAB; hasta supin pozisyonda yatar iken, boynun altına bir yastık konularak ve boyun ekstansiyon hâlindeyken yapılır. Hastaya işlem sırasında konuşmaması ve yutkunmaması söylenir. TİİAB yapılacak nodül üzerindeki cilt yüzeyi alkol ile temizlenir. Paralel veya perpendiküler yaklaşım tekniklerinin her ikisi kullanılabilir. Yüksek-rezolüsyonlu lineer prob kullanılarak, prob düzlemi görüş açısında eğimli olarak 10 mL enjektöre takılmış 24-26 gauge ince iğne ile nodül içerisine girilir. Biyopsi uygulanacak her nodül içinde, büyüklüğüne göre tek veya birkaç giriş

yapmak ve her girişte nodül içerisinde 4-5 geçiş yapılarak nodülden materyal toplanır. Çıkarırken hafif bir negatif basınç uygulanabilir. Eğer nodül kanlanması yoğun veya frajil olduğu bilinen bir nodül ise negatif basınç yapılmayabilir. İşlem sırasında yapılan geçişlerle olabildiğince nodülün her tarafı örneklenecek biçimde materyal toplanmaya çalışılır. Karışık yapıdaki nodüllerde solid komponentten örnekleme yapılması önerilir. Yeterli örnekleme alınması için kesik komponentin aspire edildikten sonra örnekleme alınabilir.

Sitolojiye materyal gönderirken, işlem yapılan nodüle ait klinik ve US bulguları ayrıntılı bir şekilde istem kâğıdına yazılmalıdır. Özellikle OİTH varlığı konusunda sitoloğa mutlak bilgi verilmelidir.

17.3. Endikasyonlar

Soliter tiroid nodülü olan hastalarda, kılavuz içerisinde yer alan tiroid nodülü ve tiroid US bölümünde belirtilen endikasyonlara uygun nodüllerden TİİAB işlemi yapılmalıdır. Çoklu nodül varlığında tercihen şüpheli sonografik paterni olan nodüllere TİİAB yapılmalıdır.

17.4. TİİAB Yeterliliği

TİİAB'nin başarısı için yeterli örnek alınımı ve deneyimli sitopatolog varlığı iki önemli faktördür. Mümkün olan durumlarda, sitopatoloğun işlemin yapıldığı sırada orada olması ve alınan örneğin yeterlilik açısından anında mikroskop ile hücre değerlendirilmesi ideal yaklaşımdır, ancak günlük pratikte pek de uygulanabilir değildir.

Günümüzde biyopsi sonuçlarının raporlanmasında "Bethesda sistemi" kullanılmaktadır. Bu sistem ortak terminoloji kullanımı ve standart bir raporlama işlemi amacıyla oluşturulmuştur. TİİAB rapor sonuçlarının değerlendirilmesi ve izlenecek yolun yorumlanması da en az TİİAB kararı almak kadar önemlidir. TİİAB sonuçlarının sitolojik raporlamasında TEMD'nin önerdiği terminoloji Tablo 1'de verilmiştir ve Bethesda ile benzerdir.

Alınan biyopsi sitolojisinde sonuç bizi her zaman net bir tedavi protokolüne götürmeyebilir. Bazı sitoloji sonuçlarında, spesifik sitolojik yeterlilik kriterlerini taşımayan tanı için yetersiz sonuçlar gelebilir. Bu durumda mutlak US eşliğinde ikinci bir biyopsi yapılmalıdır. Buna rağmen nodüllerin %7 kadarında tekrarlanan biyopsilerle de tanı konulamaz, bu nodüllerde malignite oranı %20'ler civarında ve normale göre yüksektir. Tanı konamayan nodül solid ise ve şüpheli US özellikleri var ise cerrahi düşünülmelidir. TİİAB sitoloji raporu benign gelen hastaları takip etmek yeterli olacaktır. Yapılan biyopsilerin yanlış negatifliği %1,7 civarındadır. Bu nedenle, takiplerde nodülün değişen US özellikleri ve/veya anlamlı büyüme saptandığında ikinci bir biyopsi gerekebilir.

Tablo 1. TEMD'ye göre Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçlarında Önerilen Sitolojik Terminoloji**Sitolojik terminoloji**

- Tanı için yetersiz (non-diagnostik)
- Benign sitoloji
- Önemi belirsiz atipi
- Folliküler neoplazi için şüpheli
- Hurthle hücreli neoplazi için şüpheli
- Malignite için şüpheli (genellikle papiller CA)
- Malign

17.5. Tiroglobulin (Tg) Yıkama

DTK'de ilk cerrahi öncesi metastatik lenf bezlerinin tespiti, tiroidektominin şeklinin değişmesine ve lenf bezi disseksiyonu yapılmasına neden olacaktır. Cerrahi yapılmış ve takipte olan hastalarda en sık nöksler lenf bezlerinden kaynaklanır. US'de benign görünümlü lenf bezleri ince uzun, ortasında çift ray görünümüne sahip hiler ekojenitesi olan santral kanlanan solid yapılarıdır. Oysa malign sonografik özellikler (% spesifite ile); mikrokalsifikasyon (93-100), periferik (kortikal) kanlanma (57-93), kistik alanlar (91-100), yuvarlak şekil (70), hiperekoik görünüm (43-95), hilusun izlenmemesi olarak sayılabilir. Bir lenf bezinin hilusunun izlenmemesi kesin malign olduğunu göstermez, ancak tipik, normal bir hilus izlenebilmesi benign olduğunu kesin olarak gösterir.

Tiroid hastalıkları ile ilgili olabilecek, başta lenf bezleri olmak üzere tiroid komşuluğundaki lezyonların İİAB ile değerlendirmesi yetersiz olabilmektedir. Lenf nodlarında değerlendirmeye yetecek yeterli hücre elde edilememesi, lenfosit yoğun hücre gruplarının olması, granülosit, multinükleer dev hücrelerin varlığı, işlemi ve sitolojik değerlendirmeyi yapan hekimlerde bu işlem ile ilgili tecrübenin daha az olması gibi sınırlayıcı etmenler vardır. Literatürde, lenf nodundan sitolojik değerlendirmenin malignite açısından sensitivitesinin %75-85 olduğu, %6-8 yanlış negatiflik ve %5-10 yetersiz hücre oranları bildirilmektedir.

Serum Tg ölçümü, DTK'de persistant veya nöks hastalığı saptamada kullanılmaktadır. Son zamanlarda giderek daha fazla kullanılan ve özellikle opere (tiroidsiz) hastalarda, metastaz açısından sitolojiden de daha iyi fikir verebileni, lenf bezinden yapılan İİAB sırasında aspiratta Tg aranmasıdır. Bu işlem İİAB yapılan enjektörden yayma yapıldıktan sonra, aynı enjektör ile bir eppendorf veya 2-5 mL'lik biyokimya tüpü içerisinde, 0,5-1 mL serum fizyolojinin (SF) arka

arkaya çekilip geri verilmesi nedeni ile Tg yıkama 'wash out' olarak bilinmektedir. Üç kez yıkamanın iğnedeki Tg'nin %97'sini topladığı bildirilmiştir. Yıkama solüsyonu olarak genellikle SF tercih edilmesine rağmen, literatürde PBS, Normosol, Hank's solüsyonu, Tg kitini temin eden firmadan sağlanan ancak pahalı olan Tg'siz serum vb. de kullanılmıştır. SF ile ölçümü bozabilecek matriks etkisinin görülmediği gösterilmiştir. Bu sınıfta yüksek Tg varlığı, o dokuda Tg üreten hücrelerin varlığı ve söz konusu lenf bezinin DTK için metastatik lenf bezi olduğu konusunda sitolojiden daha değerli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Teorik olarak serum Tg'den daha fazla Tg olması, o lenf nodunda tiroid follikül hücresi varlığını işaret etse de tiroidi olan bir kişide reaktif lenf nodunda Tg saptanabilmektedir. Bunun yanında, örnek alınırken geçilen katmanlardan kan bulaşması, kanda yüksek Tg ve/veya anti-Tg varlığı da yanlış yüksekliklere neden olabilir. Bu nedenle tiroidi alınmış kişilerde bu yöntem daha iyi sonuç verir.

DTK metastazlarını öngörmede Tg yıkama için hangi eşik değer kabul edilmesi gerektiği hayli tartışmalıdır. Yine literatürde, lenf bezi disseksiyonu için Tg yıkama eşik değerinin ≥ 100 ng/mL seçilmesi durumunda hiç yanlış pozitif sonuç olmayacağı; >10 ng/mL değerinin ise serum Tg değerinden fazla olduğu durumlarda anlamlı olarak alınması önerilmiştir. Yine Tg yıkama değeri <1 ng/mL ise sadece izlemin yeterli olduğu; $1-10$ ng/mL arasında ise klinik ve sonografik bulgulara göre davranılması gerektiği önerilmiştir. Özellikle, sitolojinin yetersiz kalabildiği kistik metastazları olan lenf nodlarında Tg yıkama sonuçlarının çok daha iyi olduğu görülmektedir.

Lenf nodu sanılarak tiroid lojundaki rezidü/nüks tiroid dokusundan aspirasyon yapılması da yüksek Tg yıkama sonucu vererek hata nedeni olabilir. Bu nedenle, santral bölgedeki lenf nodu değerlendirilmelerinde dikkatli olunmalı, rezidü, nüks doku ile ayrımı iyi yapılmalıdır.

Burada Tg ölçümünde kullanılan kitlerin fonksiyonel sensitivitesinin de önemli olduğu hatırlanmalıdır. Literatürde farklı sensitivitelere yöntemler bildirilmiştir. Günümüzde Tg düzeyini $0,1$ ng/mL'den daha düşük seviyede ölçebilen IRMA ve ICMA metodları daha fazla kullanılmakta ve daha güvenilir sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle, son zamanlarda önerilen eşik değerlerin giderek düşmüş olması şaşırtıcı değildir. Tg ölçümünde IRMA'da "kanca" "hook" etkisi nedeni ile Tg olduğundan düşük çıkabilir. Bu nedenle beklenmeyen sonuçlarda materyalin dilüe edilerek tekrar çalışılması gereklidir. DTK'nin değişik Tg isoformlarını sekrete edebilmesi, ölçen kitlerin farklı antikor ve ölçüm metodu kullanmaları nedeni ile farklı sonuçlara neden olabilir. Yine DTK'de %25-30 oranında bulunan Anti-Tg varlığının, Tg ölçümlerinde yanıltıcı sonuçlar verebileceği bilinmektedir. Serum Tg ölçümleri için geçerli olan bu durumun

Tg yıkama sonuçları için de geçerli olup olmadığı tam bilinmemektedir. Genel görüş, lenf nodunda anti-Tg düzeylerine göre çok yüksek Tg varlığı nedeni ile yanlış negatifliğin sistemik ölçümlere göre çok daha az görüleceği şeklindedir.

DTK için RAI tedavisini takiben yeterli hücre yıkımına zaman bırakmak için en az 3 ay geçtikten sonra lenf bezinden Tg yıkama yapılması önerilmektedir, ancak rezidü olduğu düşünülen büyük, tipik lenf nodları RAI ile tedavi edilemeyeceği için bu sürenin beklenmesi gerekmez. Tabii asıl olan preoperatif iyi bir sonografik değerlendirme ile hastada yeterli genişlikte bir cerrahi yapmak ve buna rağmen postoperatif 1. ay Tg anlamlı olarak yüksek kalmış ise RAI vermeden önce lokorejyonel rezidü ve LAP'ler açısından hastanın tekrar değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak, ince iğne aspirasyonu ile Tg yıkama lenf bezi metastazlarının tespitinde basit, komplikasyonu olmayan, ucuz ve oldukça sensitif ve spesifik bir yöntemdir. DTK'yi öngörmede yanlış negatif ve pozitifliklerini de akılda tutarak, sitolojide bırakmadan güvenle kullanılabilir. Ancak Tg için eşik değer, işlemin yapılması, hasta seçiminde standardize olmak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

17.6. Kalsitonin (KT) Yıkama

Parafoliküler C hücre kökenli MTK'nin tespitinde TİİAB ile sitolojik değerlendirme ve serum KT düzeyi yüksekliği kullanılmaktadır. Tanı koymada sitolojik değerlendirme bazen yetersiz kalmaktadır. Sitoloji ile birlikte Tg yıkamada olduğu gibi TİİAB sırasında KT yıkama kullanılması sensitivite ve spesifiteyi %100'lere çıkarmaktadır. Metastatik lenf bezleri de bu yöntemle teşhis edilebilir. Ancak, tiroid için hangi nodüllere KT yıkama yapılması gerektiği konusu açık değildir. Serum KT düzeyi yüksek olanlar ve aynı zamanda sonografik şüphe gösteren nodüllere KT yıkama yapılabilir. Tg yıkamada olduğu gibi eşik değer tartışması burada da vardır. Nodül veya lenf nodu olduğuna bakılmaksızın 4, 6, 10, 17, 36, 39, 50, 67 100 ng/L gibi değerler bildirilmiştir. 78 nonmedüller tiroid nodülünde SF kullanılarak KT yıkama yapılmış ve referans değerinin üst sınırı olarak 8,5 ng/L bulunmuştur. Ancak bu yöntem iyi standardize değildir ve yeterli çalışma yoktur.

TEMĐ ÖNERİLERİ TİİAB ve Tg, KT YIKAMALAR

- DTK lenf nodu metastazlarını saptamak için lenf noduna aspirasyonu sırasında Tg yıkama kullanmak oldukça etkili bir yöntemdir ve ülkemizde daha yaygın olarak kullanılmalıdır.
- Bu yöntem, DTK metastazlarını saptamada lenf bezi sitolojik değerlendirmesinden daha üstündür. Ancak sitolojik değerlendirmede dışlanmamalıdır.
- Aspirasyon ultrasonografik olarak şüpheli veya indetermine lenf nodlarından US eşliğinde yapılmalıdır.
- Sitolojik değerlendirme için yapılan aspirat yayıldıktan sonra kalanı Tg yıkama için yeterlidir, tekrar aspirasyona gerek yoktur.
- İşlem sırasında 2-5 mL düz serum tüpü veya eppendorf tüplerine konan 0,5-1 cc serum fizyolojik kullanılabilir.
- İİAB yapılan enjektörden yayma yapıldıktan sonra, tüp içindeki SF enjektör ile arka arkaya çekilip geri verilir ve Tg veya KT ölçümleri için laboratuvara yollanır.
- Tg yıkama için eşik değer kesin değildir. Tiroidi olmayan kişilerde sensitif yöntemlerle bakılıyorsa ve sonografik şüphe varlığında 1 ng/mL'yi aşan değerler serum Tg değerini de geçiyor ise şüpheli kabul edilebilir, ancak 10 ng/mL'yi geçen değerler tanı koydurucudur.
- KT yıkama MTK tespitinde tiroid nodülü veya şüpheli lenf bezi için kullanılabilir. Tiroidde MTK'yi tespit etmede sitolojiye üstün olabilir, ancak bu konudaki çalışmalar sınırlıdır. Atiroidik kişiler için lenf bezinde tespit edilen KT anlamlı kabul edilmelidir.

REFERANSLAR

1. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, Russ G. European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2:147-159.
2. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, Hartl DM, Lassau N, Baudin E, Schlumberger M. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3590-4.
3. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1401-4.
4. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, Valcavi R. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1999;9:105-11.
5. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004;10:269-75.
6. Ünlütürk Ü, Demir Ö, Erdoğan MF, Başkal N. Lenf nodu ince iğne aspirasyon örneklerinde tiroglobulin ölçümü. *Turk J Endocrinol Metab* 2011;15:13-15.

7. Mikosiński S, Pomorski L, Oszukowska L, Makarewicz J, Adamczewski Z, Sporny S, Lewiński A. The diagnostic value of thyroglobulin concentration in fine-needle aspiration of the cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Endokrynol Pol* 2006;57:392-5.
8. Moon JH, Kim YI, Lim JA, Choi HS, Cho SW, Kim KW, Park HJ, Paeng JC, Park YJ, Yi KH, Park DJ, Kim SE, Chung JK. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1061-8.
9. Lee MJ, Ross DS, Mueller PR, Daniels GH, Dawson SL, Simeone JF. Fine-needle biopsy of cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a prospective comparison of cytopathologic and tissue marker analysis. *Radiology* 1993;187:851-4.
10. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1364-9.
11. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1970-82.
12. Torres MR, Nóbrega Neto SH, Rosas RJ, Martins AL, Ramos AL, da Cruz TR. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2014;24:7-18.
13. Bournaud C, Charrié A, Nozières C, Chikh K, Lapras V, Denier ML, Paulin C, Decaussin-Petrucci M, Peix JL, Lifante JC, Cornu C, Giraud C, Orgiazzi J, Borson-Chazot F. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirates of lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a simple definition of the threshold value, with emphasis on potential pitfalls of the method. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1171-7.
14. Lee JI, Kim JY, Choi JY, Kim HK, Jang HW, Hur KY, Kim JH, Kim KW, Chung JH, Kim SW. Differences in serum thyroglobulin measurements by 3 commercial immunoradiometric assay kits and laboratory standardization using Certified Reference Material 457 (CRM-457). *Head Neck* 2010;32:1161-6.
15. Borel AL, Boizel R, Faure P, Barbe G, Boutonnat J, Sturm N, Seigneurin D, Bricault I, Caravel JP, Chaffanjon P, Chabre O. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2008;158:691-8.
16. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, Grebe SK. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4278-81.
17. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilhéu O, Cruz C, Naidenov P, Rascão MJ, Ganho J, Gomes I, Pereira H, Real O, Figueiredo P, Campos B, Valido F. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007;157:101-7.
18. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3702-4.
19. Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid* 2004;14:959-63.
20. Jeon MJ, Park JW, Han JM, Yim JH, Song DE, Gong G, Kim TY, Baek JH, Lee JH, Shong YK, Kim WB. Serum antithyroglobulin antibodies interfere with thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of metastatic neck nodes in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:153-60.

21. Sigstad E, Heilo A, Paus E, Holgersen K, Grøholt KK, Jørgensen LH, Bogsrud TV, Berner A, Bjørø T. The usefulness of detecting thyroglobulin in fine-needle aspirates from patients with neck lesions using a sensitive thyroglobulin assay. *Diagn Cytopathol* 2007;35:761-7.
22. Zanella AB, Meyer EL, Balzan L, Silva AC, Camargo J, Migliavacca A, Guimarães JR, Maia AL. Thyroglobulin measurements in washout of fine needle aspirates in cervical lymph nodes for detection of papillary thyroid cancer metastases. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:550-4.
23. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S, Sadeghi R, Crescenzi A, Faquin WC, Bongiovanni M, Giovanella L. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2015;82:280-5.
24. Essig GF Jr, Porter K, Schneider D, Debora A, Lindsey SC, Busonero G, Fineberg D, Fruci B, Boelaert K, Smit JW, Meijer JA, Duntas L, Sharma N, Costante G, Filetti S, Sippel RS, Biondi B, Topliss DJ, Pacini F, Maciel RM, Walz PC, Kloos RT. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. *Endocr Pract* 2013;19:920-7.
25. Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M, Crescenzi A, Alevizaki M, Giovanella L. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Diagn Cytopathol* 2016;44:45-51.
26. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567-610.
27. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, And Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 Update. *Endocr Pract* 2016;22:622-39.
28. Giovanella L, Ceriani L, Bongiovanni M. Calcitonin measurement on fine needle washouts: preanalytical issues and normal reference values. *Diagn Cytopathol* 2013;41:226-9.
29. Gursoy A, Anil C, Erismis B, Ayturk S. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparison of diagnostic performance of experienced and inexperienced physicians. *Endocr Pract* 2010;16:986-91.
30. Kavanagh J, McVeigh N, McCarthy E, Bennett K, Beddy P. Ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules: factors affecting diagnostic outcomes and confounding variables. *Acta Radiol* 2017;58:301-6.
31. Lee YH, Baek JH, Jung SL, Kwak JY, Kim JH, Shin JH; Korean Society of ThyroidRadiology (KSThR); Korean Society of Radiology. Ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules: a consensus statement by the Korean Society of thyroid radiology. *Korean J Radiol* 2015;16:391-401.

TİROİD KANSERLERİ VE DİĞER TÜMÖRLERİ

Tiroid Tümörleri

TEMED, tiroid tümörleri sınıflamasında 2004 yılı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) “Tiroid Tümörleri” sınıflamasının kullanılmasını önermektedir.

Tiroid karsinomları	Diğer tiroid tümörleri
Papiller karsinom (PTK) Folliküler karsinom (FTK) Az differansiye karsinom İndifferansiye (anaplastik) karsinom (ATK) Medüller karsinom (MTK) Skuamöz hücreli karsinom Mukoepidermoid karsinom Eozinofilinin eşlik ettiği mukoepidermoid karsinom Müsinöz karsinom Medüller-folliküler mikst tümör Timus benzeri diferansiyasyonu olan işsi hücreli tümör Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom	Teratom Primer lenfoma ve plazmositom Ektopik timoma Anjiosarkom Düz kas tümörleri Periferik sinir kılıfı tümörleri Paraganglioma Soliter fibröz tümör Folliküler dendritik hücreli tümör Langerhans hücreli histiyositozis
Tiroid adenomu ve benzer tümörler	Sekonder tiroid tümörleri
Folliküler adenom Hiyalinize trabeküler adenom	

18.1. Diferansiye Tiroid Kanserleri (DTK)

Tiroid follikül epitelinden kaynaklanan karsinomlar papiller, folliküler ve az diferansiye ana gruplarında sınıflandırılır. Bu başlıkta papiller, folliküler ve az diferansiye tiroid kanserleri ve bunların alt grupları değerlendirilecektir. Bu grup tüm tiroid kanselerinin %80-90'ını oluşturur.

PTK'nin; enkapsüle folliküler varyant, onkositik, yüksek silendirik hücreli (tall-cell), prizmatik (kolumnar) hücreli, “hobnail” hücreli, insüler, solid, berrak hücreli, diffüz sklerozan tip olmak üzere ondan fazla mikroskopik histopatolojik alt tipi tanımlanmıştır. FTK'nın (konvan-

siyonel ve Hurthle hücreli karsinoma histopatolojik alt tipi olmak üzere) minimal invazif ve yaygın invazif formları vardır.

Genel olarak her evre için PTK ve FTK'nın prognozları benzerdir. Ancak, PTK için yüksek silyendirik hücreli, prizmatik hücreli, "hobnail" hücreli alt tipler, folliküler kanser için ise yaygın invazif form (yaygın vasküler, kapsüler ve/veya ekstratiroidal invazyon olması) ve az differansiye karsinom kötü prognozlu olarak tanımlanmıştır. PTK'nin solid hücreli ve diffüz sklerozan tipleri de çalışmalarda farklı sonuçlar çıkmakla birlikte kötü prognozlu kabul edilebilir.

Enkapsüle non-invazif folliküler varyant papiller karsinomu (eFVPTK) ile minimal invazif folliküler karsinom (enkapsüle tümörde belirlenebilir düzeyde kapsüler invazyon olması ve vasküler invazyon sayısının <4 adet olması) iyi prognozludur. Ailevi sendromlarla ilişki açısından ise PTK'nin kribriform-morular histopatolojik alt tipinin familial adenomatoz polipozis ile ilişkili olabileceği, folliküler karsinomanın PTEN ("Phosphatase and Tensin Homolog") hamartoma tümör sendromunun bir bulgusu olarak çıkabileceği unutulmamalıdır.

18.1.1 Sıklık, Tanı, Sınıflama ve Preoperatif Değerlendirme

Klinik başvuru bulgusu, genellikle palpe edilen veya raslantısal olarak saptanan tiroid nodülü şeklinde olur. Tiroid kanseri kadınlarda daha sık görülür ve en sık rastlanan endokrin malignitedir. Tüm nodüllerin ortalama %5'i kanserdir. Tiroid kanseri Türkiye'de kadında memeden sonra ikinci sıklıkta görülür ve erkeklere göre kadında dört kat sıklıktır. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, kadın ve erkekte tiroid kanser insidansını 2014 yılı için kadında 20,4, erkekte 5,5 olarak vermektedir.

Preoperatif Değerlendirme

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sonucu, malignite ile uyumlu veya malignite için kuşkulu bulunan veya "Bethesda 2007" klasifikasyonuna göre folliküler neoplazi için kuşkulu, Hurthle hücreli neoplazi için kuşkulu ya da malignite açısından kuşkulu bulunan hastalarda operasyon önerilmelidir. TİİAB sonucu, önemi belirsiz atipi (ÖBA)/önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBFL) olan hastalarda takip gereklidir ve üç ay sonra tekrar biyopsi ile değerlendirilmesi uygundur, operasyon endikasyonu yoktur (Bkz. 16. Bölüm Tiroid Nodülü).

PTK'de hastaların tanı anında ortalama %20-50'sinde mikroskopik veya klinik servikal lenf nodu metastazı olduğunu düşünürsek, tüm hastalar cerrahi öncesi metastatik servikal lenf nodularını araştırmaya yönelik boyun ultrasonografisi (US) ile incelenmelidir. Lenf nodu tutulumunu preoperatif belirlemek, uygulanacak cerrahinin sınırlarını çizmede son dere-

cede önemlidir. Cerrahi şeklini değiştirecekse sonografik olarak şüpheli lenf nodları varlığında TİİAB ve/veya tiroglobulin (Tg) yıkamalar yapılmalıdır. TİİAB materyalinde Tg ölçümü, dolaşımında anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikoları pozitif olan hastalarda da kıymetlidir. Preoperatif rutin serum Tg ölçümü önerilmez. Büyük, invazif tümörü, ses kısıklığı, yutma güçlüğü ya da tekrarlayan cerrahi girişim öyküsü olanlarda, nervus rekürrens ve vokal kordların durumu preoperatif olarak değerlendirilmelidir. Lokal yayılım, bası bulguları ya da medias-tinal uzanım şüphesinde sınırların ve komşuluğun değerlendirilmesi açısından bilgisayarlı tomografi (BT)/manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gerekebilir. Daha seyrek olarak, preoperatif dönemde uzak metastazların değerlendirilmesi için pozitron emisyon tomografisi (¹⁸FDG-PET/BT) incelemesine ihtiyaç duyulabilir, ancak ¹⁸FDG-PET/BT’de inflamatuvar lenf nodlarında da tutulum saptanacağı unutulmamalıdır. BT için kontrast madde kullanımı, cerrahi sonrası radyoaktif iyot (RAI) tedavisinde bir gecikmeye neden olur. RAI tedavisi bakiye (“remnant”) tiroid dokusunu yok etmek üzere “ablatif amaçlı”, artmış nüks riski olan hastalarda kanıtlanmamış rezidüel hastalığı yok etmek üzere “adjuvan” veya bilinen persistan hastalığı yok etmek üzere “tedavi amaçlı” verilebilir. Kılavuz boyunca bu üç amaçtan özellikle birinin kastedilmediği her yerde genel olarak “RAI tedavisi” tanımlaması kullanılmıştır.

TEMĐ ÖNERİSİ DİFFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ

- Tiroid nodülü, TİİAB sonucunda malignite ya da malignite için kuşkulu sitoloji tanısını alanlarda tedavi cerrahidir.
- Hasta, operasyon öncesi operasyon genişliğinin belirlenmesi için mutlaka boyun ve tiroid US ile tekrar değerlendirilmelidir.
- Preoperatif değerlendirmede; BT, MRG ve ¹⁸FDG-PET nadiren gerekebilir.

18.1.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı, tümör dokusunun ve genellikle tiroid dokusunun tamamını çıkarmak, boyunda metastatik lenf nodu bırakmamak ve yumuşak doku invazyonu düşünülüyorsa cerrahi sınırdaki tümürlü doku bırakmamaktır.

Tümörü >4 cm olan veya ekstratiroidal uzanımı olan (klinik T4) veya lenf nodlarına aşikâr metastazı olan (klinik N1) veya uzak metastazı olan (klinik M1) hastalarda TTx yapılmalıdır, ayrıca santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) gereklidir.

Tümörü >1 cm ve <4 cm olup ekstratiroidal uzanımı olmayan, klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazı olmayan (klinik N0) hastalarda TTx yapılmalıdır. Değişik kılavuzlarda bu grup düşük riskli papiller ve folliküler karsinomlu hastalara lobektomi de uygulanabileceği belirtilmekle birlikte, ülkemiz koşullarında hastaların takipten düşme ihtimali, lobektomi sonrası ömür boyu US takip gerekliliği ve takibin TTx sonrası daha kolay ve güvenilir olacağı göz önüne alınarak bu hastalara da TTx yapılmasını önermektediriz.

Tümörü <1 cm, düşük riskli hastalar opere edilmelidir. Tümörü <1 cm olan, tek odaklı, tiroid dışına invazyonu ve klinik lenf nodu metastazı olmayan (klinik N0) hastalarda; baş-boyun radyoterapi (RT) öyküsü, ailevi tiroid kanseri öyküsü ve kontralateral lobun alınması için net bir endikasyon yok ise lobektomi yeterlidir.

Düşük riskli papiller mikrokarsinomlu sınırlı sayıda hasta içeren uzun süreli iki takip çalışması tamamlanmıştır, başka çalışmalar devam etmektedir. Tamamlanan çalışmaların sonuçları oldukça ümit verici olsa da şu andaki verilerle önemli komorbid durumları olan, ileri yaşlı ve/veya tiroid dışı nedenlerle inoperabl olan hastalar dışında, DTK tanısı alan tüm hastaların (eğer çok-merkezli, kontrollü bir çalışmaya alınmayacaklarsa) opere edilmeleri uygundur. Bunun yanında, kapsüler veya vasküler invazyon yapmamış eFVPTK'nin prognozu çok iyidir ve yakın zamanda "kanseri" kabul edilmemesi ve histopatolojik isimlendirmesinin papiller-benzeri nükleer özellikleri olan noninvazif folliküler tiroid neoplazisi (NIFTP) olarak değiştirilmesi orta kanıt düzeyi ile önerilmiştir. Ancak, hâlihazırdaki çalışma verileri ile preoperatif olarak eFVPTK'yi papiller karsinomun invazif enkapsüle folliküler varyantından ayırmak US ve sitoloji ile mümkün değildir. Gelecekte bu ayrımın yapılabilmesi hâlinde, NIFTP olan hastalarda takip önerilmesi mümkün olabilir.

Profilaktik santral (seviye VI) lenf nodu diseksiyonu (SLND) yaklaşımı hâlâ tartışmalıdır. T1 veya T2, invazif olmayan, klinik olarak metastatik lenf nodu negatif (klinik N0) PTk ve çoğu folliküler kanserde TTx yapılması yeterlidir. Ancak, T1 ve T2 tümörlerinde bir kısmında santral lenf nodu metastazları olabileceği de unutulmamalıdır. Eğer, operasyonu yapacak cerrah deneyimli bir cerrah ise (>100 tiroidektomi) ve SLND bilinen, endokrin spesifik çalışan, cerrah elinde morbiditeyi artırmayacak ise SLND'de tedaviye eklenebilir.

T3 ve T4 tümörlerde preoperatif gösterilebilir, metastatik lenf nodu olmayan (klinik N0) veya klinik olarak lateral lenf nodu tutulumu olanlarda (klinik N1b), santral bölgede LAP izlenmemiş olsa da (klinik N0) ipsilateral veya bilateral profilaktik SLND yapılmalıdır.

Santral ya da lateral boyun kompartmanlarında operasyon öncesi kanıtlanmış metastatik tutulum varlığında ve/veya cerrahi sırasında şüphelenildiğinde, ilgili kompartman/lara yönelik terapötik kompartman diseksiyonu yapılmalıdır (Şekil 1).

Tiroid kanseri cerrahisinde, metastatik lenf nodlarını tek tek çıkarmak ("pick up") değil, fonksiyonel kompartman diseksiyon yapmak seçilecek cerrahi yaklaşımdır.

Malignite kuşkusu olmadan opere edilip lobektomi uygulanmış kişilerde, operasyon patolojisinde düşük riskli karsinom (tek odaklı, kötü prognoza işaret eden histopatolojik alt tip tanısı olmayan, metastazı olmayan, baş-boyuna yönelik RT öyküsü olmayan, intratiroidal ve <1 cm boyutlu PTK ve düşük riskli folliküler karsinom) rapor edilmesi hâlinde tamamlayıcı tiroidektomiye gerek yoktur. Kuşkulu bir nodül için lobektomi uygulanan ve patoloji sonucu cerrahi öncesi bilinse idi TTx önerilecek olan hastalara, diğer bir deyişle tümör çapı >1 cm, çok odaklı tümör, tiroid dışı yayılım, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, baş-boyuna yönelik RT anamnezi, olumsuz prognoza işaret eden histopatolojik alt tipler söz konusu ise tamamlayıcı tiroidektomi ve klinik tutulum saptanan hastalarda terapötik SLND'de yapılmalıdır. Profilaktik SLND (klinik N0) tamamlayıcı tiroidektomilerde de tartışmalıdır.

TEMĐ ÖNERİSİ DTK'DE CERRAHİ TEDAVİ

- PTK patolojik tanısı bulunan tümör çapı >1 cm vakalarda TTx seçilecek cerrahi tedavi yöntemidir.
- <1 cm tümörü olan malignite veya malignite açısından kuşkulu biyopsi patolojisi ya da folliküler/Hurthle hücreli neoplazi nedeni ile opere edilecek hastalarda lobektomi uygulanabilir. Ancak, hasta ile ömür boyu sonografik takip zorunluluğu tartışılmalı ve birlikte karar verilmelidir.
- Kuşkulu bir nodül için lobektomi uygulanan ve patoloji sonucu cerrahi öncesi bilinse idi TTx önerilecek olan hastalara tiroid dışı yayılım, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, baş-boyuna yönelik RT anamnezi, olumsuz prognoza işaret eden histopatolojik alt tipler söz konusu ise tamamlayıcı tiroidektomi yapılmalıdır.
- Malignite kuşkusu olmadan opere edilip lobektomi uygulanmış düşük riskli (tek odaklı, kötü prognoza işaret eden histopatolojik alt tip tanısı, metastazı olmayan, baş-boyuna yönelik RT öyküsü, ailede tiroid kanseri öyküsü olmayan, intratiroidal ve <1 cm boyutlu PTK ve düşük risk folliküler karsinom) hastalarda tamamlayıcı tiroidektomiye gerek yoktur.
- Lenf nodu metastazı olan vakalarda, gerekli kompartmanların fonksiyonel diseksiyonu gereklidir. Tek tek lenf bezlerinin toplanması ("pick up") yapılmamalıdır.
- T3 ve T4 tümörlerde profilaktik SLND yapılması önerilir.
- TTx ve boyun diseksiyonu tiroid konusunda deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.
- TEMĐ genel cerrahların, endokrin spesifik çalışmalarını önermekte ve desteklemektedir.

18.1.2.1. Cerrahi Sonrası Değerlendirme

Cerrahi sonrası, patolojik değerlendirme ve evreleme her tiroid kanser cerrahisi sonrasında yapılmalıdır. Ancak, AJCC/TNM evreleme sistemi (Tablo 1 ve 2) mortalite riskini gösterdiğinden, beraberinde DTK nüks veya rekürens riskini belirlemede 2015 ATA tarafından önerilen düşük, orta ve yüksek riskli hasta şeklindeki sınıflandırmanın da yapılmasını önermekteyiz. Bu sınıflandırmanın etkin bir şekilde yapılabilmesi için operasyon patoloji raporunda aşağıdakiler belirtilmelidir;

- a) Tümör çapı ve histopatolojik alt tiplendirme,
- b) Kapsül invazyonu ve vasküler invazyon olup olmadığı,
- c) Saptanan vasküler invazyon sayısı,
- d) Ekstratiroidal invazyonun minimal (tümöre bitişik intratiroidal yumuşak doku veya sternotiroid kasa sadece mikroskopik olarak saptanabilir invazyon - T3 tümör) veya yaygın (subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinir invazyonu - T4a tümör) olduğu,
- e) Cerrahi sınırdaki tümör varlığı,
- f) İncelenen ve metastatik çıkan lenf nodu sayısı, bu lenf nodlarının büyüklüğü, lenf nodu içindeki en büyük metastazın çapı,
- g) Tümörün lenf nodu kapsülünün dışına çıkıp çıkmadığı.

Tablo 1. DTK'de TNM Sınıflaması - 7. AJCC/TNM Sınıflaması-2010

T0	primer tümör bulgusu yok
T1a	tümör en büyük çapı ≤ 1 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T1b	tümör en büyük çapı > 1 cm ≤ 2 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T2	tümör en büyük çapı > 2 cm ≤ 4 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T3	tümör en büyük çapı > 4 cm ve tiroide sınırlı veya herhangi çapta bir tümör minimal ekstratiroidal uzanım mevcut (sternotiroid kasa veya peritiroidal yumuşak dokuya)
T4a	herhangi çapta bir tümör ve tiroid kapsülü dışına, subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinire uzanım mevcut
T4b	herhangi çapta bir tümör ve prevertebral fascia invazyonu veya karotid arterin etrafının sarılması veya mediastinal damarların etrafının sarılması
N0	lenf nodu metastazı yok
N1a	seviye VI metastazı (pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal/Delfian lenf nodları)
N1b	unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal veya superior mediastinal lenf nodu (seviye VII) metastazı
M0	uzak metastaz yok
M1	uzak metastaz var

Tablo 2. DTK'de Evreleme

Tanı esnasında hasta <45 yaş			
Evre I	Herhangi T	Herhangi N	M0
Evre II	Herhangi T	Herhangi N	M1
Tanı esnasında hasta ≥45 yaş			
Evre I	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1a	N1a	M0
	T1b	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N0	M0
Evre IVa	T3	N1a	M0
	T1a	N1b	M0
	T1b	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
Evre IVb	T4a	N1b	M0
	T4b	Herhangi N	M0
Evre IVc	Herhangi T	Herhangi N	M1

18.1.2.2. Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi

Cerrahi sonrası risk değerlendirme, prognozu öngörme yanında cerrahi sonrasında RAI tedavisine karar verme ve TSH supresyon düzeyini belirlemede yol göstericidir. Evreleme (Tablo 2) ve histopatolojik alt tipe göre risk değerlendirmesinde TEMD, ATA kılavuzunu benimsemektedir (Tablo 3).

Graves hastalığı olanlarda tiroid kanseri seyrinin daha olumsuz olduğuna dair veri bulunmadığından, Graves zemininde gelişmiş tiroid kanserlerinde yaklaşım diğerlerinden farklı değildir.

18.1.3. Radyoaktif İyot Tedavisi

Tedavi Öncesi Hazırlık

Cerrahi sonrasında; 1) bakiye dokunun ablasyonu, 2) adjuvan (nüksü/mortaliteyi azaltmak için), 3) tedavi (persistan hastalığı olanlarda) RAI tedavisi yapılabilir. Bu tedavi öncesinde hastanın TSH düzeyinin >30 mU/mL olması gerekir. Bu durum total ya da totale yakın tiroidektomi

Tablo 3. DTK'nin Risk Sınıflaması

Düşük riskli (aşağıda yazılı tüm özellikleri taşıyan PTK vakaları):

- Lokal veya uzak metastaz yok
- Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş
- Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok
- Agresif histopatolojik alt tipte olmaması
- Eğer I^{131} tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I^{131} tüm vücut tarama (TVT) da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak yok
- Vasküler invazyon yok
- Klinik N0 veya ≤ 5 patolojik N1 mikrometastaz (en büyük çapı $<0,2$ cm)
- İntratiroidal eFVPTK
- Kapsüler invazyonu olan ve <4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi differansiye FTK
- İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), $BRAF^{V600E}$ mutasyonlu olanlar dâhil

Orta riskli (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):

- Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyonunun olması
- RAI tedavi sonrası ilk TVT'de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması
- Agresif histopatolojik alt tiplerde olması
- Vasküler invazyonu olan PTK
- Klinik N1 veya >5 patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı <3 cm
- Çok odaklı papiller mikrokarsinoma ancak ekstratiroidal uzanım var ve (eğer biliniyorsa) $BRAF^{V600E}$ mutasyonu varlığı

Yüksek riskli (aşağıda yazılı tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):

- Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu
- İnkomplet tümör rezeksiyonu
- Uzak metastaz (M1)
- Uzak metastaz düşündürülen postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği
- En büyük çapı ≥ 3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)
- Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 adet) folliküler tiroid kanseri

yapılan hastalarda, endojen hipotiroidi ya da endojen hipotiroidinin riskli olduğu hastalarda rhTSH ile sağlanabilir. Endojen hipotiroidi oluşturmak için farklı metodlar mevcuttur. RAI tedavisi, cerrahi sonrasında dört ile altıncı haftadan itibaren uygulanabilir. Bu durumda cerrahi sonrasında levotiroksin (LT4) kesilerek, iki hafta $2 \times 25 \mu\text{g}$ ya da $3 \times 25 \mu\text{g/gün}$ T3 kullanılması ve takiben iki hafta kesilmesi veya LT4'ün üç veya dört hafta kesilmesi ile endojen hipotiroidi oluşturulabilir.

TEMĐ ÖNERİLERİ CERRAHİ SONRASI RİSK DEĞERLENDİRMESİ

- Cerrahi sonrası TNM klasifikasyonu ve risk değerlendirmesi mutlak yapılmalıdır.
- Bu amaçla ameliyat raporları detaylı yazılmalı, incelenmeli ve tecrübeli pataloglar tarafından detaylı değerlendirme yapılmalıdır.
- TEMĐ patoloğların endokrin spesifik çalışmasını önermekte ve desteklemektedir.
- Risk ve rezidü değerlendirmede postoperatif Tg düzeyleri, özellikle anti-Tg negatif hastalarda önemlidir. Tg postoperatif yaklaşık dördüncü haftada en düşük düzeylerine iner. Ancak, RAI tedavisine karar vermede kullanılacak ideal bir Tg değeri tanımlanmamıştır.
- Ülkemizde spesifik cerrahlar elinde özenle yapılan ameliyatlarda, hastaların önemli bir kısmında birinci ay Tg düzeyleri 0,5 ng/mL altında bulunabilmektedir.
- Birinci ay Tg düzeylerinin yüksek kalması rezidü ve/veya yetersiz cerrahi konusunda klinisyeni uyarmalıdır.
- Postoperatif dönemde varsa bakiye dokunun büyüklüğünü ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmek ve RAI tedavisine karar verebilmek amacıyla, postoperatif birinci aydan itibaren deneyimli ellerde lateral kompartmanlar ve 2-3. ayda da tüm kompartmanlar US ile değerlendirilebilir.
- Özellikle preoperatif TİAB pozitif bulunduktan sonra, ikinci bir boyun US yapılmadan cerrahiye alınan, deneyimsiz merkezlerde opere edildiği düşünülen ve birinci ay Tg düzeylerinin yüksek kaldığı vakalarda, RAI öncesi bir US mutlaka uygulanmalıdır. Bu hastalarda postoperatif erken dönemde bakiye dokunun büyüklüğü konusunda ilaç başlanmadan veya bir hafta kadar kesilerek yapılan ^{99m}Tc sintigrafisi en önemli yol göstericidir, bu amaçla ¹³¹I kullanılması önerilmez.
- Bakiye dokusu fazla ya da operasyon öncesi ve sırasında tespit edilmemiş lenf nodu metastazı saptanan hastalarda, RAI tedavisinden önce gerekli cerrahi girişim/ler yapılmalıdır.

rhTSH ile ¹³¹I tedavisi için iki gün ardı ardına 0,9 mg rhTSH uygulanması, son enjeksiyondan 24 saat sonra, yani ilk enjeksiyondan 72 saat sonra RAI verilmesi önerilmektedir.

Tüm hastalarda tedavi dozu vermeden önce TSH, Tg ve anti-Tg ölçülmelidir. Bu Tg'nin önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. rhTSH düşük riskli veya orta riskli olup, yaygın lenf nodu metastazı olmayan hastalarda (T1-T3, N0/Nx/N1a, M0) bakiye doku ablasyonu veya adjuvan amaçlı RAI tedavisi verileceğinde kullanılabilir.

Yaygın lenf nodu metastazı olan orta riskli hastalarda, uzak metastaz yokluğunda rhTSH uyarısı ile adjuvan RAI tedavisine hazırlık önerilebilir, ancak kanıt düzeyi azdır.

Yüksek riskli hastalarda ise adjuvan amaçlı RAI kullanımında rhTSH ile hazırlık konusunda yeterli veri yoktur. Ancak, endojen hipotiroidi ile RAI tedavisine hazırlık yapmanın ciddi komorbidite taşıdığı durumlarda (örneğin; hipotiroidi ile alevlenebilecek konjestif kalp yetmezliği,

koroner arter hastalığı gibi ciddi medikal veya psikiyatrik durum ya da tiroid hormonu kesilmesinin yeterli TSH cevabı oluşturmayacağı durumlar), hasta hangi risk grubunda olursa olsun rhTSH ile hazırlık yapılması önerilir. rhTSH uyarısı ile yapılacak RAI tedavisi için LT4 kesilmesine ve iyottan fakir beslenmeye gerek yoktur. Ancak; hastalar radyokontrastlar, yüksek iyot içeriği olan ilaçlardan korunmalıdır.

Cerrahi sonrası RAI ilk kez uygulanacak hastalarda, tiroid yatağındaki tutulum derecesini belirlemek amacıyla çok düşük doz ¹³¹I ile iyot tutulum incelemesi yapılabilir. Ancak, 1 mCi tarama sonrası bile RAI'nın sersemletici ("stunning") etkisi nedeni ile bakiye doku ablasyon başarısının daha düşük olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bu nedenle, RAI tedavi dozunu belirlemede cerrahi sonrası ¹³¹I tarama yapılmasının yararı hâlen tartışmalıdır. Bunun yerine, eğer gerekli olduğu düşünülüyor ise postoperatif birinci aydan sonra boyun US ile ve/veya ^{99m}Tc sintigrafisi ile bakiye doku varlığı değerlendirilmesi önerilir.

TTx uygulananlarda, tiroid lojunda RAI tedavisi öncesi tutulumun <%5 olması beklenir. RAI tedavisinden 1-2 hafta önce düşük iyot içeren (<50 µg/gün) diyet uygulamasına geçilmelidir. Doğurgan yaştaki kadın hastalarda RAI tedavisi öncesinde β-hCG ölçümü ile gebelikler mutlaka dışlanmalıdır.

Tedavi dozunda RAI verildikten sonra, 5-8. günler arasında TVT yapılmalıdır. TVT, özellikle tiroid lojunda tutulumun %2'den küçük olduğu hastalarda lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların belirlenmesinde değerlidir. Bu durumda ¹³¹I tedavisinden sonraki TVT, hastalığın kesin evresi hakkında radyorezistan nadir tümörler dışında kesin bilgi verecektir.

LT4, endojen hipotiroidi ile hazırlanan hastalarda, RAI tedavisinden 24 saat sonra genellikle 2 ya da 3. gününden itibaren başlanmalıdır.

Bakiye doku ablasyonu amacıyla düşük riskli ve az sayıda risk faktörü taşıyan orta riskli hastalarda önerilen RAI dozu 30 mCi'dir. Rezidüel tümör varlığında ise önerilen dozlar 100-200 mCi'dir. Genellikle lenf nodu metastazı varlığında 150 mCi, organ metastazı varlığında 200 mCi dozlar seçilmektedir. Daha kötü prognoza sahip histopatolojik alt tiplerin varlığında ya da tiroid dışına invazyon/vasküler invazyon varlığında da >100 mCi dozlar seçilebilir. Rezidüel hastalık varlığında tümör kitlesini, tümörün iyot tutulumunu, akciğer ve kemik iliğinde tutulacak dozu hesaba katacak şekilde dozimetri ile de etkili fakat güvenli maksimum dozlar hesaplanabilir.

RAI tedavisine bağlı erken dönemde gelişebilecek komplikasyonlar, radyasyon tiroiditine ek olarak, tat duyusunda değişiklik ya da kayıp, sialadenit, radyasyon hastalığına bağlı bulantı, kusma olarak özetlenebilir. Hidrasyon, RAI verilmesinden 24 saat sonra tükürük sekresyonunu artıran

limon suyu, sakız çiğneme, limonlu şeker kullanımı, konstipasyonun laksatif kullanımı ile engellenmesi, antiemetikler, hem semptomların gerilemesine hem de mesane, gonadlar, tükürük glandları, kolon ve mesanenin maruz kaldığı radyoaktivite miktarının azalmasına yardımcıdırlar.

Çok odaklı <1 cm tümörlerin uzun dönemde tek odaklı tümörler ile kıyaslandığında metastaz, nüks ve mortaliteye olumsuz etkisi bilinmektedir. Fakat RAI tedavisi ile bu risklerin azaldığına dair yeterli veri yoktur. Bu durumda, yeni kanıtlar elde edilene dek çok odaklı tiroid kanseri vakalarında, RAI tedavisi için risk değerlendirmesi ayrıntılı yapıp hastaya göre karar verilmelidir. Uzun dönemde nüks ve mortaliteye RAI'nın etkisi belirli olmadığından RAI tedavisi kararı hasta ile birlikte alınmalıdır. Seçilmiş vakalara RAI tedavisi verilmesi önerilir.

TEMD ÖNERİSİ RAI TEDAVİSİ

- TEMD, Türkiye’de DTK tedavisinde gereğinden sık ve yüksek dozlarda RAI kullanıldığını gözlemlemektedir.
- RAI tedavisi sadece orta ve yüksek riskli hastalara, gerektiği kadar dozlarda verilmelidir.
- RAI tedavisi verilecekse, postoperatif bir ila üç ay içerisinde verilmelidir.
- rhTSH düşük riskli veya orta riskli olup, yaygın lenf nodu metastazı olmayan hastalarda (T1-T3, N0/Nx/N1a, M0) bakiye doku ablasyonu veya adjuvan amaçlı RAI tedavisi verileceğinde kullanılabilir.
- Tedavi amaçlı RAI verilecek hastalarda ilaç kesilerek endojen hipotiroidi sağlanarak verilmelidir.
- Cerrahi eksizyonun yeterliliğini ve rezidü hastalığı değerlendirme amacıyla hipotiroid durumda iken, RAI tedavisi öncesi boyun US, TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri yapılmalıdır.
- TEMD risk değerlendirmede ATA 2015 risk sınıflamasını benimsemektedir (Tablo 3).
- Düşük riskli hastalarda RAI tedavisi gerekmez.
- Bakiye doku ablasyonu amacıyla genellikle 30 mCi RAI yeterlidir.
- RAI orta riskli vakalarda, en az bakiye ablasyonu dozlarında (30 mCi), negatif prognostik risk unsurları arttıkça da daha yüksek dozlarda verilmelidir.
- Yüksek riskli vakalarda mutlak yüksek doz (>100-150 mCi) RAI verilmesi önerilir.
- Yaygın vasküler invazyon, tiroid dışı yayılım, yaygın lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz varlığında 150-200 mCi dozlar seçilmelidir.
- RAI tedavisinden 5-8 gün sonra mutlak TVT yapılmalıdır.

18.1.4.1 Erken Dönem Takip

Cerrahi ve gerekli ise RAI tedavisi sonrasında LT4 dozu hastanın risk grubuna uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Başlangıç tedavisi sonrasında LT4 dozunu ayarlama ilk yıl için hedef TSH;

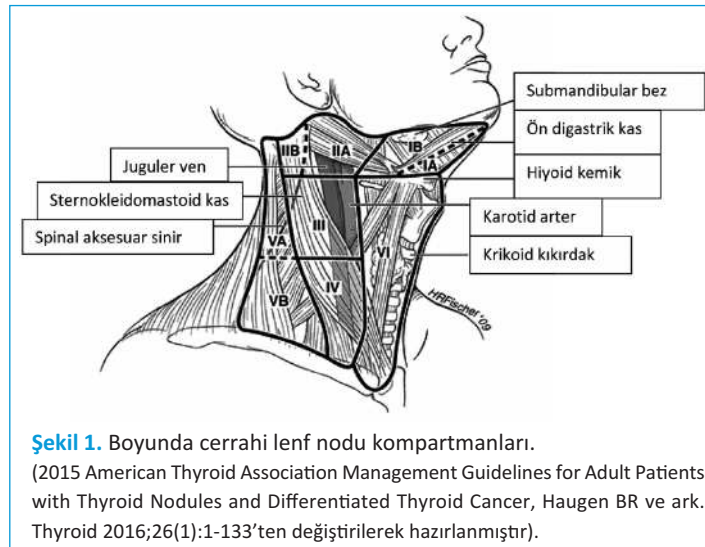
TTx yapılmış, ablasyon tedavisi almış ya da almamış, Tg düzeyi $<0,2$ ng/mL olan veya lobektomi yapılmış olan düşük riskli hastalarda 0,5-2 mU/mL arası (Şekil 2),

Ablasyon tedavisi almasına rağmen, hafif düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir olan düşük riskli hastalarda ve orta riskli hastalarda (Şekil 2) 0,1-0,5 mU/mL arası,

Yüksek riskli hastalarda $<0,1$ mU/mL olmalıdır. Yüksek riskli hastalarda (Şekil 2) sT3 ve sT4 normal sınırlarda olmalı, hastada iatrojenik tirotoksikozaya sebep olunmamalıdır.

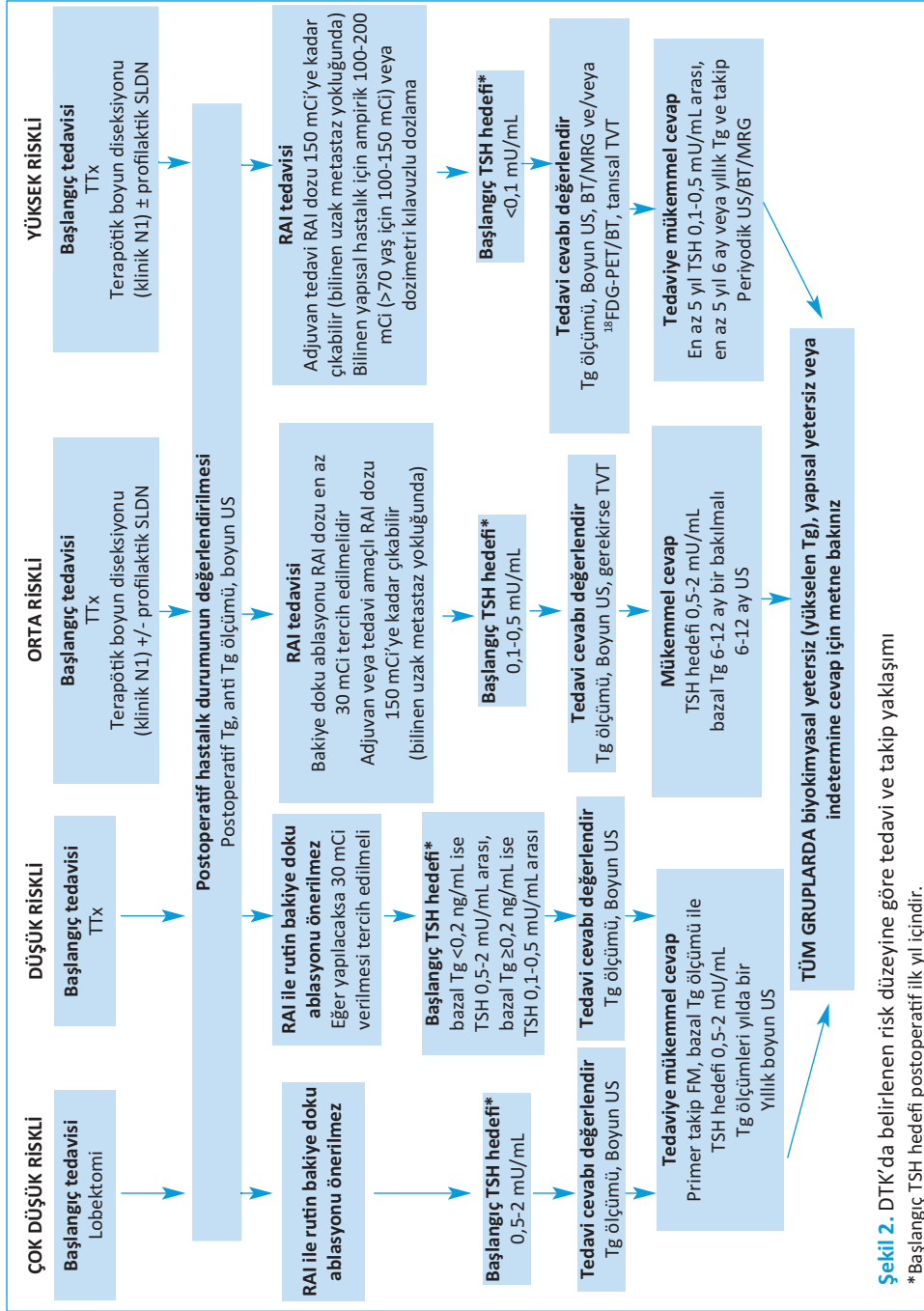
LT4 tedavisine başladıktan sonra TSH 2-3. ayda ölçülmeli, hedefe ulaşılamamış ise genellikle 25 µg/gün doz artışı ile 2-3 ay sonrasına yeni TSH ölçümü planlanmalıdır. Uygun doza ulaşıldıktan sonra TSH ölçümleri 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Başlangıç tedavisinden sonra, aşağıda belirtildiği şekilde yapılan değerlendirme sonucu remisyonda olduğu tespit edilen hastalarda, daha yüksek TSH düzeyleri hedef olarak seçilebilir. Başlangıç için önerilen TSH supresyonunun amacı, tümörde TSH'ye bağlı büyüme potansiyelini baskılamaktır.

DTK takibinde serum Tg konsantrasyonu tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Takip sırasında hastanın risk derecesine göre, anti-Tg ile birlikte 6-12 ay aralıklarla ölçülmelidir. Dolaşımda anti-Tg antikorlarının varlığında, kullandığınız yöntemle göre etkileşim nedeni ile yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle Tg ile beraber anti-Tg'de ölçülmelidir. İyi bir cerrahi sonrasında ve/veya RAI ile total tiroid ablasyonu gerçekleştirildiğinde,



serum Tg konsantrasyonlarının bir ila üç ay içerisinde ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenir. TSH uyarısı altında Tg düzeylerinin ölçümünün duyarlılığı daha yüksektir. Takipte Tg düzeylerinin ölçülebilir hâle gelmesi nüks göstergesidir.

TSH uyarısı genelde bazal serum Tg düzeylerini beş ila on kat artırdığından, LT4 tedavisi altında Tg düzeyleri $>0,2$ ng/mL olan hastalarda,



Şekil 2. DTK'da belirlenen risk düzeyine göre tedavi ve takip yaklaşımı

*Başlangıç TSH hedefi postoperatif ilk yıl içindir.

fonksiyonel duyarlılığı 0,5-1 ng/mL olan bir ölçüm yöntemi ile stimüle Tg düzeylerinin >1-2 ng/mL çıkması beklenen bir bulgudur.

Postoperatif dönemde, cerrahinin kendisine bir immün cevap olarak ya da ablasyon tedavisi sonrasında geçici olarak anti-Tg pozitifleşmesi olabilir. Takipte yeni beliren anti-Tg pozitifliği ise artmış nüks riski ile ilişkilidir.

Başlangıçta anti-Tg antikoru pozitif olan hastalarda, takip sırasında tiroid dokusu ablasyonu ile antikor düzeylerinin yıllar içinde (ortalama üç yıl) azalması ve kaybolması beklenir. Süregelen anti-Tg antikor pozitifliği, devam eden hastalık ya da nüks işareti olarak yorumlanmalıdır.

Anti-Tg antikoru pozitifliğinde Tg güvenle kullanılmayacağı için, takipte, boyun US ile TVT kullanılabilir. Metastaz kuşkusunda BT, MRG, ¹⁸FDG-PET/BT yöntemleri kullanılabilir.

Anti-Tg negatif, standart düşük ve orta riskli hastalarda serum Tg ölçümleri, boyun ve tiroid yatağına yapılan US ile takip yeterlidir. TVT bu yöntemlerden daha hassas değildir ve standart DTK takibinde kullanılması önerilmez.

Orta ve yüksek riskli hastalarda, rhTSH stimülasyonu ile Tg, anti-Tg ölçümü, RAI tedavisinden sonra en erken 9. ayda, sıklıkla 12. ayda yapılabilir. Stimülasyon sırasında 2-5 mCi ile TVT'de yapılabilir. Ancak, çoğu hastada ilave katkısı olmamaktadır. Bu işlem sırasında TSH >30 mU/mL iken ölçülen Tg konsantrasyonları (stimüle edilmiş Tg) ablasyon derecesi, rezidü ve rekürrensler hakkında önemli bilgi verir.

DTK'li hastalarda postoperatif erken dönemde nüks riski değerlendirmesi düşük, orta ve yüksek olarak yapılmakla birlikte takipte hastaların tedaviye cevabı farklı olabilir ve dolayısıyla hastanın nüks riski değişebilir. O hâlde hastaların postoperatif aylar ve ilk yıllar içerisinde yeniden değerlendirilmesi, uzun vadede hastalara gereksiz düzey ve süreyle TSH supresyonu yapılmasını önlemede önemlidir.

Bu nedenle 2015 ATA kılavuzunda, postoperatif uzun vadede hastaların tedavi cevabının mükemmel, biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz ve indetermine olarak dört grupta değerlendirilmesi önerilmiştir (Tablo 4). Bu değerlendirmenin zamanı önce postoperatif 2. yıl olarak önerilmekle birlikte, sonrasında bu değerlendirmenin RAI ablasyon tedavisi dönemindeki Tg düzeyi ile operasyondan aylar sonra bile yapılabileceği belirtilmiştir.

Tg genelde cerrahi ve ablasyondan aylar sonra bazen de takipte yıllar içerisinde düşebildiğinden biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastaları tanımlar iken; eş zamanlı bakılan TSH düzeyi, tiroidektomi sonrası kalan rezidüel doku, RAI tedavisi alıp almadığı, ablasyondan sonra geçen zaman önemlidir.

Tablo 4. TTx Yapılmış ve RAI Almış DTK'li Hastalarda Tedavi Cevabı Değerlendirmesi

Kategori	Tanımlama
Mükemmel cevap	Klinik, biyokimyasal, yapısal olarak hastalık olmaması. Negatif görüntüleme ve suprese Tg <0,1-0,2 ng/mL veya rhTSH-stimüle Tg <1 ng/mL
Biyokimyasal yetersiz cevap	Lokalize edilemeyen hastalığa rağmen anormal Tg veya yükselen anti-Tg düzeylerinin olması Negatif görüntüleme ve suprese Tg ≥ 1 ng/mL veya stimüle Tg ≥ 10 ng/mL veya yükselen anti-Tg antikorları
Yapısal yetersiz cevap	Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması
İndetermine cevap	Benign veya malign olarak sınıflanamayan ve spesifik olmayan biyokimyasal veya yapısal bulguların olması. Yapısal hastalık bulgusu olmamakla birlikte, stabil veya azalan anti-Tg antikor düzeyleri olan hastalar bu gruba girerler. Fonksiyonel ya da kesitsel görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular (bir santimetreden küçük avasküler tiroid yatağı nodülleri, atipik görünümlü biyopsi yapılmamış servikal lenf nodları) TVT'de tiroid yatağında zayıf tutulum Bazal Tg ölçülebilir ama <1 ng/mL Stimüle Tg ölçülebilir ama <10 ng/mL veya Yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-Tg antikorları

Daha önceki çalışmalarda, stimüle edilmemiş Tg değerlerinin ablasyon sonrası altıncı ayda >5 ng/mL, on ikinci ayda >1 ng/mL olması veya ablasyondan >1 yıl sonra TSH ile stimüle Tg >10 ng/mL olması biyokimyasal yetersiz cevap için kriter olarak alınmıştır. Biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastaların küçük bir kısmında bazal Tg'sinde zamanla progresif artış olabilir.

Bazal Tg düzeylerinin ikiye katlanma süresi (<1 yıl, 1-3 yıl veya >3 yıl) ya da bazal Tg'nin yükselme hızı ($\geq 0,3$ ng/mL/yıl) yapısal olarak gösterilebilir lokorejyonel hastalık ya da uzak metastaz gelişim açısından artmış riskli hastaları tanımlar. Orta ve yüksek riskli gruptaki hastalarda mükemmel cevaba karar vermek için US veya Tg ile tespit edilemeyen hastalığı ekarte etmek için ek yapısal ya da fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç olabilir. Yüksek riskli hastalar mükemmel cevap olarak kabul edilseler bile düşük ve orta riskli hastalardan daha sık takip edilmeleri gerekebilir.

TSH >30 mU/mL iken Tg düzeyleri ölçülebilir (>1 ng/mL) bulunan, fakat US ve TVT’de tutulum tespit edilmeyen hastalar, daha ileri görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidirler. Bu yöntemler arasında BT, MRG, ¹⁸FDG-PET/BT sayılabilir. Bahsedilen görüntüleme yöntemleri ile patolojik bulgu tespit edilmesi, tümörün iyot alımından sorumlu sodyum-iyodür simporter sentezini yapamadığı ya da lezyonun boyutlarının küçük olması ve lokalizasyonu nedeniyle TVT’nin duyarlı olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Stimüle Tg düzeyleri 1-10 ng/mL arasında bulunan, fakat TVT’de tutulum tespit edilmeyen, boyun US normal sınırlarda olan hastaların Tg düzeyleri ile takip edilebileceği bildirilmektedir. Bu hastalarda takip sırasında stimüle ya da TSH baskılı iken, ölçülen Tg düzeylerinde artış aktif hastalık varlığına işaret eder. İleri görüntüleme yöntemleri ile de odak bulunmaması durumunda ampirik olarak yüksek dozda (100 mCi) RAI verilip, tedavi dozu sonrası taramada patolojik RAI tutulumu olup olmadığı değerlendirilebilir. Bu, daha sonraki tedavi seçeneklerini belirlemesi açısından önemlidir. Yüksek dozda RAI sonrasında da tutulum olmayan hastaların, bundan sonra RAI tedavisinden yararlanmayacağı bilinmelidir.

TTx yapılmış, ancak RAI ablasyonu yapılmamış rezidüel kanser dokusu olmayan, düşük riskli hastalarda bile kalan bakiye doku büyüklüğü ile orantılı olarak rhTSH stimülasyonu %50 vakada Tg düzeyini 1 ng/mL üzerine çıkaracağından bu hastalara rhTSH ile stimülasyon yapmaya gerek yoktur.

TTx yapılmış, ancak RAI ablasyonu yapılmamış veya lobektomi yapılmış hastalarda ise Momo DP ve arkadaşları tarafından ilki 2014 yılında yayımlanan 2015 ATA kılavuzunda, referanslara alınan ve 2016’da güncellenmiş şekli yayımlanan risk değerlendirmesi kullanılabilir (Tablo 5). Ancak Tg düzeylerinin iyot alımından da etkilenebileceği ve toplumdan topluma değişebileceği unutulmamalıdır.

18.1.4.2. Uzun Dönemde Takip

DTK’nin uzun dönem standart takibi yıllık FM, LT4 tedavisi altında TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri ve boyun US ile yapılır. Bu parametrelerde, lokal nüks ya da uzak metastaza işaret edecek değişikliklerin varlığında, stimüle Tg ve/veya TVT ve gerekirse ileri görüntüleme yöntemlerinin (BT, MRG, ¹⁸FDG-PET/BT) verilerine göre cerrahi, RAI, RT, multikinaz inhibitörleri gibi tedavi seçenekleri hastaya göre değerlendirilir.

Düşük riskli grupta, başlangıç tedavisinden sonra yapılan değerlendirme ile remisyon doğrulanmış ise nüks oranının <%1 olduğu dikkate alınarak TSH’nin 0,5-2 mU/mL aralıkta tutulmaya devam edilmesi önerilmektedir (2015 ATA kılavuz önerisi) (Şekil 2). Orta riskli grupta,

Tablo 5. TTx Yapılmış ve RAI Ablasyon Tedavisi Yapılmamış ya da Lobektomi Yapılmış DTK'li Hastalarda Tedavi Cevabı Değerlendirmesi

Kategori	TTx yapılmış, RAI ablasyon yapılmamış	Lobektomi
Mükemmel cevap	Negatif görüntüleme ve anti-Tg negatif ve bazal Tg <0,2 ng/mL veya stimüle Tg <2 ng/mL	Stabil, bazal Tg <30 ng/mL ve anti-Tg negatif ve negatif görüntüleme
Biyokimyasal yetersiz cevap	Negatif görüntüleme ve bazal Tg >5 ng/mL veya stimüle Tg >10 ng/mL veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerine rağmen artıyor veya artan anti-Tg antikor düzeyleri	Negatif görüntüleme ve bazal Tg >30 ng/mL veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerinde giderek artıyor veya artan anti-Tg antikor düzeyleri
Yapısal yetersiz cevap	Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı	Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı
İndetermine cevap	Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya RAI taramada tiroid yatağında zayıf tutulum veya stimüle olmayan Tg 0,2-5 ng/mL veya stimüle Tg 2-10 ng/mL veya anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor	Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor

başlangıçta supresyon yapılırsa da uzun vadede tekrar değerlendirme ile mükemmel cevap sağlanan hastalarda, TSH hedefi 0,5-2 mU/mL olacak şekilde LT4 doz azaltılmasına gidilmesi önerilmektedir (2015 ATA kılavuz önerisi) (Şekil 2). Yüksek riskli grupta, ilk tedaviden sonra 9-12 ay arasında yapılan değerlendirmede, stimüle Tg (endojen hipotiroidi ile TSH >30 mU/mL iken ya da rhTSH uyarısı ile) düzeyine göre mükemmel cevap kabul edilen hastalarda, tam supresyonun kaldırılması ancak TSH'nin en az beş yıl 0,1-0,5 mU/mL arası, hafif suprese tutulması önerilmektedir (2015 ATA kılavuz önerisi) (Şekil 2).

Orta ve yüksek riskli grupta tedaviye cevaptan bağımsız olarak ve tüm biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olanlarda Tg düzeylerinin yıllar boyu en az 6-12 ayda bir ölçülmesi gereklidir. Yapısal yetersiz cevabı olan hastalarda her zaman TSH <0,1 mU/mL tutulmalıdır. Biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastalarda risk grubu, Tg düzeyleri, Tg

TEMĐ ÖNERİLERİ DTK ERKEN DÖNEM TAKİP

- RAI tedavisi alacak hastalarda, tedavi gününde TSH, Tg, anti-Tg ölçümleri ve tedavi sonrası 5-8. günlerde TVT mutlaka yapılmalıdır.
- Düşük riskli olan cerrahi sonrası RAI verilen veya verilmeyen hastalarda TSH düzeyi 0,5-2 mU/mL arasında tutmak yeterlidir.
- Ablasyon tedavisi almasına rağmen düşük düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir olan düşük ve orta riskli hastalarda TSH 0,1-0,5 mU/mL arası tutulabilir.
- Orta riskli hastalarda risk faktörü sayısına göre özellikle ilk yıl TSH <0,1 mU/mL tutulabilir.
- Yüksek riskli hastalarda, erken dönemde TSH <0,1 mU/mL olmalıdır.
- Rezidüel hastalık ya da nüksü değerlendirmede, RAI tedavisi sonrası 3. ayda TSH, Tg, anti-Tg ölçümleri, 3-6. aylarda deneyimli ellerde yapılan boyun US değerlendirme için yeterlidir.
- Orta, yüksek riskli hastalarda, 3-6. aylarda deneyimli ellerde yapılan boyun US, Tg, anti-Tg ölçümlerine 9-12. aylarda rhTSH uyarısı ile veya endojen hipotiroidi oluşturularak, yapılan Tg stimülasyonu eklenmelidir. Bunlardan özellikle postablatif erken TVT'lerinde tiroid yatağı dışında pozitiflik olanlara TVT önerilir.
- Yüksek riskli seçilmiş bazı hastalarda TVT takipte birkaç kez kullanılabilir, ancak çoğu hastada takipte TVT kullanılması gerekmez ve önerilmez.
- Anti-Tg antikoları negatif olan hastalarda stimüle Tg düzeyinin <1 ng/mL bulunması tam ablasyona işaret eder.
- Tg düzeylerinin >1-2 ng/mL bulunması daha ileri incelemeleri gerekli kılar. Stimüle Tg seviyesi >1-2 fakat ≤10 ng/mL bulunan ve TVT'de tutulum olmayan hastalar başka odak yoksa ve boyun US'de kuşku bulgu yoksa Tg düzeyleri ile takip edilmelidir. Bu hastalarda TSH baskılı tutulmalı ve baskılı iken ya da stimüle Tg düzeylerinde bazale göre artış olması aktif hastalık işaretidir. Bu durumda daha ileri değerlendirmeler ve tedavi gerekir.
- Stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL bulunan ve TVT'de tutulum olmayan hastalarda, ¹⁸FDG-PET/BT lezyon lokalizasyonunu değerlendirmede kullanılabilir.
- Agresif histopatolojik alt tiplerde daha düşük Tg düzeylerinde veya Tg negatif, ancak devam eden anti-Tg pozitifliği olan hastalarda da ¹⁸FDG-PET/BT kullanılabilir.
- Stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL bulunan, TVT'de tutulum olmayan, diğer görüntüleme yöntemleri ile de odak tespit edilemeyen hastalarda, daha önce denenmemiş ise ve bir kereye mahsus tedavi dozunda (100 mCi) RAI uygulanması ve bu dozun ardından yapılacak TVT ile patolojik tutulumun araştırılması önerilir.
- Yüksek dozda RAI tedavisi sonrasında da tutulum olmayan, fakat rezidüel hastalık ya da nüks düşünülen hastaların, bundan sonra RAI tedavisinden yararlanmayacağı bilinmelidir.
- ¹⁸FDG-PET/BT kötü diferansiye tiroid kanserlerinde ve invazif Hurthle hücreli kanserlerde, özellikle görüntülemeye hastalık bulgusu veya yüksek Tg düzeyi varsa başlangıçta evreleme amaçlı da kullanılabilir.

gidişatı ve TSH supresyonunun riskleri göz önüne alınarak TSH 0,1-0,5 mU/mL arası tutulmalıdır. Ancak, hızla yükselen veya belirgin yüksek Tg düzeyi olan hastalarda düşük risk grubunda dahi olsa TSH <0,1 mU/mL tutulabilir. İndetermine cevabı olan düşük riskli grupta TSH 0,5-2 mU/mL, yüksek riskli grupta ise 0,1-0,5 mU/mL aralıkta tutulabilir.

DTK tedavisinde subklinik tirotoksikoz oluşturacak dozlarda LT4 kullanılması, kardiyak komplikasyonları (supraventriküler aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığının alevlenmesi), protrombotik süreci ve kemik kaybını tetikleyebilir. Hastalar bu komplikasyonlar açısından takip edilmeli; LT4 dozunun azaltılmadığı durumlarda, soruna yönelik beta-bloker, bisfosfonat gibi tedaviler seçilmeli ve hastanın günlük beslenmesinde yeterli kalsiyum alıp almadığı sorgulanarak, gerekirse kalsiyum ve vitamin D desteği verilmelidir.

Hastaların uzun dönem takibinde, boyun US rezidü ya da nüks eden hastalığı değerlendirmede en duyarlı görüntüleme yöntemidir. Metastatik lenf nodlarının değerlendirilmesi, boyutları çok küçük olsa bile bu yöntemle mümkün olabilmektedir. US rehberliğinde yapılan TiiAB ve aspirasyon sıvısında Tg ölçümü (Ig yıkama), patolojik görünümlü lenf nodunun veya boyun kitlesinin değerlendirmesinde, atitroidik vakada, sitolojiyle birlikte hatta ondan daha değerli bir yol göstericidir (Bakınız 17. Bölüm Tiroid Hastalıklarında TiiAB ve Yıkamalar).

TEMD ÖNERİLERİ UZUN VADEDE TAKİP

- Düşük ve orta riskli ve tam remisyonda olan grupta TSH 0,5-2 mU/mL arasında tutulabilir.
- Stimüle Tg, US veya TVT bulgularına göre remisyonda olduğu tespit edilen, fakat başlangıçtaki değerlendirmeye göre yüksek riskli olduğu bilinen hastalarda TSH 5 yıl 0,1-0,5 mU/mL arasında tutulmalıdır.
- RAI tedavisi sonrasında TVT, boyun US ve stimüle Tg sonuçlarına göre remisyonda olduğu belirlenen hastalarda, rutin takip sırasında TSH baskılı iken bakılan Tg düzeylerinde ya da takip boyun US'de yeni bir bulgu belirlemedikçe TVT tekrarı gerekli değildir.
- Boyun US'de şüpheli görünümdeki lenf nodlarından biyopsi ve aspiratta Tg yıkama yapılması lenf nodu metastazlarını saptamada en değerli yöntemdir.
- Orta ve yüksek riskli grupta tedaviye cevaptan bağımsız olarak ve tüm biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olanlarda Tg düzeylerinin yıllar boyu en az 6-12 ayda bir ölçülmesi gereklidir.
- Biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olan hastalarda veya LT4 tedavisi altında Tg düzeylerinde azalma meydana gelen hastalarda, tedavi cevabını tekrar değerlendirmek için rhTSH ile stimüle Tg ve TVT tekrarı gerekebilir.

18.1.5. Tekrarlayan ve Metastatik Hastalığı Olanlar

Yer işgal eden ve yaygın rekürren nodal hastalıkta, havayolu veya özefagus invazyonu şüphesi olduğunda, boyun US'nin değerlendirmeyi yeterli yapamadığı nodal nükslerde kontrastlı veya kontrastsız BT ya da MRG yapılabilir. Yüksek riskli hastalarda Tg >10 ng/mL veya anti-Tg antikollarının giderek yükseldiği durumlarda, RAI görüntülemeye bağımsız pulmoner parankimi görüntülemek için kontrastsız, mediasteni değerlendirmek için kontrastlı toraks BT yapılabilir. Boyun ve toraks görüntüleme sonuçları negatif olan, Tg >10 ng/mL veya anti-Tg antikollarının giderek yükseldiği yüksek riskli hastalarda ¹⁸FDG-PET/BT, beyin MRG, abdomen BT/MRG ve kemik sintigrafisi yapılabilir.

Boyun bölgesindeki nüksün tedavisinde cerrahi ve RAI tedavi seçenekleri kullanılabilir. Cerrahi eksizyonun mümkün olmadığı hastalarda, tümör dokusunda RAI tutulumu düşükse özellikle 45 yaş üzerinde eksternal RT uygulanabilir.

Akciğer metastazları varlığında, ¹³¹I tutulumu olduğu sürece RAI vermek önerilmektedir. Seçilecek dozlar 200 mCi ya da "dozimetri" ye göre hesaplanan daha yüksek ve güvenli dozlar olabilir. İyot tutulumu devam ettiği sürece, yeni dozların ilk 2 yıl için 6 aydan önce verilmesi önerilmektedir. Ardından daha seyrek (bir yıl) aralıklarla verilebilir. Yüksek doz ¹³¹I sonrası TVT, takip sırasında Tg ölçümleri, makrometastazı olanlarda diğer görüntüleme yöntemleri ile metastaz boyutlarının takibi, tedaviye cevabı belirlemede ve RAI tedavisinin devamına karar vermede önemlidirler. Tedavi cevabını değerlendirmede serum Tg düzeylerinde anlamlı azalma olması ve/veya metastazların büyüklüğünde azalma veya büyüme hızında yavaşlama olması dikkate alınır. Diffüz akciğer metastazları varlığında yukarıda belirtilenden, kısa sürelerle tekrarlayan RAI tedavisi verilen hastalarda pulmoner pnömonitis ve radyasyon fibrozisi gelişebilir.

Tümör farklılaşmasının kaybolduğu vakalarda, iyot tutulumunun kaybolmasına ek olarak Tg sentezi de azalabilir. Bu nedenle, serum Tg düzeylerinde azalma olmasına rağmen RAI tutulumunun azalması ve tümör büyüklüğünde azalma olmaması veya büyüme olması RAI tedaviye direnç olduğunu gösterir. RAI tedavisine direnç DTK'de %15-20 oranında görülür.

Metastatik ya da tekrarlayan hastalığı olan hastalarda tanı amaçlı TVT'nin anlamı yoktur. Çünkü tedavi endikasyonunda değişiklik oluşturmayacaktır. ¹³¹I tedavisinin toplam üst doz sınırı yoktur. RAI tutulumu olduğu ve yarar tespit edildiği sürece uygulanabilir. Bazı hastalarda >1.000 mCi RAI vermek gerekebilmektedir. Fakat 600 mCi sonrasında lösemi ve sekonder kanserlerin sıklığında artış olduğu bilinmelidir. Ayrıca, >70 yaşındaki hastalarda ampirik dozlarda

bir defada 150 mCi'den yüksek doz verilmesinden kaçınılmalıdır. Tükürük bezi hasarı ya da nazolakrimal kanal obstrüksiyonu, tekrarlayan RAI dozlarından sonra daha sıktır. 400 mCi ve üzeri dozların hipospermiye yol açabileceği dikkate alınarak, tekrarlayan tedavi öncesi erkek hastalarda sperm, kadınlarda ovum örneği saklanması önerilebilir.

Uzak metastaz nedeni ile RAI tedavisi alacak hastaların rhTSH ile hazırlanması konusunda yeterli veri yoktur. Ancak, endojen hipotiroidinin komorbid durumlar nedeni ile risk yaratabileceği ya da eş zamanlı hipofizer hastalık nedeni ile TSH'nin yükselmeyeceği veya tedaviyi geciktirmenin ciddi sonuçlar doğurabileceği durumlarda rhTSH ile hazırlık yapılabilir.

RAI tedavisi sonrası gebelik 6 ay-1 yıl sonra planlanmalıdır. Bazı uzmanlar erkeklerde tedavi sonrası üç ay beklenmesini (tam bir sperm siklusu) önermektedir. Emziren annelere RAI tedavisi verilmemelidir. RAI tedavisine sekonder over harabiyeti nedeni ile genel popülasyona göre bir yıl daha erken menopoz olabilir, ancak bu durum kümülatif doz ya da tedavinin verildiği yaş ile ilişkili bulunmamıştır.

Kemik metastazlarının tedavisinde ¹³¹I ya da palyatif amaçla ve ağrı kontrolü için eksternal RT uygulanabilir. Kemik metastazlarında eğer lezyon cerrahi eksizyon için uygun ve izole ise cerrahi, değilse bisfosfonat infüzyonu, denosumab tedavisi, embolizasyon ya da sement injeksiyonu yapılabilir. Bisfosfonat verilecek hastalarda her kullanım öncesi böbrek fonksiyonları ve kalsiyum düzeyi, denosumab verilecek hastalarda kalsiyum düzeyi ve her iki ilaç için ilk kullanım öncesinde diş muayenesi yapılmalıdır. Yaygın kemik metastazlı hastalarda tirozin kinaz inhibitör (TKI) tedavi verilecekse veya alıyorsa bile bisfosfonat olarak zoledronik asit iv. infüzyon tedavisi üç ayda bir uygulanması önerilmektedir.

Beyin metastazları seyrekdir. Uygun olduğunda cerrahi eksizyon, cerrahi olarak çıkarılamayan ve RAI tutmayanlarda eksternal RT seçilebilir. Bası semptomları oluşturması mümkün kemik ya da beyin metastazlarında RAI ya da eksternal RT sırasında glukokortikoid uygulanması önerilir. RAI tedavisi alacak hastalarda, LT4 kesilmesinden 10-12 gün sonra veya rhTSH injeksiyonundan 6-12 saat önce deksametazon 3x2-4 mg başlanması ve steroidin tedavi sonrası bir haftada azaltılarak kesilecek şekilde bir protokol izlenmesi önerilir.

LT4 kesilmesi ile stimüle Tg <10 ng/mL ya da rhTSH uygulaması sonrası Tg <5 ng/mL olan, ancak yapısal hastalığı olmayan hastalar ampirik RAI tedavisi verilmeden takip edilebilirler. Ancak daha yüksek Tg düzeyi olanlar, serum Tg düzeyleri hızla yükselen hastalar, anti-Tg antikor düzeyi yükselen ancak boyun ve toraks görüntüleme ve/veya ¹⁸FDG-PET/BT tümör odağı

saptanmayan hastalarda ampirik RAI tedavisi verilebilir. Ancak tedavi sonrası TVT negatif ise hasta RAI dirençli kabul edilmelidir. RAI dirençli yapısal olarak görülen DTK dört grupta sınıflandırılır:

- a) Malign/metastatik doku hiçbir zaman RAI tutmaz (ilk terapötik TVT’de bile tiroid yatağı dışında tutulum yoktur)
- b) Daha önce RAI tutmasına rağmen artık RAI tutulumu yoktur (iyot kontaminasyonu olmadığından emin olunmalıdır)
- c) Bazı lezyonlar RAI tutarken bazıları tutmaz
- d) Metastatik hastalık önemli düzeyde RAI tutmakla birlikte progresyon göstermektedir.

Bu hastalarda artık RAI tedavisi verilmesinin anlamı yoktur. RAI dirençli metastatik DTK’si olan, ancak asemptomatik, stabil veya minimal progresif hastalar TSH supresyonu altında izlenebilirler. Takipte >1 cm yumuşak doku metastatik lezyonları hedef lezyon olarak tanımlanır ve her zaman en büyük çapları ölçülmelidir. Takipte hedef lezyonların en büyük çapı <%20 artarsa ve 12-15 aylık takipte yeni metastatik lezyon belirmezse hasta stabil kabul edilir. Progresyon gösteren hastalarda ise ¹⁸FDG-PET/BT’de tutulum olabilir, ancak ¹⁸FDG-PET/BT öncesinde rhTSH uygulamanın görüntülemeye katkısı gösterilememiştir.

Bu hastalarda artık ¹⁸FDG-PET/BT, BT, MRG ile metastatik hastalığın ilerleme düzeyi saptanarak eğer RECIST (“Response Evaluation Criteria In Solid Tumors”) kriterleri ile hedef lezyonların en uzun çaplarının toplamında >%20 artış oluyorsa, yeni metastatik lezyonlar çıkıyorsa ve hastalıkla ilişkili semptomlar beliriyorsa sistemik ve/veya yönlendirilmiş tedavilere geçiş düşünülmelidir.

Stereotaktik radyasyon ve termal ablasyon tekli uzak metastazlarda özellikle lokal komplikasyon riski yüksek ise cerrahiye karşı iyi bir alternatif olabilirler, ancak DTK’de kullanımları konusunda tecrübe kısıtlıdır.

Son on yılda tiroid karsinogenezinin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile tirozin kinaz reseptörünün katalitik aktivitesini inhibe eden ve antiproliferatif etki oluşturan ilaçların kullanıma girmesi RAI dirençli DTK’de sistemik tedaviye yeni bir boyut kazandırmıştır. TKİ’lerin farklı tirozin kinaz reseptörleri üzerindeki inhibitör etkileri ve moleküler sonuçları Şekil 3’te özetlenmiştir. Axitinib, dovitinib, motesanib, pazopanib, selumetinib, sunitinib, vandetanib ile tamamlanmış faz II ve cabozantinib ile tamamlanmış faz I çalışmalar vardır. Vandetanib ile sürdürülen faz III, çift-kör plasebo kontrollü VERIFY çalışmasının sonuçları henüz yayınlanmamıştır. Sorafenib’in (Nexavar®, Bayer) 2014 yılında yayımlanan DECISION çalışması,

lenvatinib'in (Lenvima®, Eisai Co Ltd) 2015 yılında yayımlanan SELECT çalışması ile Amerika ve Avrupa'da RAI dirençli DTK'de kullanım onayı almıştır. Ülkemizde ise bu ilaçlar ancak, medikal onkoloji uzmanı imzası ile ve özel raporlar ile zorlukla temin edilebilmektedir.

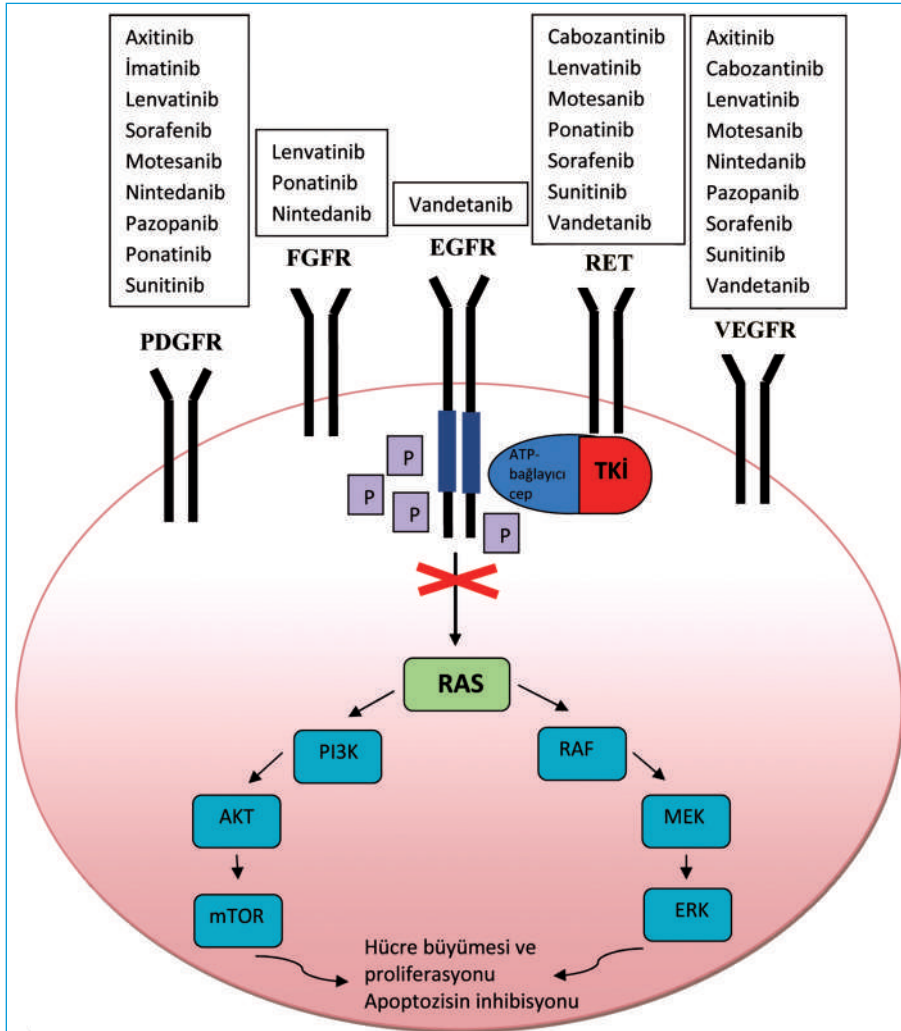
TKİ kullanan hastalarda, tümör büyümesi ilaç kullanımı ile aylarca önlenmesine rağmen sonra tekrar büyüme görülebilir, burada sebebin TKİ'ye direnç gelişmesi olduğu düşünülmektedir ve "kaçış fenomeni" adı verilir. "Kaçış fenomeni" gözlenen bir hastada, ancak başka etki mekanizması olan bir TKİ'ye geçilerek tümör kontrolü sağlanabilir. Bu bağlamda düşünüldüğünde lenvatinib, daha önce kullanılan başka bir TKİ ilaca direnç geliştiği durumda RAI dirençli DTK'de kullanılabilecek ikinci basamak bir TKİ'dir. Sorafenibin ikinci basamak ilaç olarak kullanımına dair henüz bir veri yoktur. Bunun yanında DECISION ve SELECT çalışması sonuçları kıyaslandığında, lenvatinib kullanımı ile sorafenibe kıyasla progresyonsuz sağkalım süresi daha uzun (sırasıyla 18,3 ve 10,8 ay), plaseboda progresyonsuz sağkalım lenvaninibde 3,6 ay, sorafenibde 5,8 ay), parsiyel cevap oranı (sırasıyla %63,2 ve %12,2) ve komplet cevap oranı (%1,5 ve %0) ve ölüm sayısı (sırasıyla altı ve bir hasta) daha yüksek iken, stabil hastalık oranı sorafenib çalışmasında daha yüksek (sırasıyla %42 ve %15,3) bulunmuştur.

Ancak, TKİ'lerin toplamda sağkalıma etkisi gösterilememiştir ve diare, hâlsizlik, hipertansiyon, QTc uzaması, hepatotoksisite, nefrotoksisite, bulantı, mukokutanöz toksisite, kilo kaybı, gibi bazıları ilaç bırakılmasına sebep olacak düzeyde ciddi yan etkileri de vardır.

Doksorubisin ya da doksorubisin+sisplatin kombinasyonu şeklinde sitotoksik kemoterapi günümüzde TKİ'ye cevap vermeyen hastalarda ve kötü diferansiye tiroid kanserinde önerilmektedir, ancak cevap oranı oldukça düşüktür (%10-20). Anjiogenez inhibitörlerini, immün-modülatör ilaçlar, apoptoz tetikleyicilerini kullanan deneysel çalışmalar ve gen tedavisi çalışmaları devam etmektedir.

TEMĐ ÖNERİLERİ RAI DİRENÇLİ TEKRARLAYAN VE METASTATİK HASTALIĞI OLANLAR

- TSH <0,1 mU/mL tutulmalıdır.
- Takip ve tedavi cevabını değerlendirmede ¹⁸FDG-PET/BT dâhil diğer görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.
- RAI dirençli DTK tedavisinde, ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliği'nde sorafenib, en az bir tıbbi onkoloji uzmanının bulunduğu altı aylık sağlık raporuna dayanarak ve tıbbi onkoloji uzmanı reçetesi ile kullanım ve geri ödeme onayı almıştır.
- Lenvatinib endikasyon dışı raporları ile nadir hastada geri ödeme ile temin edilebilmektedir.
- Ülkemizde TKİ'lerle ilgili bilgi birikimi için bu ajanların çok-merkezli çalışma protokolleri dâhilinde kullanılması önemlidir.



Şekil 3. Tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) ilaçların farklı büyüme faktör reseptörleri üzerine inhibitör etkileri listelenmiştir. Moleküler etkileri sadece EGFR reseptörü üzerinde gösterilmiştir. TKİ ilaç, reseptörün ATP bağlayıcı cebinde ATP yerine bağlanarak reseptörün katalitik etkisini inhibe eder. Böylece RAS aktivasyonu inhibe olur. Buna bağlı olarak hücre büyümesi, proliferasyonu, apoptozisin inhibisyonu, hücre göçü ve hayatta kalmasında önemli rolü olan PI3K-Akt-mTOR ve RAF-MEK-ERK yolları da inhibe olur.

EGFR: "epidermal growth factor" reseptörü; RET: "rearranged during transfection"; VEGFR: "vascular endothelial growth factor" reseptörü; PDGFR: "Platelet derived growth factor" reseptörü; FGFR: "Fibroblast derived growth factor" reseptörü; AKT: protein kinaz B; PI3K: fosfatidilinozitol-3 kinaz; mTOR: "mammalian target of rapamycin".

REFERANSLAR

1. DeLellis R. Tumours of the thyroid and parathyroid. Tumors, Pathology and Genetics of Endocrine Organs; WHO Blue Books Lyon IARC Press; 2004.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Thyroid cancer staging. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds) AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. Springer-Verlag, New York, 2010. p.59-64.
3. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008;144:980-7.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
5. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty G, Mandel SJ, Morris JC 3rd, Nassar A, Pacini F, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Somerset H, Sosa JA, Steward DL, Wartofsky L, Williams MD. The ATA Guidelines on Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of eFVPTC without Invasion to NIFTP. *Thyroid* 2017;27:481-483.
6. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2692-700.
7. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine- Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:425-437.
8. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid* 2011;21:125-134.
9. Nikiforov YE, Otori NP. Follicular carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR (eds) *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. 1st edition, Lippincott, Philadelphia, PA, 2012. p.152-182.
10. Nikiforov YE, Otori NP. Papillary carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR, eds. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. 1st edition, Lippincott, Philadelphia, PA, 2012. p.183-262.
11. Cardis E, Howe G, Ron E, Bebesko V, Bogdanova T, Bouville A, Carr Z, Chumak V, Davis S, Demidchik Y, Drozdovitch V, Gentner N, Gudzenko N, Hatch M, Ivanov V, Jacob P, Kapitonova E, Kenigsberg Y, Kesminiene A, Kopceky KJ, Kryuchkov V, Loos A, Pinchera A, Reiners C, Repacholi M, Shibata Y, Shore RE, Thomas G, Tirmarche M, Yamashita S, Zvonova I. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot* 2006;26:127-140.
12. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simoes M, Bussolati G, Rosai J. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1256-1264.

13. Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, Hirokawa M, Kudo T, Tomoda C, Miya A. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr J* 2011;58:685-689.
14. Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, Kozakewich H, Nose V. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: characteristic findings of a distinct entity. *Thyroid* 2011;21:135-144.
15. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol* 2012;77:132-138.
16. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, Higashiyama T, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Tomoda C, Yabuta T, Masuoka H. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 2011;21:707-716.
17. Wong H, Wong KP, Yau T, Tang V, Leung R, Chiu J, Lang BH. Is there a role for unstimulated thyroglobulin velocity in predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma patients with detectable thyroglobulin after radioiodine ablation? *Ann Surg Oncol* 2012;19:3479-3485.
18. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:778-783.
19. Verkooijen RB, Verburg FA, van Isselt JW, Lips CJ, Smit JW, Stokkel MP. The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies. *Eur J Endocrinol* 2008;159:301-307.
20. Verburg FA, Verkooijen RB, Stokkel MP, van Isselt JW. The success of 131I ablation in thyroid cancer patients is significantly reduced after a diagnostic activity of 40 MBq 131I. *Nuklearmedizin* 2009;48:138-142.
21. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, Dicembrino F, Modoni S, Frusciante V, Di GA, Bruno R, Filetti S, Trischitta V. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I wholebody scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:60-63.
22. Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3640-3645.
23. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3512-3515.
24. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlumberger MJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319-328.
25. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-630.

26. Lorusso L, Pieruzzi L, Biagini A, Sabini E, Valerio L, Giani C, Passannanti P, Pontillo-Contillo B, Battaglia V, Mazzeo S, Molinaro E, Elisei R. Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer. *Onco Targets Ther* 2016;9:6467-6477.
27. Viola D, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Biagini A, Lorusso L, Cappagli V, Pieruzzi L, Giani C, Sabini E, Passannanti P, Puleo L, Matrone A, Pontillo-Contillo B, Battaglia V, Mazzeo S, Vitti P, Elisei R. Treatment of advanced thyroid cancer with targeted therapies: ten years of experience. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:R185-205.
28. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg* 2010;34:1222-1231.
29. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014;24:27-34.

18.2. MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

Tiroid glandının kalsitonin salgılayan parafoliküler 'C' hücrelerinden köken alan medüller tiroid kanseri (MTK), tüm tiroid kanserlerinin %4-5'ini oluşturur.

Klasifikasyon ve Epidemiyoloji

MTK sporadik (%75) olarak görülebileceği gibi multiple endokrin neoplazi 2 (MEN 2) sendromlarının bir bileşeni veya familial olarak herediter formda (%25) da görülebilmektedir. Bu değişik formlar arasında insidans, genetik, ortaya çıkış yaşı, tümör histopatolojisi, diğer hastalıklarla birlikteliği ve genetik danışmanlık açısından önemli farklar olduğundan, klinisyenin karşılaştığı her MTK olgusu için aşağıdaki klasifikasyondan hangisine girdiğini düşünmesi, incelemesi ve buna göre hastanın tedavisini planlaması ve aileyi yönlendirmesi gerekmektedir. Familial olarak MTK, bir "germline" mutasyon ile otozomal dominant kalıtım şekli izleyerek, MEN 2 sendromlarının en sık görülen bileşeni veya sadece familial MTK ile seyreden familial medüller tiroid kanseri (FMTK) olarak görülebilir. Tablo 1'de MEN 2 sendromları ve bileşenleri özetlenmiştir.

Tablo 1. MEN 2 Sendromları ve Bileşenlerinin Görülme Sıklığı

<p>Multiple endokrin neoplazi 2A (MEN 2A) MTK (%100) Feokromositoma (%50) Paratiroid neoplazisi (%5-20)</p>
<p>Multiple endokrin neoplazi 2A (MEN 2A) varyantları FMTK Kutanöz liken amiloid ile birlikte MEN 2A Hirschsprung hastalığı ile birlikte MEN 2A</p>
<p>Multiple endokrin neoplazi 2B (MEN 2B) MTK (%100) İntestinal ganglionöromatozis ve mukozal nörinomlar (%95-100) Marfanoid habitus (%95-100) Feokromositoma (%50) Megakolon (%60)</p>

Gagel FR, Shefelebine S, Cote G, Principles of Molecular Medicine (JL. Jameson, ed), 1998 Humana Press Inc, Totowa NJ'den modifye edilmiştir.

Sporadik MTK olguları genellikle 40 yaşın üzerindedir ve sporadik vakalar için kadın/erkek oranı 1,4/1 şeklindedir. Familial formlara ise genelde çok daha genç yaşlarda hatta bebeklik çağında tanı konulabilmektedir.

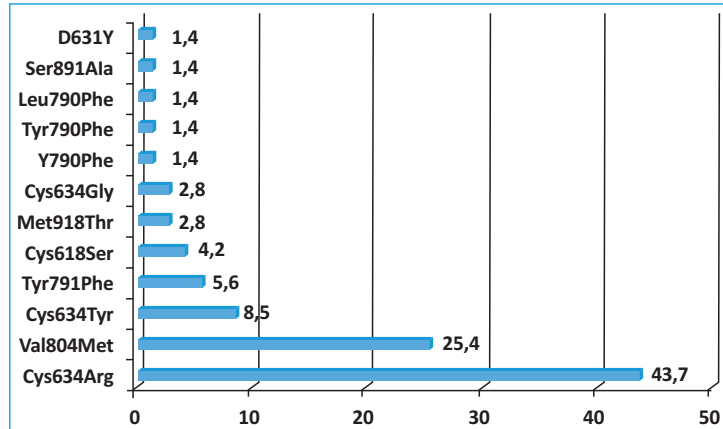
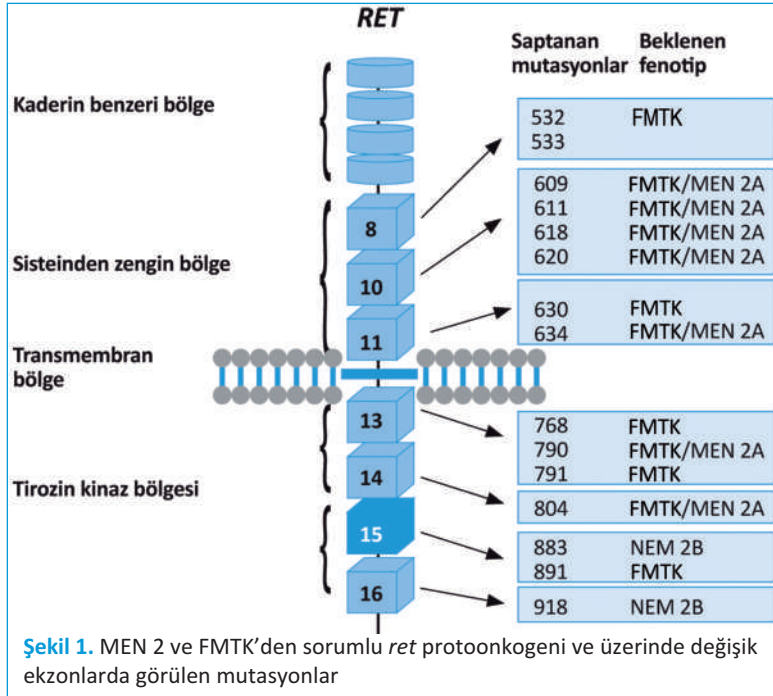
18.2.a. Moleküler Biyoloji

MEN 2 sendromları için moleküler biyolojinin özel bir önemi vardır. Çünkü, moleküler biyolojinin hasta ve ailesinin tedavisini yönlendirdiği ve bu anlamda çok değerli olduğu nadir sendromlardan biri ve belki en önemlisidir. *Ret* protoonkogen, 10. kromozom üzerindedir ve tirozin kinaz ailesinin tek geçiş transmembran reseptörünü kodlamaktadır. Hemen hemen tüm MEN 2A, MEN 2B ve FMTK vakalarında *ret* germline mutasyonunun izlendiği, sporadik MTK'lerin ise yaklaşık %50-60'ının somatik *ret* mutasyonuna sahip olduğu bulunmuştur. Yeni araştırmalar sporadik MTK olup, somatik *ret* mutasyonu bulunmayanların %18-80'lik bölümünün de somatik *HRAS*, *KRAS* ve nadiren *NRAS* mutasyonlarını taşıdığı gösterilmiştir.

MEN 2'de *ret* mutasyonları, *ret* tirozin kinaz reseptöründe başlıca iki bölgeyi etkiler. MEN 2 ve varyantlarında en sık olarak saptanan mutasyonlar ekstrasellüler bölgede sisteinden zengin bir kısmı ilgilendirir. Bu nokta mutasyonlarından her biri değişik bir kodondaki bir sisteini başka bir amino aside çevirir. Ekzon 10, Cys634Arg mutasyonu herediter MTK'lerinin %50'sinde görülür ve tek başına kodon 634'ü etkileyen mutasyonların %75'inden sorumludur. Ekzon 10'daki diğer mutasyonlar (609, 611, 618, 620) en sık FMTK fenotipi ile ilişkili olmakla beraber, hem MEN 2A hem de FMTK'de görülebilmektedir (Şekil 1).

Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzlarında, herediter MTK fenotipleri spesifik *ret* mutasyonları ile ilişkilendirilmiş ve tedavi protokollerini de buna göre belirlemiştir. Buna göre, *ret* mutasyonları hastalık agresivitesinde artışa göre A, B, C ve D kategorilerine ayrılmıştır. 2015 ATA kılavuzunda, herediter MTK için risk kategorileri değiştirilmiş, 'D' kategorisi en yüksek risk kategorisi olarak tanımlanmış ve M918T *ret* mutasyonu olan MEN 2B hastaları bu kategoriye alınmıştır. 'C' kategorisi yüksek risk kategorisi olarak tanımlanmış, C634 ve A883F *ret* mutasyonları bu gruba dâhil edilmiştir. A ve B kategorileri de birleştirilerek orta risk kategorisi oluşturulmuştur. Bu kategori M918T, C634 ve A883F dışındaki *ret* mutasyonu olan herediter MTK vakalarının tamamını kapsamaktadır. Yaygın olarak görülen *ret* mutasyonları ve bu mutasyonların MTK agresifliği ile ilişkisi Tablo 2'de verilmiştir.

TEMD'nin *ret* protoonkogen mutasyon tayinini desteklediği 2008-2012 yılları arasındaki veriler çok-merkezli olarak toplanıp değerlendirildiğinde, Türkiye'de saptanan mutasyonların dağılımı aşağıdaki gibidir (Şekil 2).



Şekil 2. Türkiye'de RET protoonkogen mutasyonlarının dağılımı (Aydoğan Bİ, Yüksel B, Tuna MM, Navdar Başaran M, Akkurt Kocaeli A, Ertörer ME, Aydın K, Güldiken S, Şimşek Y, Cihan Karaca Z, Yılmaz M, Aktürk M, Anaforoğlu İ, Keleşçi N, Duran C, Taşlıpınar A, Kulaksızoğlu M, Gürsoy A, Dağdelen S, Erdoğan MF. Distribution of RET Mutations and Evaluation of Treatment Approaches in Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8(1):13-20'den alınmıştır).

18.2.b. Patoloji ve Biyolojik İşaretleyiciler

MTK bir nöroendokrin tümördür. Tiroid kanserleri içerisinde sınıflandırılmasının nedeni anatomik lokalizasyonundan ileri gelmektedir. Sporadik MTK'ler genellikle tek taraflı soliter tümörlerdir. Herediter MTK ise genelde bilateral ve multiple odaklar hâlinindedir. Tümör odakları genellikle C hücrelerinin anatomik yerleşimlerine uygun olarak bezin üst 2/3'ünde konum-

Tablo 2. MTK genotip-Fenotip Korelasyonu ve Saptanan Mutasyonlar İçin Belirlenen Risk Düzeyleri

Ret mutasyonu	Ekzon	MTK klinik risk düzeyi	FEO insidansı	PHP insidansı	Kutanöz liken amiloid	Hirschsprung hastalığı
G533C	8	Orta	+	-	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	Orta	+ / ++	+	N	P
C611F/G/S/Y/W	10	Orta	+ / ++	+	N	P
C618F/R/S	10	Orta	+ / ++	+	N	P
C620F/R/S	10	Orta	+ / ++	+	N	P
C630R/Y	11	Orta	+ / ++	+	N	N
D631Y	11	Orta	+++	-	N	N
C634F/G/R/S/W/	11	Yüksek	+++	++	P	N
K666E	11	Orta	+	-	N	N
E768D	13	Orta	-	-	N	N
L790F	13	Orta	+	-	N	N
V804L	14	Orta	+	+	N	N
V804M	14	Orta	+	+	P	N
A883F	15	Yüksek	+++	-	N	N
S891A	15	Orta	+	+	N	N
R912P	16	Orta	-	-	N	N
M918T	16	Çok Yüksek	+++	-	N	N

PHP: Primer hiperparatiroidi, FEO: Feokromositoma.

+ %10, ++ %20, +++ %50, N: Negatif, P: Pozitif.

(Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, et al; Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610'dan modifiye edilmiştir.)

lanmıştır. Histopatolojik olarak DTK, hurthle hücreli adenom, paraganglioma hatta lenfoma ve sarkoma ile karışabilmektedir. %50-80'inde stromal doku ve 'Kongo' kırmızısı ile amiloid varlığı dikkat çekicidir. MTK hücreleri sitokeratin 7, CK7 ve CK18, TTF1, kromogranin A ekspres edebilmektedir, Tg ile negatif boyanma görülmelidir; ancak en önemli tanısal işaretlerle-

yticiler kalsitonin (KT) ve karsinoembriyjenik antijendir (CEA). KT ile immünohistokimyasal boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı değişkenlik göstermektedir, ancak KT ile boyanma yoksa MTK tanısı sorgulanmalıdır.

Herediter MTK'de C hücreli karsinoma in situ ya da C-hücreli neoplazi, öncül bir lezyon olarak kabul edilmekte ve immünohistokimyasal olarak KT antikoru ile boyanarak gösterilebilmektedir. Her bir follikül kümesinde >7 C hücresi bulunması ve C hücrelerinin normal anatomik lokalizasyonun dışında yerleşmesi ile tanısı konulabilir.

Tiroid bezinde multifokal tümör ve aile hikâyesi, klinisyeni familyal bir formla karşı karşıya olduğu konusunda uyarılmalı ve bu hastalar cerrahiye verilmeden genetik analiz için vakit yeterli olmasa da feokromositoma açısından mutlaka araştırılmalıdır. Feokromositoma ekarte edildikten sonra genel anestezi verilmelidir. Feokromositoma bulunursa cerrahi öncelik feokromositomadır.

Tümör İşaretleyicileri

Tiroid bezinin nöroendokrin yapıdaki parafoliküler 'C' hücreleri çeşitli hormonlar ve biyolojik aminleri salgılayabilmektedir. Adrenokortikotropik hormon, melanosit stimulan hormon, KT, CEA, kromogranin, histaminaz, nörotensin ve somatostatin bunlardan bazılarıdır. KT ve CEA, MTK hastalarında en değerli tümör işaretleyicileridir.

Kalsitonin (KT): Bazal veya kalsiyum ile uyarılarak ölçülebilir ve hemen hemen tüm MTK'li hastalarda yüksek bulunur. Benzer olarak cerrahiye takiben, hastalarda yüksek bazal veya uyarılmış KT düzeyleri persistan ve/veya tekrarlayan hastalığı gösterir ve takipte tümör işaretleyicisi olarak kullanılır. Uyarı testi için geçmişte sıklıkla pentagastrin kullanılırdı. Günümüzde pentagastrin temini edilememekte ve kalsiyum uyarı testi ön plana çıkmaktadır. Uzun testte, hasta bir gece önceden aç kalır ve sabah bazal KT için kan alınır. 4 saatlik 15 mg/kg kalsiyum glukonat (500 mL serum fizyolojik içinde) infüzyonuna başlanır. İnfüzyon bitiminden 1, 2, 3 ve 4 saat sonra kalsitonin ölçümü için kan alınır. Bazal kalsitonin değerine göre 20 kat artış MTK'ye işaret eder. Hâlen uygulanmakta olan kısa kalsiyum uyarı testinde ise bir gece önceden aç kalan hastadan bazal KT kanı alındıktan sonra, 10 mL'lik %10 kalsiyum glukonat içeren ampulden 0,2 mL/kg çekilerek 50 cc serum fizyolojikle dilüe edilir ve hızlı infüzyon ile uygulanır. İnfüzyon bitimini takiben 2, 5, 7 ve 10. dakikalarda kan örnekleri alınır ve soğuk zincirde laboratuvara iletilir. Kadınlarda 120 pg/mL, erkeklerde 210 pg/mL üzeri KT değerleri anlamlı kabul edilebilir.

Heterofil antikorlarla yalancı pozitiflikler, kanca ("hook") etkisine bağlı yalancı negatiflikler görülebilmektedir, ancak yeni jenerasyon ICMA yöntemlerle bu olasılık iyice azalmıştır. Tümör

yükü fazla olan, ancak uyumsuz olarak düşük KT düzeyleri görülen vakalarda kanca etkisi akla gelmelidir.

Karsinoembriyonik Antijen (CEA): MTK için spesifik bir işaretleyici değildir. Hastalık progresyonunda ve tiroidektomi sonrası hastanın izleminde kullanılabilir. Sigara kullanımında, heterofil antikor varlığında, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklarda ve tümörlerde, benign akciğer hastalıklarında serum CEA düzeyleri yükselbilmektedir. Bazı yazarlar tarafından rutin takibi önerilse de birçok yazar takipte CEA kullanmamaktadır. Biz, özel vakalar dışında rutin kullanılmasının gereksiz olduğunu düşünüyoruz. MTK hastalarında eş zamanlı CEA ve KT değerlerinde yükselme olması hastalık progresyonuna işaret eder. Progresif hastalığı olan MTK vakalarında çok nadiren CEA düzeylerinde artış olur iken, KT değerleri stabil kalabilir ya da azalabilir; bu durum tümör diferansiyasyonunun azaldığını gösterebilir. Bu vakalarda prognoz oldukça kötüdür.

18.2.c. Klinik ve Tanısal İşlemler

Sporadik MTK genelde yaşamın 4 ve 6. dekadlarında görülmektedir. İlk olarak rutin tiroid muayenesinde doktorun bulduğu veya hastanın fark edip doktora başvurduğu tiroid lojunda sertçe bir nodül veya boyunda lenfadenopati olarak ortaya çıkar. Lezyon genellikle tek taraflı (%80), nadiren bilateraldir (%20).

US'de MTK için özgül bir bulgu yoktur. Genellikle hipoekoik solid, bazen parsiyel kalsifiye tiroid nodülleri olarak izlenirler. Nodül RAI tutmaz, soğuk nodüldür.

Tanıda TİİAB en yararlı ve güvenilir yöntemdir. Ancak DTK'ler kadar güvenilir değildir. Sitolojik değerlendirmede MTK çok farklı görünümlere sahip olabilir. Genellikle birbirinden ayrık ya da zayıf bağlanmış hâlde iğsi görünümde, plazmasitoid ya da epiteloid görünümde hücreler izlenmektedir. Epiteloid görünüm tiroid folliküler lezyonları; plazmasitoid görünüm plazmasitomaları, iğsi hücreli görünüm sarkomları taklit edebilmektedir. Nöroendokrin tümörler için tipik olan nükleusta granüler kromatinlerin 'tuz biber' görünümü izlenebilir. MTK tanısı, KT, kromogranin veya CEA'nın immunolokalizasyonu, Tg ile negatif boyanma ve serum KT seviyesindeki yüksekliğin tespit edilmesi ile doğrulanabilir.

TİİAB ile MTK tanısı almış hastalarda mutlaka *ret* mutasyon analizi yapılmalıdır. Ailede MTK öyküsü olmasa da her vakada *ret* protoonkogeni "germline" mutasyonlar açısından incelenmelidir. "Germline" mutasyonun tespit edilmesi durumunda, indeks vakanın tüm birinci derece akrabalarında *ret* mutasyon analizi gerçekleştirilmelidir. Bu durumda asemptomatik aile bireylerinde tespit edilen mutasyonun risk derecesine göre PTx gerektiğinde SLND'de plan-

lanmalıdır. Bu konuda ülkemizde yapılan bir çalışmada, sporadik gibi gözükken vakalarda rutin *ret* analizi yapıldığında, vakaların %10,7'sinde herediter hastalık bulunabileceği gösterilmiştir. Herediter MTK düşünülen veya *ret* protoonkogen mutasyonları bulunan olgularda, MTK'ye yönelik girişim öncesi, PHP ve FEO ekarte edilmelidir. Tek başına bilateral MTK odakları tespit edilmesi herediter MTK diyebilmek için yeterli değildir, ancak hastanın yaşı ne olursa olsun şüphe yaratmalıdır. Sporadik olguların da yaklaşık %9'unda bilateral tümör bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

Boyun US, tiroid kanserlerinin preoperatif değerlendirmesinde en önemli görüntüleme yöntemidir. Yaygın boyun metastazı olan, bölgesel ve uzak metastaza işaret eden FM bulguları olan ve serum KT düzeyi >500 pg/mL olan tüm hastalara kontrastlı boyun ve akciğer BT, 3 fazlı dinamik karaciğer BT veya kontrastlı karaciğer MRG, aksiyel MRG ve kemik sintigrafisi yapılması önerilmektedir. Bunların dışında, rutin olarak preoperatif olarak iyi bir US değerlendirme ile santral ve lateral kompartmanlar araştırılması ve bulunan lenf bezlerinin haritalanması yeterlidir. ¹⁸FDG-PET/BT ya da F-DOPA-PET/BT rutin olarak uzak metastaz araştırması için önerilmemektedir. Tablo 3'te MTK için evreleme ve kullanılan TNM sınıflaması verilmiştir.

Tablo 3. MTK için Evreleme ve Risk Sınıflaması**AJCC/TNM sınıflaması-2010****Primer Tümör (T)**

T0	primer tümör bulgusu yok,
T1	tümör en büyük çapı ≤ 2 cm (tiroide sınırlı),
T1a	≤ 1 cm,
T1b	>1 cm ≤ 2 cm,
T2	>2 cm ≤ 4 cm (tiroide sınırlı),
T3	>4 cm (tiroide sınırlı) veya minimal tiroid dışı yayılım (örneğin; sternotiroid kas veya peritiroidal yumuşak doku yayılımı),
T4a	herhangi bir çapta fakat tiroid kapsülü dışına, cilt altı yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özefagus veya nervus rekürrensi infiltre edecek şekilde uzanmış,
T4b	prevertebral fasyayı invaze etmiş veya karotis arteri veya mediastinal damarları içine almış.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx	bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş,
N0	bölgesel lenf nodu metastazı yok,
N1	bölgesel lenf nodu metastazı,
N1a	“seviye VI” ya metastaz (pretrakeal, paratrakeal ve prelaryngeal/Delphian),
N1b	tek taraflı, bilateral veya kontralateral servikal (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal veya superior mediastinal (seviye VII) lenf nodu metastazı.

Uzak Metastaz (M)

M0	uzak metastaz yok,
M1	uzak metastaz.

Evre	TNM
I	T1N0M0
II	T2N0M0 T3N0M0
III	T1N1aM0 T2N1aM0 T3N1aM0
IVa	T4aN0M0 T4aN1aM0 T1N1bM0 T2N1bM0 T3N1bM0 T4aN1bM0
IVb	T4b, herhangi N, M0
IVc	Herhangi T, herhangi bir N, M1

MTK için Evreleme ve Risk Sınıflaması

T1 evrede lenf nodu metastazları nadir görülürken, T4 tümörlerde santral ve servikal lenf nodu metastazı sıklığı önemli oranda artmaktadır (%86-93). Palpabl tiroid nodülü ile prezente olan MTK'lerin %70'inde servikal metastaz, %10'unda ise uzak organ metastazları tespit edilmiştir. Tanı anında ele gelen tümör var ise KT genelde >500-1.000 pg/mL ölçülmektedir. MTK'de prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler; tanı sırasında ileri yaş, büyük primer tümör, çok yüksek KT düzeyleri, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığıdır.

“Union International Contre le Cancer (UICC)” ve “American Joint Committee on Cancer (AJCC)” e göre, MTK'de patolojik tümör-lenf nodu-metastaz (pTNM) evrelemesi; tümör çapı, ekstratiroidal yayılım olup olmaması, lokal ya da bölgesel lenf nodu metastazları ve uzak metastaz varlığına göre yapılmalıdır (Tablo 4).

18.2.d. Tedavi

Şekil 3'te MTK tanısı almış hastanın tedavisi özetlenmiştir.

Preoperatif sonografik değerlendirmede, boyun lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz saptanmayan olgularda TTx önerilmektedir (ATA-2015).

Lateral kompartman diseksiyonu bazal KT değerlerine göre düşünülebilir. Servikal lenf nodu metastazı olan hastalara TTx ile beraber SLND ve ipsilateral boyun kompartmanlarına diseksiyon uygulanmalıdır.

Bazal KT değeri >200 pg/mL ise ipsilateral lenf nodu diseksiyonuna ek olarak kontralateral boyun diseksiyonu da uygulanabilir (ATA-2015).

Uzak metastaz varlığında sesi, nefes yolunu ve yutkunma ve paratiroid işlevlerini koruyan daha az agresif boyun cerrahisi yapılarak, santral boyun morbiditesini önlemek için lokorejyonel hastalık kontrolü sağlanmalıdır.

Tablo 4. Medüller Tiroid Kanseri için Patolojik Evreleme

Evre 1	Tümör çapı 2 cm'den küçük ve ekstratiroidal yayılım yok
Evre 2	Tümör çapı 2-4 cm aralığında ve ekstratiroidal yayılım yok
Evre 3	Tümör çapı 4 cm'den büyük veya seviye 6 lenf nodu metastazı veya tümör çapından bağımsız olarak mikroskobik ekstratiroidal yayılım olması
Evre 4	Uzak metastaz veya seviye 6 dışındaki lenf nodu bölgelerine metastaz veya yumuşak doku yayılımı

Yaygın uzak metastazı olan hastalarda palyatif boyun operasyonu, ağrı varlığında veya trakeal tıkanıklığı açarak güvenli havayolu sağlamak amacıyla gerekli olabilir.

Bazen hemitiroidektomi sonrası MTK tanısı konulabilmektedir. Böyle herediter MTK'de diğer tiroid lobu da rezeke edilmelidir, çünkü gelecekte diğer tiroid lobunda da MTK gelişme riski %100'e yakındır. Sporadik MTK hastalarında bilateral MTK oranı düşüktür, bu hasta grubunda tamamlayıcı tiroidektomi yapılıp yapılmaması konusunda literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Sporadik MTK düşünmeden unilateral tiroidektomi uygulanmış düşük evreli hastalardan; *ret* mutasyonu taşıyanlar, postoperatif serum KT düzeyi yükselmiş olanlar veya rezidüel MTK'ye işaret eden görüntüleme bulguları olanlarda tamamlayıcı tiroidektomi ve SLND önerilmektedir.

18.2.e. Herediter Vakalara veya Taşıyıcılara Yaklaşım

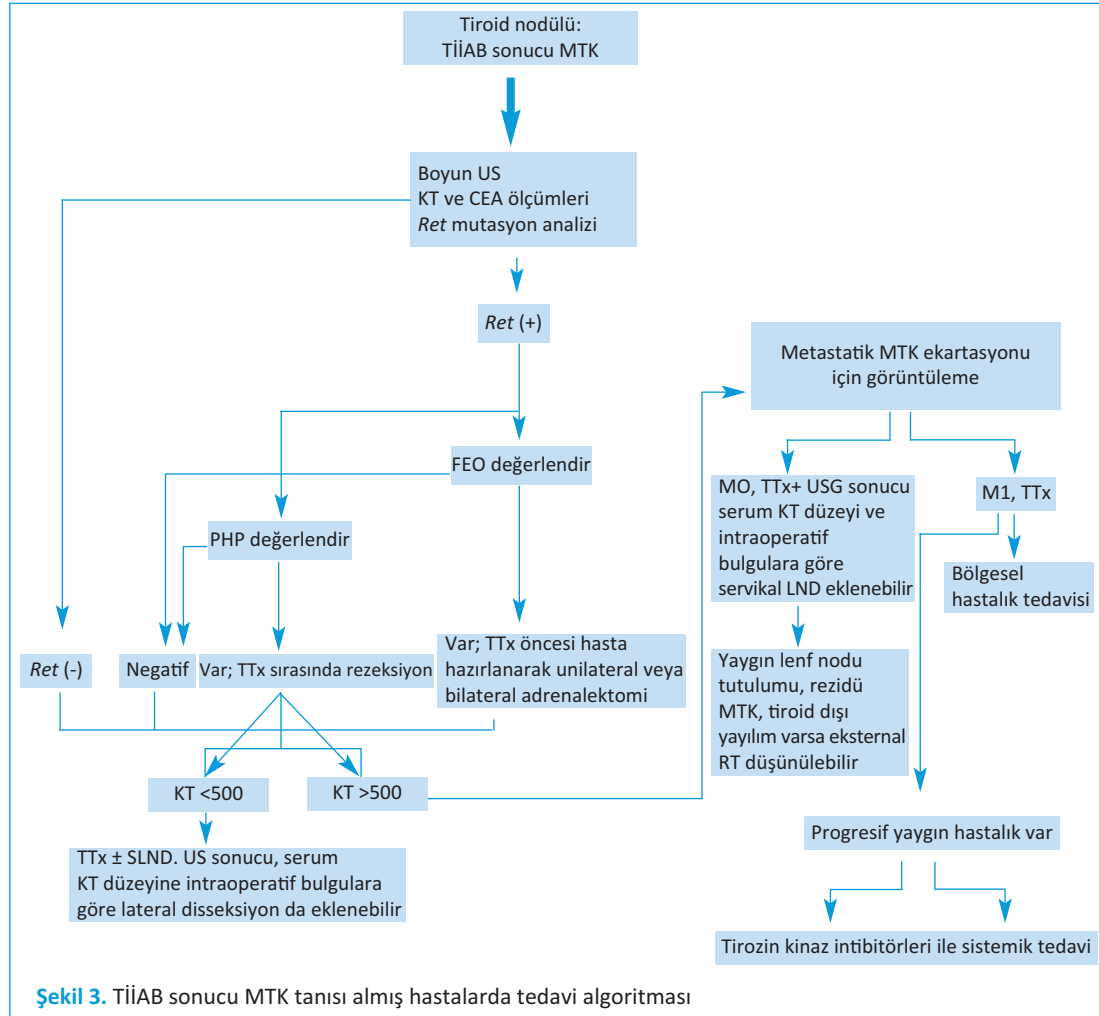
Tablo 2'de verilen risk kategorisine göre önerilmektedir. Bu tablodan daha konservatif davranan ve başarılı sonuçlar bildiren Avrupalı gruplar da vardır. ATA'ya göre en yüksek risk kategorisinde bulunan (M918T) çocuklara hayatlarının ilk yılı içerisinde hatta ilk aylarda profilaktik tiroidektomi (PTx) uygulanmalıdır. Yüksek risk kategorisinde bulunan çocuklara 5 yaşında PTx uygulanmalıdır. Şekil 4'de *ret* mutasyon analizleri pozitif bulunan hastaların ATA risk sınıflamasına göre takip ve tedavileri verilmiştir.

Bazal veya uyarılmış serum KT değerlerinde yükseklikler tespit edilirse PTx 5 yaşından önce de yapılabilir. SLND, KT >40 pg/mL olan ya da görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş lenf nodu metastazı bulunan çocuklara uygulanabilir. Burada cerrahın tecrübesi de son derecede önemlidir, çocukluk çağında cerrahi morbidite yüksektir ve bu çocukların, konuda yetişmiş pediatrik cerrah veya endokrin cerrahlar tarafından opere edilmeleri önemlidir.

ATA'ya göre, orta risk kategorisinde çocuklar FM, boyun US ve serum KT düzeyi ölçümleri ile periyodik takibe alınarak tiroidektomileri 5 yaşından sonraya ertelenebilir. Uzun dönemli takip programları konusunda endişesi olan ve erken dönem tiroidektomi isteyen aileler için 5 yaş ve civarı dönemde tiroidektomi uygulanabilir.

ETA, 2012 yılında MTK ile ilgili bir rehber yayımlamıştır. ETA'da ATA kılavuzlarından farklı olarak önerilen ve dikkat çeken konular aşağıdaki gibi özetlenebilir:

ETA'da MTK başlangıç yaşı ve agresivitesine göre *ret* mutasyonları için A, B, C, D risk kategorilerini benimsemiştir (A: En az riskli, D: En riskli). Gen taşıyıcılarında bazal KT değeri yüksek ise TTx önerilmektedir.



Bazal KT >30-60 pg/mL ise rutin SLND önerilmemektedir. ETA'ya göre bazal KT değeri normal ise PTx ileri bir zamana ertelenebilir. Bu durumda orta-yüksek riskli gen taşıyıcılarında mutlaka KT uyarı testleri yapılmalıdır. Uyarı testleri ile KT değeri yükselmiyor ise çocuk güvencenle morbiditenin daha düşük olabileceği bir yaşa kadar takip edilebilir. Bu arada 12-18 ay aralıklarla uyarı testi tekrarlanmalıdır.

Düşük risk grubundakiler ise bazal KT değerleri ile takip yapılabilmektedir.

MEN 2B taşıyıcılarında KT <30-60 pg/mL olsa dahi mümkün olan en erken dönemde TTx önerilmektedir. Bazal KT değeri 30-60 pg/mL üzerinde ise mutlaka SLND'de yapılmalıdır. ETA'ya göre FEO açısından taramalara MEN 2B taşıyıcıları ve ekzon 10-11 mutasyonu olanlarda sekiz yaş civarında başlanmalıdır. Diğer mutasyonlarda ise 20 yaşa kadar FEO taramaları yapılmış olmalıdır.

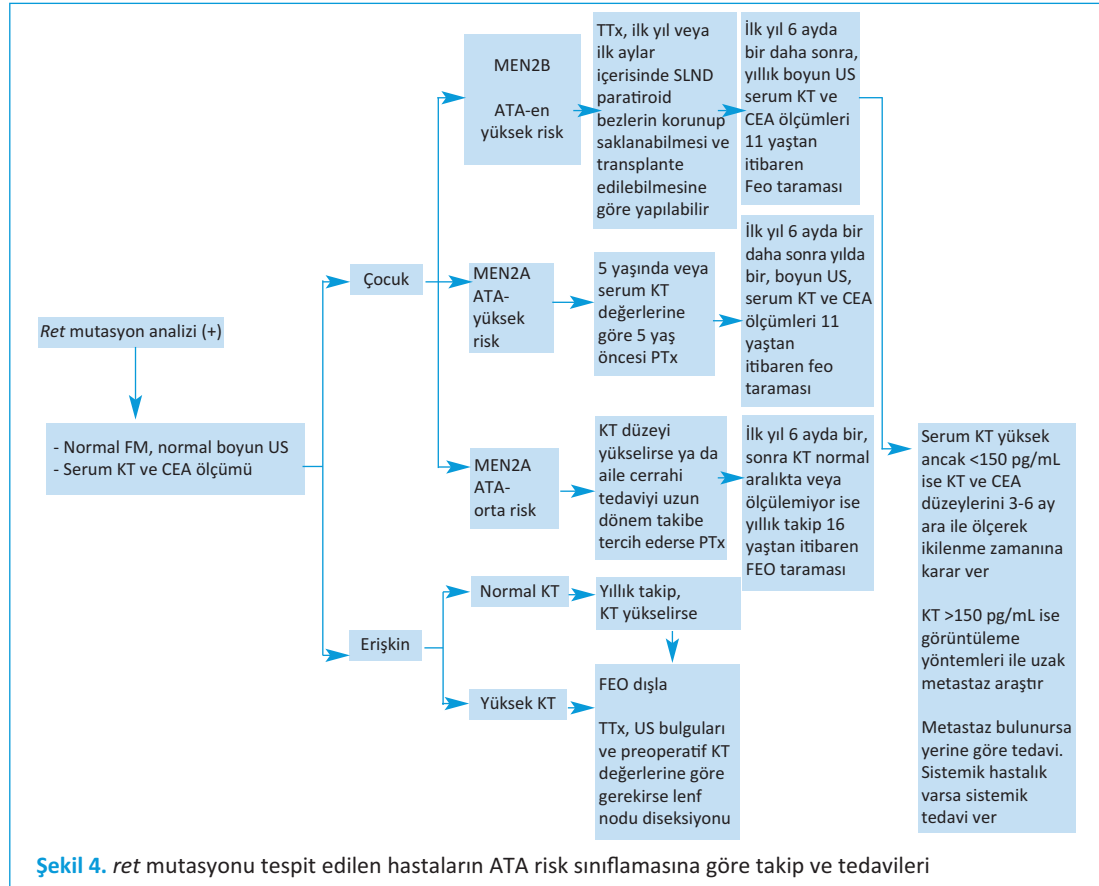
18.2.f. MTK Olgularının Cerrahi Sonrası Takipleri

MTK folliküler bir neoplazm değildir, bu nedenle postoperatif takipte TSH süpresyonuna gerek yoktur. Ancak, postoperatif erken dönemde hastayı ötiroid seviyelerde tutacak LT4 replasmanına başlanmalıdır.

Hastalar hipokalsemi açısından monitörize edilmelidir. Genellikle, özellikle SLND uygulandığında erken postop geçici hipokalsemiler görülmektedir. Semptomatik hipokalsemi ve persistan uzamış hipokalsemisi olanlarda oral kalsiyum preparatları ve kalsitriol tedavisi başlanmalıdır. Seri serum kalsiyum ölçümleri ile replasman tedavilerinin kesilebilirliği değerlendirilmelidir. Postoperatif hipoparatiroidi 6 ay hatta 1 yıla kadar düzelebilir, endokrinolog bu konuda uyanık olmalı, hastayı da riske etmeden, zaman zaman yakın takiple replasmanı azaltarak veya keserek düzelmış olma ihtimalini değerlendirmelidir.

Takip olgunun familial veya sporadik olmasına göre önemli fark gösterir. MTK hastalarında postoperatif izlemde en önemli parametreler; TNM klasifikasyonu, lenf nodu metastazları ve postoperatif KT düzeyleridir. Serum KT ve CEA düzeyleri postoperatif 3. ayda değerlendirilmelidir. KT ve CEA düzeyleri saptanamayacak düzeyde ya da normal aralıkta ise, ilk bir yıl 6 ay ara ile, sonrasında yıllık ölçümler yeterli olacaktır. Postoperatif KT değeri yüksek, ancak <150 pg/mL ise boyun US ile değerlendirilmeli, herhangi bir bulguya rastlanmazsa 6 aylık periyotlarda FM, boyun US, KT ve CEA ile takip edilmelidir. Postoperatif kalsitonin değeri ≥ 150 pg/mL ise ve boyun US, akciğer ve mediasten BT'de bulgu yoksa karaciğer kontrastlı MRG ya da 3 fazlı kontrastlı BT, kemik sintigrafisi ve pelvis-aksiyel iskeleti içeren MRG görüntülemeleri ile metastaz odağı araştırılabilir.

Postoperatif olarak KT değerleri düşmemiş ise yukarıda bahsedildiği üzere hastada bir seri görüntüleme yöntemlerinden sonra, sebep olan odak lokalize edilebilirse ve cerrah bu odağı çıkarabileceğine inanıyor ise hasta tekrar opere edilebilir. Eğer lokalizasyon çalışmaları negatif, ancak bazal ve/veya uyarılmış KT düzeyleri yüksek ise hasta yakından takibe alınır ve bekle gör politikası uygulanır. Postoperatif RAI tedavisinin MTK tedavisinde yeri yoktur. Cerrahi sonrası persistan hastalıkta seri KT ve CEA ölçümleri ile bu parametrelere ait ikilenme zamanları ("doubling



time”) hesaplanabilir (Tablo 5). KT ikilenme zamanı, prognoz açısından önemli bir prediktif belirteçdir. İkilenme zamanı kısa (<6 ay) olan hastalarda, 5-10 yıllık sağkalım oranları çok düşüktür ve bu hastalar agresif tedavi yaklaşımları gerektirir. İkilenme zamanı >2 yıl olan düşük riskli hastalarda, 6 ayda bir KT ve CEA ölçümleri ile takibe devam edilebilir, bekle gör politikası uygulanır, sağkalım süreleri uzundur. İkilenme zamanı 6 ay-2 yıl arasında olan hastalarda, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları göz önünde bulundurulduğunda bu hastalarda da ek tedavi rejimleri düşünülmelidir.

Hastalıkta ilerleme görülüyorsa veya cerrahi şansı olmayan bir olgu ise TKİ’ler protokoller dâhilinde kullanılabilir. Kemoterapi ve RT gibi palyatif tedavi modaliteleri devreye girebilir. Lokal RT’nin etkisi hâlen tartışmalıdır, ancak bazı vakalarda geçici remisyonlar bildirilmektedir.

TEMĐ ÖNERİLERİ MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

- MTK endokrinoloğun nadir karşılaştığı, ancak karşılaştığında spesifik olarak yaklaşabilmesi gereken, iyi tedavi edildiğinde kür sağlanabilen; ancak yetersiz tedavi ile nüks ve metastazlarla hastanın 5-10 yıl içerisinde kaybedileceği bir tiroid tümördür.
 - Sporadik ve herediter formlar arasında insidans, genetik, ortaya çıkış yaşı, tümör histopatolojisi, diğer hastalıklarla birlikteliği ve genetik danışmanlık (aile taraması) açısından önemli farklar olduğundan klinisyenin karşılaştığı her MTK olgusu için bu ayrımı yapması ve buna göre hastanın tedavisini planlaması, aileyi yönlendirmesi gerekmektedir.
 - KT, MTK hastalarında değerli bir tümör göstergesidir ve tanı, hastalığın yaygınlığı, prognoz ve tedavi takibinde çok değerli rol oynar.
 - Ülkemizde KT ölçümleri laboratuvarlar arasında değişiklikler gösterebileceği için, yüksek klinik şüphe ve beklenmeyen sonuçlarda ölçüm değişik bir laboratuvarda tekrarlanmalıdır.
 - US'de MTK için özgül bir bulgu yoktur.
 - Tanıda TİİAB en yararlı ve güvenilir yöntemdir. Ancak MTK'de DTK'ler kadar sensitivitesi yüksek değildir.
 - TİİAB şüpheli, atipik ve sonografide tipik DTK bulgusu olmayan vakalarda MTK akla getirilmelidir. KT ölçümü ile tanı desteklenebilir.
 - TEMD her nodüler guatr vakasına rutin KT ölçümünü önermez.
 - TİİAB ve KT düzeyleri ile MTK tanısı almış her hastada, ailede MTK öyküsü olmasa da mutlaka *ret* mutasyon analizi yapılmalıdır.
 - Ülkemizde en sık saptanan mutasyonlar ekzon 11(634) ve ekzon 14(804) olduğuna göre, TEMD ülkemiz için mutasyon analizinde aşağıdaki yolun en akılcı yol olduğunu düşünmekte ve bunu önermektedir.
 - Büyük dikkat, sorumluluk ve tecrübe isteyen bu analizlerin güvenilir referans bir laboratuvar tarafından, tek elden ulusal bir kayıt sistemi dâhilinde yapılması önemlidir.
- TEMĐ-A: Ailede mutasyonu bilinen kişilerde, bildirilen mutasyon için ilgili tek ekzonun çalışılması yeterlidir.
- TEMĐ-B: MEN 2A fenotipli indeks olgular (ailede daha önce analiz yapılmamış ise)
1. Basamak: Ekzon 11 negatif ise ekzon 14
 2. Basamak: Birinci basamak negatif ise 8, 10, 13, 15 ve 16. ekzonlar
 3. Basamak: Bir ve ikinci basamak negatif, tüm gen dizi analizi
- TEMĐ-C: MEN 2B fenotipini gösteren indeks olgular
1. Basamak: Öncelikle ekzon 16 negatif ise ekzon 15
 2. Basamak: Birinci basamak negatif ise tüm gen dizi analizi
- TEMĐ-D: Sporadik gibi gözükten MTK'lar
1. Basamak: Ekzon 11, negatif ise ekzon 14
 2. Basamak: Birinci basamak negatif ise 8, 10, 13, 15 ve 16. ekzonlar
- *ret* "germline" mutasyonunun tespit edilmesi durumunda, indeks vakanın tüm birinci derece akrabalarında genetik danışma ve *ret* mutasyon analizi gerçekleştirilmelidir.
 - Herediter MTK düşünülen ve/veya *ret* protoonkogen mutasyonları bulunan olgularda, MTK'ye yönelik girişim öncesi FEO ve PHP ekarte edilmelidir.
 - Preoperatif olarak iyi bir US değerlendirme ile santral ve lateral kompartmanların araştırılması ve bulunan lenf bezlerinin haritalanması önemlidir.
 - Ülkemiz koşullarında erken PTx'ler dışında MTK'ların tümüne SLND önerilir.
 - Metastatik MTK nedeniyle TKI tedavisi planlanan hastaların ülkemizde belli bir millî protokol dahilinde takipleri önemlidir.
 - Yaygın boyun metastazı olan, bölgesel ve uzak metastaza işaret eden FM bulguları olan ve serum KT düzeyi >500 pg/mL olan tüm hastalar kontrastlı boyun ve akciğer BT, 3 fazlı dinamik karaciğer BT veya kontrastlı karaciğer MRG, aksiyel MRG ve kemik sintigrafisi ile değerlendirilmelidir.

Serum KT ve CEA değerlerinde artış olup, metastazın lokalize edilemediği durumlarda; düşük tümör yükü olan stabil metastatik hastalıkta ve KT, CEA ikilenme zamanı 2 yıldan uzun olan olgularda sistemik tedavinin kullanımı önerilmemektedir. TTx sonrası persistan ve rekürren olgularda, zahmetli ve tekrarlayan boyun cerrahilerinden önce gizli karaciğer metastazlarını ortaya çıkarmak için karaciğer biyopsisi uygulanması önerilmektedir.

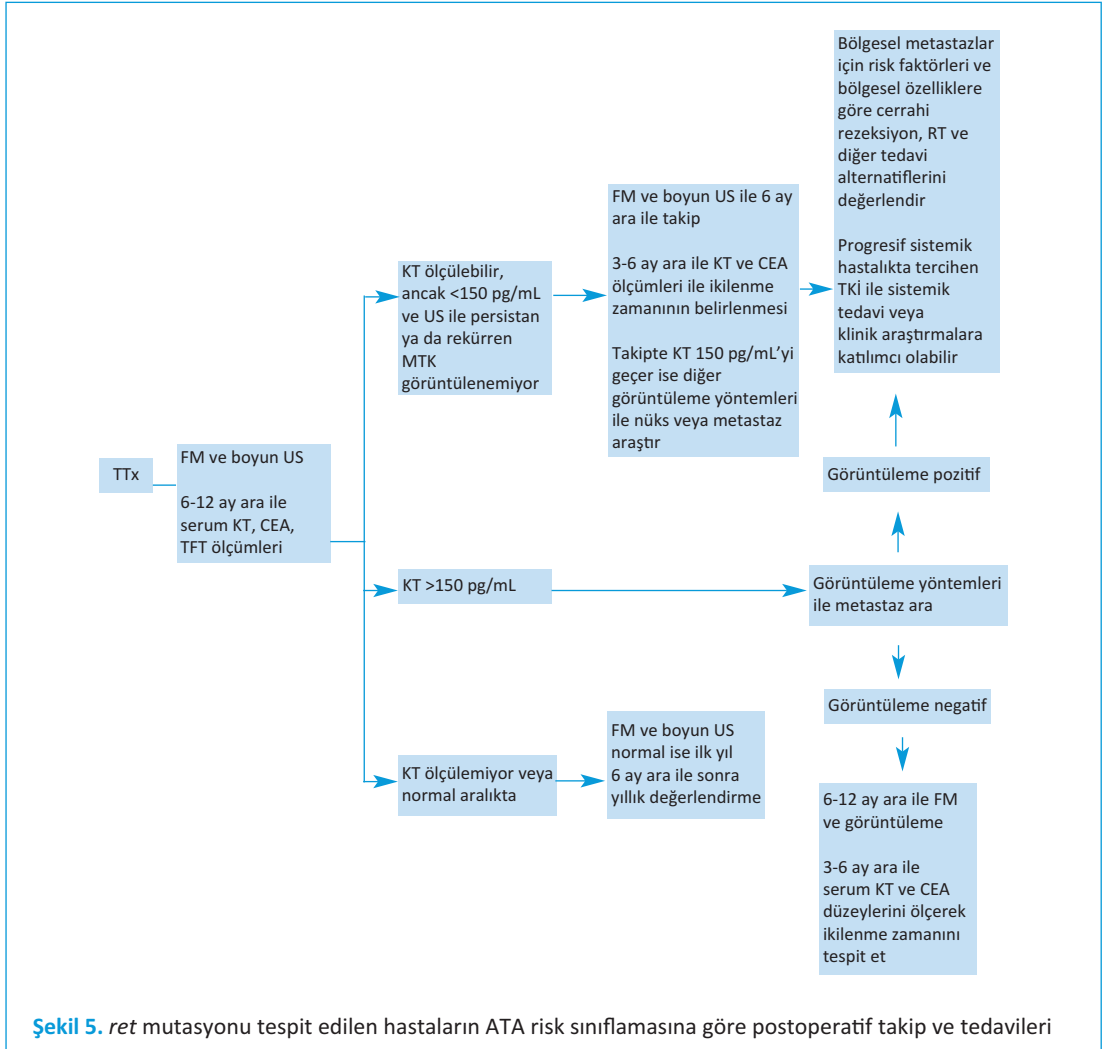
Şekil 5'te ret (+) tespit edilen hastaların postoperatif takipleri özetlenmiştir.

MEN 2 olgularında MTK açısından takip ve tedavi sporadik olgulardan farklı değildir. Klinik açıdan herediter vakalarda MTK kür olarak kabul edilse bile takip, FEO ve PHP açısından sürdürülmelidir. Unutulmamalıdır ki bir MEN 2 ailesinden gelen ve genotipi taşıyan bir birey, %50 ihtimalle hayatının herhangi bir döneminde FEO ve %5-10 ihtimalle de PHP geliştirecektir. Bu yüzden yıllık düzeltilmiş Ca veya iyonize Ca, fosfor, plazma serbest metanefrin ve normetanefrin veya 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin ölçümleri ve iki yılda bir adrenal BT takipleri gereklidir. Unilateral adrenalectomi de bu takibi sona erdirmez, çünkü bu ailelerde FEO'ların bilateral olarak görülme sıklığı %60'ın üzerindedir ve bunların eş zamanlı olarak oluşması da şart değildir.

Tablo 5. MTK'de 5-10 Yıllık Sağkalım

	5 yıllık sağkalım	10 yıllık sağkalım
TNM		
I-II	100	89
III	81	70
IV	63	42
KT ikilenme zamanı		
>2 yıl	100	100
0,5-2 yıl	92	37
<0,5 yıl	25	8
CEA ikilenme zamanı		
>2 yıl	100	96
0,5-2 yıl	75	23
<0,5 yıl	0	0

Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF; GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. JCEM 2005;90(11):6077-84'ten modifiye edilmiştir.



FMTK vakaları nesiller boyu sadece MTK çıkararak ailelerdir, ancak bunlarda görülen mutasyonlar genellikle MEN 2A aileleri ile ortak olduğu için bu ailelerin nesiller boyu takibi gerekir. MEN 2A, MEN 2B veya FMTK klinik kriterlerini karşılayan, ancak mutasyon saptanmamış ailelerde MTK için boyun US, bazal/uyarılmış KT ölçümleri ve FEO ve PHP için en az 50 yaşına kadar veya ailedeki ilk tanı alan bireyin yaşından 20 yıl sonrasına kadar taramalar devam etmelidir.

18.2.g. Metastatik MTK Tedavisi

Karaciğer metastazları ilerlemiş MTK olgularının %45'inde görülmektedir. Büyük, boyut artışı olan ve semptomatik metastazlarda tedavi endikasyonu bulunmaktadır. İzole büyük hepatik metastazlara cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Karaciğerin 1/3'ünden azını etkileyen 30 mm'den küçük yaygın metastatik lezyonlara ise kemoembolizasyon uygulanabilir.

Akciğer metastazları genelde çok odaklıdır ve mediastinal lenf nodu metastazları ile sıklıkla birliktelik gösterir. Havayolu basısı yapan ve kanayan metastatik lezyonlara cerrahi uygulanmalıdır. Periferik ve küçük metastazlara RFA uygulanabilir. Boyut artışı gösteren multiple metastatik lezyon varlığında sistemik tedaviler düşünülebilir.

Kemik metastazı bulunan hastalarda vertebroplasti, cerrahi rezeksiyon, termoablasyon, çimento enjeksiyonu ve eksternal RT uygulanabilecek tedavi alternatifleridir. Spinal kord basısı mevcut ise acil olarak KS tedavisi ve cerrahi dekompresyon uygulanmalıdır. Ağrılı kemik metastazları var ise denosumab veya bisfosfanat tedavileri önerilmektedir.

Metastatik MTK olgularında nörolojik semptomlar belirirse beyin görüntülemesi mutlaka yapılmalıdır. İzole beyin metastazlarına cerrahi rezeksiyon ya da eksternal RT uygulanması önerilmektedir. Çoklu beyin metastazlarına ise total beyin RT önerilmektedir.

MTK'de nadiren kutanöz metastazlar da görülebilmektedir. Bu lezyonlar genellikle önceki operasyon skarına yakın bölgelere lokalize olup, eritematöz ya da makülopapüler erupsiyonlar şeklinde görülmektedir. Cerrahi şansı olan lezyonlara cerrahi eksizyon, multiple lezyonlara ise RT ya da etanol enjeksiyonu önerilmektedir.

Sistemik Tedavi

Persistan veya rekürren MTK olgularında tekli ya da kombine sitotoksik kemoterapötik tedavi modaliteleri, düşük yanıt oranları ve yeni ümit vadeden tedavilerin geliştirilmiş olması nedeni ile ilk basamak tedavide önerilmemektedir.

TKİ'lerin aktivasyonu ile ilişkili yolaklar MTK gelişiminde etkilidir. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR1 ve VEGFR2) MTK'de hem tümör hücrelerinde hem de tümörü besleyen damarların endotelinde sıklıkla ekspres edilmektedir. TKİ'ler bu reseptörlerin kinaz fonksiyonunu hedefleyip inaktive ederek, MTK tedavisinde etkili olabilir. Bu tedavilerle tümör boyutunda anlamlı küçülmeler sağlanmakla birlikte, tam remisyon veya kür sağlanamamaktadır. Günümüzde MTK için tamamlanmış Faz 3 çalışmalarına göre, FDA tarafından onaylanmış iki TKİ; vandetanib ve kabozantinibtir.

Tümör yükü fazla, semptomatik ve progresif, metastatik MTK olgularında TKİ'ler (vandetanib ya da kabozantinib) ilk basamak sistemik tedavide tekli ajan olarak kullanılabilir. Bu ajanları uygular iken, klinisyenin elinde hastanın tedaviye verdiği cevabı tanımlamak için kullanılan genel kabul görmüş "RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)" kriterlerine göre ölçülebilir lezyonlar olması gerekir. Ölçülebilir hedef lezyonlar seçilirken en iyi izlenebilen ve tekrar ölçülebilir lezyon seçilir.

TEMĐ ÖNERİLERİ ÜLKEMİZDE MTK TANI VE TEDAVİSİNDE YAŞANAN PROBLEMLER

- Ülkemizde MTK tanısı ne yazık ki sıklıkla postoperatif olarak konulmaktadır. Bu durumda rutin yapılması gereken santral ve/veya lateral diseksiyonlar yapılmadığı için hastalarda yeterli KT düşüşleri sağlanamamaktadır. Hastalara genellikle ilerleyen dönemlerde diseksiyon yapılmakta ve özellikle mediastene ilgisi olan bu tümörde birçok hasta mediasten, akciğer ve diğer uzak metastazlarla kaybedilebilmektedir.
- MTK, her türlü tiroid tümörünü taklit edebilen sitopatolojik özelliklere sahip bir tümördür ve sitolojik tanısı da oldukça güç, sonografik olarak da tipik özellikleri genellikle yoktur. Bu yüzden özellikle atipik hücre saptanan, ancak adı konulamayan sitolojilerde sonografik olarak DTK'lere benzemeyen hızlı büyüyen nodüller de ve boyunda lenf nodu varlığında klinisyenin aklına KT ölçümü yapmak gelmelidir. Böylece, preoperatif olarak tanı konabilir ve daha agresif bir cerrahi ile hastaların önemli bir kısmında kür sağlanabilir.
- Hâlen ülkemizde familyal vakalara yaklaşımda ne yazık ki geç kalınmaktadır ve PTx sayımız nüfusu 80 milyona yaklaşan bir ülke için son derecede yetersizdir. Ret mutasyon tayin olanakları artmakla birlikte, taşıyıcı olan hastaların yarısı PTx'e razı olmamakta veya edilememektedir.
- Aksi kanıtlanmadıkça her MTK vakası familyal kabul edilmeli ve mutlaka mutasyon analizleri yapılmalıdır. Büyük dikkat, sorumluluk ve tecrübe isteyen bu analizlerin güvenilir referans bir laboratuvar tarafından, tek elden, ulusal bir kayıt sistemi dâhilinde, yapılması son derecede önemlidir.

TEMĐ ÖNERİLERİ MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

- MTK'de prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler; tanı sırasında ileri yaş, büyük primer tümör, çok yüksek KT düzeyleri, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığıdır.
- Ülkemiz koşullarında preoperatif sonografik değerlendirmede, boyun lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz saptanmayan olgularda TTx ve SLND önerilmektedir.
- Servikal lenf nodu metastazı olan hastalara, TTx ile beraber SLND ve ipsilateral boyun kompartmanlarına diseksiyon uygulanmalıdır. Bazal kalsitonin değeri >200 pg/mL ise ipsilateral lenf nodu diseksiyonuna ek olarak kontralateral boyun diseksiyonu da uygulanabilir.
- Uzak metastataz varlığında sesi, nefes yolunu ve yutkunma ve paratiroid işlevlerini koruyan daha az agresif boyun cerrahisi yapılarak, santral boyun morbiditesini önlemek için lokorejyonel hastalık kontrolü sağlanmalıdır.
- ATA'ya göre en yüksek risk kategorisinde bulunan (M918T) çocuklara hayatlarının ilk yılı içerisinde hatta ilk aylarda PTx uygulanmalıdır. Yüksek risk kategorisinde bulunan çocuklara 5 yaşında PTx uygulanmalıdır.
- Bazal veya uyarılmış serum KT değerlerinde yükseklikler tespit edilirse PTx 5 yaşından önce de yapılabilir. SLND, kalsitonin >40 pg/mL olan ya da görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş lenf nodu metastazı bulunan çocuklara uygulanabilir.
- ATA'ya göre orta risk kategorisinde çocuklar FM, boyun US ve serum KT düzeyi ölçümleri ile periyodik takibe alınarak PTx 5 yaşından sonraya ertelenebilir.
- Serum KT ve CEA düzeyleri postoperatif 3. ayda değerlendirilmelidir. KT ve CEA düzeyleri saptanamayacak düzeyde ya da normal aralıkta ise ilk bir yıl 6 ay ara ile sonrasında yıllık ölçümleri yeterli olacaktır.
- Postoperatif KT değeri yüksek, ancak <150 pg/mL ise boyun US ile değerlendirilmeli, herhangi bir bulguya rastlanmazsa 6 aylık periyotlarda FM, boyun US, KT ve CEA ile takip edilmelidir.
- Postoperatif KT değeri ≥ 150 pg/mL ise boyun US, akciğer ve mediasten BT, karaciğer kontrastlı MRG ya da 3 fazlı kontrastlı BT, kemik sintigrafisi ve pelvis-aksiyel iskeleti içeren MRG görüntülemeleri ile metastaz odağı araştırılması önerilmektedir.
- Postoperatif KT düşmemiş ise görüntüleme yöntemlerinden sonra sebep olan odak lokalize edilebilirse yeniden opere edilebilir. Eğer lokalizasyon çalışmaları negatif ancak bazal ve/veya uyarılmış KT düzeyleri yüksek ise hasta yakından takibe alınır ve bekle gör politikası uygulanır.
- Tümör yükü fazla, semptomatik ve progresif, metastatik MTK olgularında TKİ'ler (vandetanib ve kabozantinib) kullanılabilir.
- Nöroendokrin bir tümör olan MTK'de nükleer tedavi yöntemleri de yaygın metastatik hastalarda kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerle ilgili kontrollü çalışmalar yoktur.
- İzole büyük hepatik metastazlara cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Karaciğerin 1/3'ünden azını etkileyen 30 mm'den küçük yaygın metastatik lezyonlara ise kemoembolizasyon uygulanabilir.
- Akciğer metastazları genelde çok odaklıdır ve mediastinal lenf nodu metastazları ile sıklıkla birliktelik gösterir. Havayolu basısı yapan ve kanayan metastatik lezyonlara cerrahi uygulanmalıdır. Periferik ve küçük metastazlara radyofrekans ablasyon uygulanabilir.
- Kemik metastazı bulunan hastalarda vertebroplasti, cerrahi rezeksiyon, termoablasyon, çimento enjeksiyonu ve eksternal RT uygulanabilecek tedavi alternatifleridir. Ağrılı kemik metastazları var ise denosumab veya bisfosfanat tedavileri önerilmektedir.
- İzole beyin metastazlarına cerrahi rezeksiyon ya da eksternal RT uygulanması önerilmektedir. Çoklu beyin metastazlarına ise total beyin eksternal RT önerilmektedir.

REFERANSLAR

1. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, Cosci B, Romei C, Barollo S, Cirello V, Bottici V, Marconcini G, Rosa PM, Borrello MG, Basolo F, Ugo-
lini C, Materazzi G, Pinchera A, Elisei R. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid* 2013;23:50-7.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Thyroid cancer staging. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds) *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. Springer-Verlag, New York, pp 2010. p.59-64.
3. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567-610.
4. Wolfe HJ, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, Saadi AA, Juliar JF, Jackson CE, Tashjian AH Jr. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1973;289:437-41.
5. Bockhorn M, Frilling A, Rewerk S, Liedke M, Dirsch O, Schmid KW, Broelsch CE. Lack of elevated serum carcinoembryonic antigen and calcitonin in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004;14:468-70.
6. Dora JM, Canalli MH, Capp C, Puñales MK, Vieira JG, Maia AL. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Thyroid* 2008;18:895-9.
7. Erdogan MF, Gürsoy A, Ozgen G, Cakir M, Bayram F, Ersoy R, Algün E, Cetinarslan B, Cömlekçi A, Kadioglu P, Balci MK, Yetkin I, Kabalak T, Erdogan G. RET protooncogene mutations in apparently sporadic Turkish medullary thyroid carcinoma patients: Turkmen study. *J Endocrinol Invest* 2005;28:806-9.
8. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit J.W.A, The European Thyroid Association Task Force. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2012;1:5-14.
9. Aydogan BI, Yüksel B, Tuna MM, Navdar Başaran M, Akkurt Kocaeli A, Ertörer ME, Aydın K, Güldiken S, Şimşek Y, Cihan Karaca Z, Yılmaz M, Aktürk M, Anaforoğlu İ, Kebapçı N, Duran C, Taşlıpınar A, Kulaksızoğlu M, Gürsoy A, Dağdelen S, Erdoğan MF. Distribution of RET mutations and evaluation of treatment approaches in hereditary medullary thyroid carcinoma in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8:13-20.
10. Machens A, Lorenz K, Dralle H. Progression of medullary thyroid cancer in RET carriers of ATA class A and C mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E286-92.
11. Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF; GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077-84.
12. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, Skinner M, Krebs A, Vasselli J, Schlumberger M. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767-72.
13. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2664-71.
14. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ, Schlumberger MJ. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134-41.
15. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, Licitra L, Jarzab B, Medvedev V, Kreissl MC, Niederle B, Cohen EE, Wirth LJ, Ali H, Hessel C, Yaron Y, Ball D, Nelkin B, Sherman SI. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3639-46.
16. Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B, Frank-Raue K, Leite V, Williams GR. 2012 European Thyroid Association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;1:216-31.
17. Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, Krishnan L, Pojer R, Richardson AL, Delbridge L, Eng C, Robinson BG. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 1996;44:249-57.
18. Mian C, Pennelli G, Barollo S, Cavedon E, Nacamulli D, Vianello F, Negro I, Pozza G, Boschin IM, Pelizzo MR, Rugge M, Mantero F, Girelli ME, Opocher G. Combined RET and Ki-67 assessment in sporadic medullary thyroid carcinoma: a useful tool for patient risk stratification. *Eur J Endocrinol* 2011;164:971-6.
19. Cakir M, Grossman AB. Medullary thyroid cancer: molecular biology and novel molecular therapies. *Neuroendocrinology* 2009;90:323-48.

18.3. TİROİD LENFOMASI

Primer tiroid lenfoması (PTL), genellikle kronik tiroidit zemininde görülen nadir bir hastalıktır. PTL bu kadar nadir olmakla birlikte, lenfoma sebebiyle kaybedilen hastaların %10'unda tiroid tutulumu saptanabilir. PTL sıklığı artmaktadır.

Hastalıkta kadın/erkek oranı 3'tür. Ortalama yaş 62 civarındadır. Hastalığın Hashimoto tiroiditi ile ilgisi gayet iyi bilinmekle birlikte (67-89 kat sık), bu ilişkinin nedeni açıklanamamıştır. Genellikle kronik tiroidit tanısından 9-10 yıl sonra tanı konur.

Sıklıkla B hücreli lenfomalardır. Diğer ektranodal lenfomalar gibi mukoza ilişkili lenfatik hastalık (MALT) şeklinde diffüz olarak prezente olur. Histopatolojik olarak tiroiditlerden ayırımı zordur, kapsüle ve yumuşak dokuya invaze lenfoid doku izlenir.

'Akım sitometri' ve 'immünfenotiplendirme' ile kesin tanı konabilir.

Hastaların çoğu 4-5 ay içerisinde büyüyen ve bası semptomları yapan kitlelerden yakınır. Ses kısıklığı, disfaji, disfoni ve stridor sık görülen bulgulardır. Laringoskopide laringeal felçler sıklıkla izlenir. Guatr, diffüz olabileceği gibi sadece tek taraflı asimetric büyüyen vakalar da mevcuttur. Boyunda çok sayıda lenf nodları izlenebilir, palpe edilebilir ve retrosternal yayılım ile üst ön mediastende genişlemeler görülebilir. Vakaların %70-80'inde antikor pozitifliği vardır ve çoğunda eşlik eden kronik tiroidite rastlanabilir. Ancak, tanı anında hastaların çoğu ötiroiddir. En çok anaplastik kanser ile karıştırılır. Bunlar düşük evreli lenfomalar olduğu için ve zaman içinde evreleri artabileceği için erken tanı önemlidir. Nadiren monoklonal gamopati izlenebilir.

Kesin tanı açık biyopsi veya kalın iğne biyopsisi ile konur, immünfenotiplendirme, akım sitometrisi yardımcıdır. Hastaların çoğu soliter nodül gibi prezente olur iken, bir kısmı MNG ve diffüz guatr olarak prezente olabilirler. Sintigrafiye gerek yoktur, ancak yapılırsa soğuk alanlar olarak görülürler. US'de tiroidit zemininde belirgin ekopenik alanlar şeklinde izlenirler.

Tanı anında iyi bir evreleme yapılması önemlidir. Hastaların hemen hemen yarısında hastalık tiroide lokalizedir (Evre IE), diğer yarısında ise boyun lenf bezlerinde tutulum vardır (Evre IIE). Gastrointestinal tutulum ve diğer tutulumlar oldukça nadirdir. Kemik iliği genellikle tutulmaz.

Tedavide RT, kemoterapi ve cerrahi kullanılabilir. Cerrahi genellikle tanı amaçlı veya havayolu açmak, basıyı gidermek amaçlı kullanılabilir. Cerrah böyle durumlarda çıkarabildiği kadar dokuyu çıkarmalıdır. Üzerine RT veya kemoterapi kombine edilir. Evre IE ve 2E hastalıkta RT genellikle tercih edilen tedavi şeklidir. Kemoterapi nüks vakalarda kullanılabilir. RT ile Evre IE hastalık için 5 yıllık sağkalım %91 olarak verilmektedir. Kemoterapi rejimleri genellikle siklofosamid, adriamisin, vinkristin ve prednizolon içerir. RT ile kombine edildiğinde nüksleri azalttığı da görülmüştür. Ancak, lokal veya uzak nüks hâlinde kemoterapi ile sağkalım çok da değişmemektedir. Rituximabın da tedavide başarı ile kullanıldığı bir seri mevcuttur.

TEMD ÖNERİLERİ - TİROİD LENFOMASI

- Altmış yaşından sonra, bilinen OİTH olanlarda hızla büyüyen boyun kitlesi varlığında PTL düşünülmelidir.
- Kesin tanı tiroid açık biyopsi veya kalın iğne biyopsisi ile alınan parçalarda 'akım sitometri' ve 'immüno-fenotiplendirme' ile konabilir.
- Boyuna lokalize hastalık varlığında cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanır.
- İleri evrelerde, hematoloji/onkoloji bölümleri ile iş birliği yapılarak sistemik kemoterapi uygulanır.

REFERANSLAR

1. Sharma A, Jasim S, Reading CC, Ristow KM, Villasboas Bisneto JC, Habermann TM, Fatourehchi V, Stan M. Clinical presentation and diagnostic challenges of thyroid lymphoma: a cohort study. *Thyroid* 2016;26:1061-7.
2. Mizokami T, Hamada K, Maruta T, Higashi K, Yamashita H, Noguchi Y, Noguchi H, Tajiri J. Development of primary thyroid lymphoma during an ultrasonographic follow-up of hashimoto's thyroiditis: A report of 9 cases. *Intern Med* 2016;55:943-8.
3. Wei X, Li Y, Zhang S, Li X, Gao M. Evaluation of primary thyroid lymphoma by ultrasonography combined with contrast-enhanced ultrasonography: A pilot study. *Indian J Cancer* 2015;52:546-50.
4. Chai YJ, Hong JH, Koo do H, Yu HW, Lee JH, Kwon H, Kim SJ, Choi JY, Lee KE. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of 38 cases of primary thyroid lymphoma: a multicenter study. *Ann Surg Treat Res* 2015;89:295-9.
5. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Kunii Y, Mukasa K, Matsumoto M, Suzuki M, Sekiya K, Ohye H, Yoshihara A, Iwaku K, Kobayashi S, Kameyama K, Kobayashi K, Nishikawa Y, Kami M, Sugino K, Ito K. Rituximab-including combined modality treatment for primary thyroid lymphoma: an effective regimen for elderly patients. *Thyroid* 2014;24:994-9.
6. Walsh S, Lowery AJ, Evoy D, McDermott EW, Prichard RS. Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies. *Oncologist* 2013;18:994-1003.
7. Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3131-8.

ANAPLASTİK TİROİD KANSERİ (ATK)

ATK hastaları genellikle yaşlıdır (>60 yaş), hızlı büyüyen boyunda kitle ve çevre yapılara lokal invazyon klinik bulguları ile başvururlar. Seste kabalaşma, stridor ve ilerleyen disfaji görülür. Bölgesel lenf nodu tutulumu sıktır ve akciğer metastazları tanı anında hastaların yaklaşık yarısında mevcuttur.

ATK'nin iyi diferansiye tümörlerin dediferansiyasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir, dolayısıyla ATK, RAI tutulumu göstermez. Agresif bir tümördür ve prognozu kötüdür. AJCC, tüm anaplastik tümörleri boyuta bakmaksızın Evre IV hastalık olarak sınıflandırır. Hastaların çoğu tanıdan sonra aylar içerisinde lokal hastalıktan kaybedilirler.

TİİAB, tanıda yardımcı olamayabilir ve açık biyopsi gerekir. Hastaların çoğunda cerrahi tedavi havayolu tıkanıklığına bağlı ölümü önlemek, havayolu sağlamak amaçlı yapılır. Küçük hacimli hastalığı olan ve uzak metastaz saptanmayan nadir seçilmiş olgularda agresif cerrahi düşünülebilir.

ATK, RT'ye duyarlı değildir, ancak kemoterapi ve hiperfraksiyone RT kombine rejimleri, hastalık palyasyonu açısından bazı yararlar göstermektedir. Doxorubicin, en etkili kemoterapötik ajandır ve RT ile sinerjistik etki gösterir.

TEMĐ ÖNERİLERİ - ANAPLASTİK TİROİD KANSERİ

- Hızlı büyüyen kitle ve çevre yapılara lokal invazyonun klinik bulguları seste kabalaşma, stridor ve ilerleyen disfaji ile başvuran hastalarda ATK düşünülmelidir.
- Ayırıcı tanıda Riedel tiroiditi akla gelmelidir.
- RAI tutulumu göstermez, agresif bir tümördür ve prognozu kötüdür.
- TİİAB tanıda yardımcı olamayabilir, kalın iğne ve/veya açık biyopsi gerekir.
- Cerrahi genellikle palyatif amaçlı havayolu ve özefagus açıklığını korumak amaçlıdır.
- Küçük hacimli hastalığı olan ve uzak metastaz saptanmayan seçilmiş nadir olgularda agresif cerrahi düşünülebilir.
- RT'ye duyarlı değildir, ancak kemoterapi ve hiperfraksiyone RT kombine rejimleri, hastalık palyasyonu açısından kullanılabilir. Doxorubicin, en etkili kemoterapötik ajandır ve RT ile sinerjistik etki gösterir.

REFERANSLAR

1. Jiménez-Fonseca P, Gómez Saez JM, Santamaria Sandi J, Capdevila J, Navarro Gonzalez E, Zafon Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, Riesco-Eizaguirre G, Grande E, Galofré JC. Spanish consensus for the management of patients with anaplastic cell thyroid carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2017;19:12-20.
2. Ranganath R, Shah MA, Shah AR. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:387-91.
3. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, Kebebew E, Lee NY, Nikiforov YE, Rosenthal MS, Shah MH, Shaha AR, Tuttle RM; American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:1104-39.
4. Cornett WR, Sharma AK, Day TA, Richardson MS, Hoda RS, van Heerden JA, Fernandes JK. Anaplastic thyroid carcinoma: an overview. *Curr Oncol Rep* 2007;9:152-8.

TİROİD NODÜLLERİ İÇİN GİRİŞİMSEL TEDAVİ YÖNTEMLERİ

19.1. Tanım ve Genel Bilgiler

Sitolojik olarak benign olduğu doğrulanmış büyük ve semptomatik tiroid nodüllerinin cerrahi dışı tedavisi için geliştirilmiş minimal invazif yöntemlerdir. Bu şekilde genel anestezi gerekmeden, deri ve servikal dokulara ciddi zarar vermeden nodüllerin küçültülmesi, semptomların azaltılması ve kozmetik iyileşmenin sağlanması amaçlanmaktadır.

Benign nodüler tiroid hastalıklarının tedavisinde konvansiyonel yaklaşımlara alternatif olabilecek noninvazif veya minimal invazif bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yeni yaklaşımlar nodülün basıya bağlı semptomlarını ve/veya kozmetik sorunları gidermeyi, otonom nodüllü hastaların ötiroid hâle gelmesini sağlayabilir. Bu girişimlerin standart tedavi yöntemlerine göre en büyük avantajı hastada hipotiroidizme yol açmamasıdır. Bu girişimsel tedavi yöntemleri aşağıda verilmiştir.

Tablo 1. Benign Tiroid Nodüllerinde Girişimsel Tedavi Yöntemlerinin Başarısı ve Endikasyonları

Nodül tipi başarı tanımı	Kistik nodül boyut azalması	Soğuk solid nodül boyut azalması	Hiperaktif nodül TSH düzelmesi
Perkütan etanol enjeksiyonu	%72-93 Endikasyon tam	%53-89 Endikasyon?	%64-95 Endikasyon?
Perkütan lazer ablasyon (PLA)	%57-73 Endikasyon?	%36-84	%50 Endikasyon?
%50 Endikasyon?	%70-95 Endikasyon?	%50-87	%40-79 Endikasyon?
Mikrodalga	Çalışma yok	%50-65	Çalışma yok
HIFU	Kullanılamaz	%48-55	Çalışma yok
L-tiroksin	Endikasyon yok	%7	Endikasyon yok
Radyoaktif iyot	Endikasyon yok	Endikasyon?	%75-95

PEE: Perkütan etanol enjeksiyonu, PLA: Perkütan lazer termal ablasyon, HIFU: High Intensity Focused Ultrasonography, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason ablasyon.

*Literatürde sınırlı sayıda çalışmada %50 boyut azalması bildirilmiştir.

1. Perkütan etanol enjeksiyonu (PEE)
2. Perkütan termal lazer ablasyon (PLA)
3. Radyofrekans ablasyon (RFA)
4. Mikrodalga ablasyon
5. Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) ablasyon.

19.2. Perkütan Etanol Enjeksiyonu (PEE)

PEE; seçilmiş, özellikle kistik nodüllerde kullanılan ve US eşliğinde uygulanan minimal invazif bir yöntemdir. Etanol enjeksiyonu, küçük damarlarda tromboz ve reaktif fibrozis aracılığı ile sellüler dehidratasyon, protein denatürasyonu, koagülatif nekroz ve hemorajik infarkt oluşturarak geri dönüşümsüz doku hasarına neden olur. Bu yöntem semptomatik ve büyük, kistik veya sıvı içeriği fazla kompleks tiroid nodüllerinde güvenli ve etkin bir yöntemdir.

19.2.a. İşlem Tekniği

Benign olduğu doğrulanan kistik nodüllerde kist sıvısı US eşliğinde aspire edildikten sonra, aspire edilen sıvının %20-40'ı kadar miktarda %95-99 konsantrasyonda etanol kist poşuna enjekte edilir. Sterilizasyonu sağlamak amacıyla ampul formunda etanol kullanılmalıdır. Ya da etanol 5 cc'lik flakonlara alınarak ve ışınlanarak sterilizasyonu sağlanabilir. Bunlar mümkün değilse etanol enjektöre çekildikten sonra, enjektör ucuna tek kullanımlık steril bir mikrofiber filtre yerleştirilebilir. Enjeksiyon esnasında etanol US'de hiperekojen bir kolleksiyon olarak izlenmektedir. İğne geri çekilirken, iğne ucunda kalan etanolün cilt altı doku ile teması sonucunda olabilecek ağrıyı azaltmak için iğneyi çekmeden önce iğne içini ve iğne ucunu sıvayacak kadar %0,9 NaCl ile iğne içi yıkayıp bu işlemden sonra çekilmesi, kistten enjektör ayrılmadan pistolden çıkartılıp birkaç damlanın dışarı damlatılarak kist içi basıncın azaltılması önerilir. Bazal hacime göre 1-3 ay sonunda %50 oranında hacimsel küçülme kısmi, %90 üzerinde küçülme tam başarı olarak değerlendirilmektedir. İstenen oranda küçülme olmadığı takdirde işlem tekrarlanabilir. Özellikle çok büyük veya multilobule kistlerde birden fazla enjeksiyon gerekebilir. Fakat kistik nodüllerde üç seferden fazla işlem yapılması önerilmemektedir. Alkolü kist boşluğunda bırakanlar olduğu gibi, birkaç kez verip, biraz bekleyip geri alanlar da olabilir. Kistik nodüllerin tedavisinde mükemmel bir yöntemdir.

19.2.b. Kistik Nodüllerde Etanol Enjeksiyonu (PEE)

Pür tiroid kistleri oldukça az sayıdadır ve tiroid nodüllerinin %1 kadarını oluşturur. Kistik nodüllerin aspirasyonu nodül hacminin küçültmesine rağmen %80'e varan oranlarda nüks ile so-

nuçlanır ve cerrahi tedaviye gerek duyulabilir. PEE, pür kistik nodüllerde ve kistik komponenti dominant olan kompleks nodüllerin tedavisinde cerrahiye alternatif olarak efektif bir işlemdir. Çalışmalar, PEE uygulamasının nodül hacmini küçültmede kist aspirasyonuna belirgin şekilde üstün olduğunu göstermiştir. PEE ile tedavi edilen nodüllerde %72-93 oranında küçülme, %68-100 hastada kist hacminde %50'den fazla küçülme veya sıvı komponentinde tamamen kaybolma görülmüştür. Başarı oranları pür kistik nodüllerde mikst nodüllere oranla daha yüksektir. PEE uygulaması ile en iyi sonuçlar semptomatik veya dev kistik nodüllerde elde edilmiştir.

19.2.c. Otonom Fonksiyone Tiroid Nodüllerine Perkütan Ethanol Enjeksiyonu

PEE işleminin otonom tiroid nodüllerinde uygulandığı çalışmalarda, %64 ile %95 arasında başarı oranları bildirilmiştir. Bununla birlikte, TSH normalizasyonu beklendiği kadar yüksek değildir. 2011 yılında yayımlanan bir çalışmada, TMNG/toksik nodüler guatr olan hastalarda PEE ile hipotiroidi gelişimi diğer yaklaşımlara göre oldukça düşük olmakla birlikte; cerrahi yapılanların hiçbirinde, RAI alanların %14'ünde ve PEE uygulananların %45'inde hipertiroidin devam ettiği görülmüştür. Toksik soliter veya multinodüler guatrın tedavisinde PEE yöntemi çoklu uygulama gerektirmesi (2-10 arası), gelişebilecek komplikasyonlar, uzun dönemli sonuçlarda yetersiz bulunması ve yüksek nüks oranı nedeni ile fayda yarar oranının sorgulanmasına neden olmuştur. Otonom fonksiyone tiroid nodüllerine PEE değil, RAI uygulaması ilk seçenektir. RAI veya cerrahi tedaviyi reddeden otonom fonksiyonlu tiroid nodülü olan hastalara uygulanması düşünülebilir.

19.2.d. Soğuk Solid Nodüllere Perkütan Ethanol Enjeksiyonu

Benign, solid, soğuk tiroid nodüllerinde hacim küçültülmesinde PEE tedavisinin kısmen etkili olduğu ve nodül hacminde %53-89 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir. Buna karşın, gerektiğinde cerrahi başarıyı engelleyecek kadar perinodüler fibrozise neden olması ve tiroid sitolojisindeki beklenmedik yanılgılarla kanserin varlığının tam olarak ekarte edilememesi hâlen önemli bir sorundur. Kistik nodüllerdeki gibi etkileyici ve başarılı tedavi sonuçları olmadığı gibi potansiyel yan etkileri de kistik nodüllere oranla daha fazladır. Kistik nodüllerde bir veya iki işlem yeterli iken, solid nodüllerde işlem sayısının çoklu olması yan etki ve gelişebilecek komplikasyon riskini artırmaktadır. Soğuk solid nodüllerde tedavi amacıyla rutin PEE uygulaması önerilmemektedir.

19.2.e. Tiroid Kanserli Hastalarda Perkütan Ethanol Enjeksiyonu

Son yıllarda, PEE işleminin lenf nodu metastazı olan tiroid kanserli hastalarda kullanımı ile ilgili veriler ortaya çıkmıştır. PEE ile 109 servikal metastatik lenf bezinin %66'sı tamamen kay-

bolmuş, %18'i belirgin küçülmüş veya TİİAB ile malign hücre olmadığı ve Tg yıkamanın negatif olduğu gösterilmiştir. Bu yöntem günümüze kadar 300'e yakın metastatik lenf nodunda kullanılmıştır. Hastaların %80-100'ünde tam cevap (lenf nodu hacminde ve kan akımında belirgin azalma, levotiroksin tedavisi altında Tg değerlerinde azalma) alındığı bildirilmiştir. Ancak, sistemik disseksiyon yaklaşımına terstir ve kullanımı ciddi uzmanlık ister ve rutin kullanımı önerilmez.

19.2.f. PEE'nin Yan Etki ve Komplikasyonları

En sık görülen yan etki, %10-20 olguda enjeksiyon alanında görülen ağrıdır. Az sayıda olguda boyun bölgesinde birkaç saat süren aşırı hassasiyet, ateş ve kırgınlık ile seyir eden bir tablo gelişebilir. Vakaların çoğunda ağrı, iğne geri çekilirken etanolün cilt altına kaçması ile ortaya çıkar. Cilt altına lokal anestezi uygulaması ortaya çıkabilecek ağrı şikâyetini azaltabilir. Etanolün toksik etkisine bağlı olarak; tek taraflı rekürren laringeal sinirin geçici paralizi, kalıcı fasial dizestezi ve juguler ven trombozu bildirilmiştir. Bunların engellenmesi için kistin arka çeperinin geçilmemesi ve kist içinde ciddi distansiyon yaratacak kadar etanol enjekte edilmemesi gerekir.

19.3. Perkütan Termal Lazer Ablasyon (PLA)

PLA tedavisinde amaç, optik fiber aracılığı ile lazer ışığının yüksek enerjisini hedef dokuya transfer etmektir. Doku tarafından absorbe edilen ışık enerjisi ısı enerjisine dönüşerek termal hasar oluşturur. Isı 40-45°C iken koagülasyon nekrozu oluşmaksızın hücre ölümü, 60°C'den daha fazla arttığı zaman hızlı bir koagülasyon nekrozu ortaya çıkar. Uzun dönemde histopatolojik olarak ablate edilen alanın periferinde hyalinize bağ doku, merkezinde ise nekroz ve karbon partikülleri ile birlikte kalsifikasyonlar, kolloid ve yabancı cisim reaksiyonu saptanmıştır.

19.3.a. İşlem Tekniği

PLA işlemi farklı kliniklerde farklı şekillerde uygulanmaktadır. Bazı merkezlerde çoklu fiber işlemi tercih edilirken bazı merkezlerde tekli fiber kullanılmaktadır. Ayrıca kullanılan lazer kaynağı farklı olabilir. İşlem, hafif sedasyon ve lokal anestezi altında gerçekleştirilir. US eşliğinde nodülün en uzun aksı boyunca iğne ile girilir ve takiben fiber, iğnenin lümeninden geçirilerek önce iğne ucu ile aynı seviyeye getirilir, ardından fiber doku içinde 5 mm ilerletilerek doku ile direkt teması sağlanır. Fiber ucunun hem nodülün tam ortasında hem de vital yapılardan en az 2 cm uzakta olduğu US ile doğrulanmalıdır. Lazer enerji transferi başladığında fiber ucunda hiperekojen görünüm ortaya çıkmaya başlar.

Günümüzde PLA işleminin uygulandığı durumlar şunlardır: 1) Bası ve/veya kozmetik şikâyeti olan ancak kardiyak, pulmoner veya başka bir dâhili problem nedeni ile opere edilemeyen veya operasyonu reddeden vakalar, 2) Daha önce tiroid cerrahisi geçirmiş ve bası ve/veya kozmetik şikâyeti olan vakalarda cerrahi girişimden kaçınılıyorsa, 3) Tiroid malignitelerinde cerrahi, RAI, kemoterapi veya eksternal radyoterapi gibi tüm tedavi seçeneklerine rağmen maligniteye bağlı bası semptomu olan vakalarda palyatif amaçlı.

PLA, TiiAB ile benign olduğu doğrulandıktan sonra soğuk, kistik veya otonom nodüllerde uygulanabilir.

19.3.b. Soğuk Solid Nodüllere PLA uygulaması

PLA işlemi benign, hipoaktif, solid nodüllerde ortalama olarak %36-84 oranında küçülme, lokal semptomlarda ve kozmetik bulgularda belirgin azalma sağlar. LT4 supresyon tedavisine göre bu açılardan üstün olduğu gösterilmiştir.

Birden fazla PLA uygulaması tek işlemle kıyaslandığında, nodül hacmini küçültme üzerine daha etkili olsa da bası semptomları ve kozmetik şikâyetlerin gerilemesi açısından fark bulunmamıştır. Bu nedenle, bir nodüle bir işlem yapıldığında küçülme yeterli değilse işlem tekrardan sakınılması önerilir.

19.3.c. Otonom Hiperfonksiyone Nodüllere PLA Uygulaması

Toksik nodüllerde yapılan sınırlı sayıda çalışmada, PLA işlemi ile %62-74 oranında küçülme sağlandığı ve vakaların bir kısmının ötiroid hâle geldiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, RAI tedavisi TSH seviyesinin normal sınırlara dönmesi açısından PLA uygulamasına üstündür.

19.3.d. İçinde Polipoid Yapı Bulunan Kistik Nodüle PLA Uygulaması

Solid kısım içeren kistik nodüllerde PLA solid nodüllere oranla daha az oranda uygulanmış olmakla birlikte, çalışmalarda %57-73 oranında nodül hacminde azalma sağlanmıştır. PEE uygulaması tiroid kistik nodüllerinde lazer ablasyonuna benzer veya lazer ablasyonundan bir miktar daha üstün başarı gösterdiğinden, daha ucuz ve kolay olduğundan kistik nodüller için minimal invazif yöntem olarak PEE öne çıkmaktadır.

19.3.e. Tiroid Kanseri PLA İşlemi

Tiroid kanserinde PLA, anaplastik karsinomlu birkaç vakada bası semptomlarını azaltmak için palyatif amaçlı uygulanmış ve nodül hacminde ve lokal bulgularda belirgin azalma sağlanmıştır. Benzer şekilde, mikropapiller tiroid kanseri olan birkaç hastada uygulanmış ve tümör

hasarı sağlandığı, neoplastik hücrelerin izlenmediği bildirilmiştir. TTx ve boyun diseksiyonu yapılmış ve RAI tedavisi almış 24 hastanın 46 metastatik lenf noduna PLA uygulanan bir çalışmada ise lenf nodlarının %86,9'unda lokal kontrol sağlanmış, %79 hastada görüntülemeye rezidü hastalık olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, PLA yönteminin tiroid kanserli hastalarda kanıtlanmış tedaviler yerine veya onlara ek olarak uygulanabilmesi için daha geniş vaka serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

19.3.f. PLA'nın Yan Etki ve Komplikasyonlar

PLA'nın yan etkileri arasında; enerji transferi kesildikten hemen sonra geçen geçici servikal yanma hissi ve ağrı, hassasiyet, geçici tirotoksikoz, geçici ses kısıklığı, lokal inflamasyon, odinofaji, disfoni ve ateş sayılabilir. Daha nadir olarak ciltte yanık, birkaç haftada rezorbe olan subkapsüler hematoma bildirilmiştir. Bazı yazarlar, ağrının ve hassasiyetin azaltılması ayrıca ateşin engellenmesi için işlemden hemen sonra 20 mg IV metilprednizolon ve takiben oral steroid önermektedir.

19.4. Radyofrekans Ablasyon (RFA)

RFA, yüksek frekans radyo dalga enerjisi ile dokuda koagülatif nekroz amaçlayan bir tekniktir. RF enerji uygulandığında, dokuda 60-100°C sıcaklık ortaya çıkarak hücre ölümü gerçekleşir. Bu konudaki çalışmalar son 10 yıl içerisinde yapılmıştır ve RF ablasyon yapılmadan önce en az 2 kere sitolojik olarak nodülün benign olduğunun doğrulanması önerilmektedir.

19.4.a. İşlem Tekniği

Hastanın boynu hafif ekstansiyonda olacak şekilde supin pozisyonda yatırıldıktan sonra, 2 adet topraklama pedi hastanın kalçalarına yerleştirilir. Lokal anestezi ile cilde küçük bir insizyon yapılır. 14-18 G iğne lezyonun en uzun aksı boyunca yerleştirilir. Son yıllarda, nodülün en derin bölgesinden başlayarak yavaşça elektrodun nodülün yüzeyine doğru geri çekildiği ve ablasyonun parça parça gerçekleştirildiği trans-istmik yaklaşımla gerçekleştirilen hareketli atış yöntemi ön plana çıkmıştır. Bu yöntemin daha güvenilir olduğu ve iğne kontrolünün daha iyi yapıldığı düşünülmektedir. Elektrodun aktif ucu 1 cm ilerletilir. Etraftaki kritik dokulara zarar vermemek için elektrot uçları tiroid kapsülünden en az 10 mm, nodül kenarından en az 5-6 mm ve ısıya hassas servikal yapılardan 15 mm uzakta tutulmalıdır. Ablasyon sırasında 30-50 Watt enerji verilir ve iğne ucunda hiperekoik görüntü çıkana dek akımda 10 Watt gücünde artışlar yapılır. Elektrot uçları maksimum 95-105°C'ye ulaşır ve 5-8 dk bekletilir. Ablate olan bölgede geçici bir hiperekojenik alan belirir. Hasta, işlemden sonra 1-2 saat uygulama bölgesine hafif bası yapılarak bekletilir. Takipte nodülün ekojenitesinde azalma ve intranodüler kanlanmada kaybolma beklenir. Yeterli cevap alınmaz ise işlem tekrarlanabilir.

19.4.b. Soğuk Solid Nodüllere RFA Uygulaması

RFA solid soğuk nodüllerde %50-87 oranında hacim azalması, lokal semptomlarda ve kozmetik problemlerde belirgin iyileşme sağlar. Benign solid tiroid nodüllerinde lazer ve RFA'nın başarısının karşılaştırıldığı bir meta-analizde, her iki yöntemle de kontrol grubuna göre anlamlı hacim azalması sağlanır iken, 6 ay sonunda PLA ile %49,9; RF ablasyon ile %76,1 oranında küçülme saptanmıştır. Yazarlar her iki yöntemin de etkin olduğunu belirtmekle birlikte, RFA daha üstün olduğu kanısına varmıştır.

19.4.c. Otonom Hiperfonksiyone Nodüllere RFA Uygulaması

RFA otonom fonksiyone tiroid nodüllerine de uygulanmış ve etkin olduğu gösterilmiştir. Toksik nodüllerde %70 üzerinde hacim azalması sağlanmakla birlikte, ötiroidi sağlama başarısı %50'nin altındadır ve bu açıdan RAI ve cerrahiye alternatif değildir.

19.4.d. Kistik Nodüle RFA Uygulaması

%50-90 oranında sıvı komponenti olan nodüllerde yapılan çalışmalarda, %70-95 arasında hacim azalması elde edilmiştir. Bununla birlikte, kistik nodüllerde PEE gerek seans sayısı gerekse de hacim küçülmesi açısından RFA'ya üstün bulunmuştur. Ayrıca, RFA'ya göre PEE daha basit ve ucuz bir işlemdir.

19.4.e. Tiroid Kanserinde RFA Uygulaması

RF ablasyon, rekürren tiroid kanserli ve cerrahi açıdan yüksek riskli veya cerrahi kabul etmeyen hastalarda bölgesel kontrolü sağlamak veya kanser ilişkili semptomları azaltmak için kullanılmıştır.³⁵ Rekürren tiroid kanserinde %56-93 oranında hacim azalması, %42-58 tümörde tamamen kaybolma ve hastaların %64'ünde semptomlarda azalma bildirilmiştir. Ancak uzun dönem sonuçları yeterli değildir.

19.4.f. RFA'nın Yan Etki ve Komplikasyonları

İşlem sırasında ağrı en sık komplikasyondur. Komplikasyonların erken dönemde saptanabilmesi için işlem sırasında ağrı kesici verilmemesi önerilmektedir. RF işlemi sırasında, ani olarak yutkunmakla tiroid dokusu ve/veya kapsülü yırtılıp ciddi servikal hematoma neden olabilir. İğnenin giriş yerinde yanık, ödem, rekürren sinir hasarına bağlı vokal kord paralizisi, geçici tirotoksikoz, hipotiroidi gibi komplikasyonlar da gelişebilir.

19.5. Mikrodalga Ablasyon

Mikrodalga ablasyon yakın zamanda geliştirilmiş bir yöntemdir ve elektromanyetik metodlarla 900 mHz veya daha yüksek frekanslar kullanılarak tümör hasarı oluşturulması esasına

dayanır. Mikrodalga anteni 2 mm'lik bir insizyon ile nodülün ortasına yerleştirilerek mikrodalga ışını verilir. Mikrodalga dokuda lokal kinetik enerjinin ve lezyonun ısısının hızlı bir şekilde artmasına neden olur. İşlem 5 ile 16 dakika sürer. Bu yöntem güvenilir, kısa süreli ve ucuz olmakla birlikte hâlen çözülmesi gereken teknik problemler mevcuttur. Benign solid veya kompleks tiroid nodüllerinde %50-65 oranında hacim azalması bildirilmiştir. Ağrı, vokal kord paralizi, subkapsüler kanama ve ateş yan etkiler arasındadır. Sedasyon için anestezi uzmanının gerekmesi ve hastane yatışı yapılması işlemin maliyetini artırır. Ayrıca, diğer yöntemlerden üstün olmaması, henüz yeterli tecrübe edinilmemiş olması ve ciltte mini-insizyon gerektirmesi nedeni ile rutin uygulamaya girmemiştir.

19.6. Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason Ablasyon (HIFU)

“High Intensity Focused Ultrasonography (HIFU)” ablasyon, cilde herhangi bir penetrasyon olmadan termal hasara neden olur. Çalışma prensibi, transducer (ses kaynağı) adı verilen piezo elektrik kristalleri ile üretilen ses enerjisinin istenen bölge üzerinde odaklanarak ısı enerjisi transfer edilmesidir. 2,5-3,5 mHz frekansındaki US dalgaları, tiroid nodüllerine fokuslanarak nodül içindeki sıcaklığın 80-85°C'ye çıkmasını sağlar, bu sayede tiroid nodülünde koagülasyon nekrozuna neden olur. Nekroz vücut tarafından absorbe edilerek nodülde boyut azalması gerçekleşir. Rekürren sinir ve cilt hasarı gibi komplikasyonlardan kaçınmak için fokuslanan odak, cilt, karotis arter ve tiroid posterior sınırından 10-15 mm uzağa hedeflenmelidir. Lezyonların US ile simultane görüntülenmesi sayesinde, 10 mm boyunda ve 2 mm eninde bir alanı etkilediği ve çevre tiroid dokuya etki etmediği iddia edilmektedir. Odaklanma ancak ciltten 3,5 cm derindeki lezyonlara ulaşabilmektedir, daha derin lezyonlara ulaşılması imkânsızdır. İşlem hafif sedasyon altında yapılmakta ve yeterli hacim ablasyonu yapılması için birkaç saat gerekmektedir. Tiroid nodüllerine HIFU uygulamasının kısa ve uzun dönem sonuçları hakkında yeterli literatür verisi mevcut değildir. İlk defa 2010 yılında, toksik nodülü olan bir hastaya uygulanmış ve TSH ve sintigrafinin normale geldiği gösterilmiştir. Daha sonra az sayıda hasta yapılan birkaç çalışmada, nodül hacminde %49-55 oranında küçülme saptanmıştır. Kistik nodüllere ve mikrokalsifikasyon ve kalsifik plakları olan nodüllere uygulanması tercih edilmez. Kalsifikasyon, US dalgasının dağılmasına ve odaklanamamasına neden olur. Yan etki olarak analjezik gerektirmeyen orta derecede ağrı, kısa süreli cilt altı ödem ve ciltte kızarıklık görülebilir. Yöntem genel anestezi gerektirir ve her nodül için uzun süre almaktadır.

TEMĐ ÖNERİLERİ NODÜLLER İÇİN GİRİŞİMSEL TEDAVİLER

- PEE, TİİAB ile malignitenin ekarte edildiği rekürren tiroid kistleri için ilk seçenek tedavi yöntemidir, bu basit kistlerde cerrahiden kaçınmak gerekir.
- Sıvı komponenti fazla kompleks benign olduğu en az 2 TİİAB ile kanıtlanmış, tiroid nodüllerinde de hacim küçültmek için kullanılabilir.
- PEE, otonom fonksiyonlu hiperaktif veya soğuk solid nodüllerde tekrarlayan işlemlere ihtiyaç duyulması, geçici servikal ağrı gibi istenmeyen yan etkilerin sıklığı, komplikasyon riski ve etkili alternatif tedavi yöntemleri olması dolayısıyla önerilmemektedir.
- PLA ve RFA, progresif olarak büyüyen veya semptomatik olan veya kozmetik sorunlara yol açan solid veya kompleks tiroid nodüllerinde, sitolojik olarak benign olduğu gösterildikten sonra uygulanabilir.
- PLA ve RFA ablasyon ile otonom hiperfonksiyone nodüllerde hacim küçülmesi sağlansa da tiroid fonksiyonlardaki iyileşme yeterli olmadığı için, ancak RAI ve cerrahi yöntemler uygulanamıyor ise düşünülebilir.
- Tiroid kanserli hastalarda PEE, PLA ve RFA ile lenf nodu metastazlarının küçültülmesi veya yok edilmesi ile ilgili olumlu sonuçlar alınmış olsa da uzun dönem etkinlik ve güvenilirlikleri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Şu an için kullanılmaları önerilmez.

PEE: Perkütan etanol enjeksiyonu, PLA: Perkütan lazer termal ablasyon, HIFU: High Intensity Focused Ultrasonography, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason ablasyon.

REFERANSLAR

1. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:707-735.
2. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical e-Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract* 2016;22:622-639.
3. Çakır B. Nodüler tiroid hastalıklarında ultrason eşliğinde tedavi uygulamaları: perkutan etanol enjeksiyonu, perkutan lazer termal ablasyon, radyofrekans ablasyon, yüksek yoğunlukta odaklanmış ultrasonik ses dalgası tedavisi; tedavi endikasyonları, farklı teknik uygulamalar, yan etki ve komplikasyonlar, kısa ve uzun dönem tedavi sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2008;1:33-53.
4. Lee SJ, Ahn IM. Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases: long-term follow-up experience. *Endocr J* 2005;52:455-462.
5. Anil G, Hegde A, Chong FHV. Thyroid nodules: risk stratification for malignancy with ultrasound and guided biopsy. *Cancer Imaging* 2011;11:209-223.
6. Raggiunti B, Fiore G, Mongia A, Balducci G, Ballone E, Capone F. A 7-year follow-up of patients with thyroid cysts and pseudocysts treated with percutaneous ethanol injection: volume change and cost analysis. *J Ultras* 2009;12:107-111.
7. Ferreira MC, Piaia C, Cadore AC. Percutaneous ethanol injection versus conservative treatment for benign cystic and mixed thyroid nodules. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:211-216.
8. Reverter JL, Alonso N, Avila M, Lucas A, Mauricio D, Puig-Domingo M. Evaluation of efficacy, safety, pain perception and health-related quality of life of percutaneous ethanol injection as first-line treatment in symptomatic thyroid cysts. *BMC Endocr Disord* 2015;15:73.

9. Papini E, Panunzi C, Pacella CM, Bizzarri G, Fabbrini R, Petrucci L, Picicchio G, Nardi F. Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:411-416.
10. Perez CL, Figuera TM, Miasaki F, Mesa Junior CO, Paz Filho GJ, Graf H, Carvalho GA. Evaluation of percutaneous ethanol injections in benign thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:912-917.
11. Yano Y, Sugino K, Akaishi J, Uruno T, Okuwa K, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Ito K, Ito K. Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution:radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy. *Ann Nucl Med* 2011;25:749-754.
12. Felício JS, Conceição AM, Santos FM, Sato MM, Bastos Fde A, Braga de Souza AC, Koury CC, Neto JF, Cunha de Melo FT, Carvalho CT, Arbage TP, Junior AB, de Rider Brito HA, Júnior MO, Resende Fde S, Peixoto AS, Felício KM. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection protocol to treat solid and mixed thyroid nodules. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:52.
13. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, Håskjold OI, Grøholt KK, Berner A, Bjørø T, Jørgensen LH. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection treatment in patients with a limited number of metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2750-2755.
14. Vannucchi G, Covelli D, Perrino M, De Leo S, Fugazzola L. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection in papillary thyroid cancer metastatic lymph-nodes. *Endocrine* 2014;47:648-651.
15. Papini E, Pacella CM, Misischi I, Guglielmi R, Bizzarri G, Døssing H, Hegedus L. The advent of ultrasound-guided ablation techniques in nodular thyroid disease: towards a patient-tailored approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:601-618.
16. Cakir B, Ugras NS, Gul K, Ersoy R, Korukluoglu B. Initial report of the results of percutaneous laser ablation of benign cold thyroid nodules: evaluation of histopathological changes after 2 years. *Endocr Pathol* 2009;20:170-176.
17. Cakir B, Topaloglu O, Gul K, Agac T, Aydin C, Dirikoc A, Gumus M, Yazicioglu K, Ersoy RU, Ugras S. Effects of percutaneous laser ablation treatment in benign solitary thyroid nodules on nodule volume, thyroglobulin and antithyroglobulin levels, and cytopathology of nodule in 1 yr follow-up. *J Endocrinol Invest* 2006;29:876-884.
18. Valcavi R, Riganti F, Bertani A, Formisano D, Pacella CM. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. *Thyroid* 2010;20:1253-1261.
19. Amabile G, Rotondi M, Piralì B, Dionisio R, Agozzino L, Lanza M, Buonanno L, Di Filippo B, Fonte R, Chiovato L. Interstitial laser photocoagulation for benign thyroid nodules: time to treat large nodules. *Lasers Surg Med* 2011;43:797-803.
20. Døssing H, Bennedbæk FN, Hegedüs L. Long-term outcome following interstitial laser photocoagulation of benign cold thyroid nodules. *Eur J Endocrin* 2011;165:123-128.
21. Baek JH, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Na DG. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol* 2011;12:525-540.
22. Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, Bianchini A, Guglielmi R, Crescenzi A, Pacella S, Toscano V, Papini E. Thyroid tissue: US guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology* 2004;232:272-280.
23. Spiezia S, Vitale G, Di Somma C, Assanti AP, Ciccarelli A, Lombardi G, Colao A. Ultrasoundguided laser thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter. *Thyroid* 2003;13:941-947.
24. Døssing H, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Grupe P, Hegedus L. Randomized prospective study comparing a single radioiodine dose and a single laser therapy session in autonomously functioning thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 2007;157:95-100.

25. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Beneficial effect of combined aspiration and interstitial laser therapy in patients with benign cystic thyroid nodules: a pilot study. *Br J Radiol* 2006;79:943-947.
26. Døssing H, Bennedbæk FN, Hegedüs L. Interstitial laser photocoagulation (ILP) of benign cystic thyroid nodules-a prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1213-E1217.
27. Cakir B, Topaloglu O, Gul K, Agac T, Aydin C, Dirikoc A, Ersoy RU, Gumus M, Yazicioglu K, Yalcin B, Demirkazik A, Icli F, Ceyhan K. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation treatment in inoperable aggressive course anaplastic thyroid carcinoma: the introduction of a novel alternative palliative therapy--second experience in the literature. *J Endocrinol Invest* 2007;30:624-625.
28. Valcavi R, Piana S, Bortolan GS, Lai R, Barbieri V, Negro R. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of papillary thyroid microcarcinoma: a feasibility study on three cases with pathological and immunohistochemical evaluation. *Thyroid* 2013;23:1578-1582.
29. Mauri G, Cova L, Ierace T, Baroli A, Di Mauro E, Pacella CM, Goldberg SN, Solbiati L. Treatment of Metastatic Lymph Nodes in the Neck from Papillary Thyroid Carcinoma with Percutaneous Laser Ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:1023-1030.
30. Cakir B, Gul K, Ersoy R, Topaloglu O, Korukluoglu B. Subcapsular hematoma complication during percutaneous laser ablation to a hypoactive benign solitary thyroid nodule. *Thyroid* 2008;18:917-918.
31. Bernardi S, Stacul F, Zecchin M, Dobrinja C, Zanconati F, Fabris B. Radiofrequency ablation for benign thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2016;39:1003-13.
32. Ha EJ, Baek JH, Kim KW, Pyo J, Lee JH, Baek SH, Døssing H, Hegedüs L. Comparative efficacy of radiofrequency and laser ablation for the treatment of benign thyroid nodules: systematic review including traditional pooling and bayesian network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1903-1911.
33. Sung JY, Baek JH, Jung SL, Kim J, Kim KS, Lee D, Kim WB, Na DG. Radiofrequency ablation for autonomously functioning thyroid nodules: a multicenter study. *Thyroid* 2015;25:112-117.
34. Sung JY, Baek JH, Kim KS, Lee D, Yoo H, Kim JK, Park SH. Single-session treatment of benign cystic thyroid nodules with ethanol versus radiofrequency ablation: a prospective randomized study. *Radiology* 2013;269:293-300.
35. Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim JH, Sung JY, Shin JH, Kim EK, Lee JH, Kim DW, Park JS, Kim KS, Baek SM, Lee Y, Chong S, Sim JS, Huh JY, Bae JI, Kim KT, Han SY, Bae MY, Kim YS, Baek JH; Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR); Korean Society of Radiology. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2012;13:117-125.
36. Pacella CM, Papini E. Image-guided percutaneous ablation therapies for local recurrences of thyroid tumors. *J Endocrinol Invest* 2013;36:61-70.
37. Shahrzad MK. Laser Thermal Ablation of Thyroid Benign Nodules. *J Lasers Med Sci* 2015;6:151-156.
38. Feng B, Liang P, Cheng Z, Yu X, Yu J, Han Z, Liu F. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: experimental and clinical studies. *Eur J Endocrinol* 2012;166:1031-1037.
39. Yue W, Wang S, Wang B, Xu Q, Yu S, Yonglin Z, Wang X. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 222 patients. *Eur J Radiol* 2013;82:e11-16.
40. Can S. Benign tiroid nodüllerinde küçültücü girişimler. 38. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları Kongresi, sayfa 73-80, 11-15 Mayıs 2016, Antalya, Türkiye
41. Esnault O, Rouxel A, Le Nestour E, Gheron G, Leenhardt L. Minimally invasive ablation of a toxic thyroid nodule by high-intensity focused ultrasound. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1967-1968.
42. Korkusuz H, Sennert M, Fehre N, Happel C, Grünwald F. Localized thyroid tissue ablation by high intensity focused ultrasound: volume reduction, effects on thyroid function and immune response. *Rofo* 2015;187:1011-1015.
43. Kovatcheva RD, Vlahov JD, Stoinov JI, Zaletel K. Benign solid thyroid nodules: US-guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation-Initial Clinical Outcomes. *Radiology* 2015;276:597-605.

İMMÜNMODÜLATÖR TEDAVİYİ TAKİBEN GELİŞEN TİROİD DİSFONKSİYONLARINA YAKLAŞIM

20.1. Tanım

Tiroid disfonksiyonu (TD), birçok tedavinin yan etkisi olarak görülebilmektedir. İmmün-modülatör tedavilerin (İMT) otoimmün komplikasyonu olan tiroid fonksiyon bozuklukları en sık multiple skleroz (MS) hastalarında kullanılan alemtuzumab tedavisinde (MS/alemtuzumab) olmak üzere, HIV tedavisinde kullanılan yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi (HIV/HAART) ve allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT)/hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrasında görülür. Alemtuzumab, MS dışında vaskülit ve Behçet hastalığı tedavisinde kullanılıyorsa da bu hastalıklardaki tiroid otoimmünite verileri yetersiz olduğu için, bu bölümde özellikle MS/alemtuzumab verilerine yer verilecektir.

20.2 Genel Bilgiler

İMT'nin sebep olduğu tiroid otoimmünitesinde humoral immünite ön plandadır. Hem TRAb hem de anti-TPO'ya karşı otoantikör gelişimi söz konusudur. En sık Graves hastalığı şeklinde ortaya çıkar. Hipotiroidi vakalarının %30-50'sinde ise blokan tip TRAb görülür.

Yapılan çalışmalarda, MS/alemtuzumab hastalarında ikincil tiroid otoimmünite insidansı %34-41'dir. Alemtuzumaba bağlı TD'de TRAb major rol oynar. En sık Graves hastalığı (%63), daha az olarak da hipotiroidi (%20) ve subakut/geçici tiroidit (%13) görülür. Alemtuzumaba bağlı TD spontan hastalıktan 2 önemli unsur ile ayrılır: 1. Vakalarının en az %20'sinde stimüle veya blokan tip TRAb'ye bağlı hiper ve hipotiroidizmin görüldüğü dalgalı bir seyir vardır, 2. Hipotiroidi vakalarının %70'inde TRAb pozitifdir ve blokan tip TRAb vakaların yarısından sorumludur.

HIV/HAART ile tiroid otoimmünitesi daha nadirdir. Bu grupta da Graves hastalığı en sık olup (%88), Hashimoto tiroiditi (%6) ve tiroid otoantikörü negatif hipotiroidi (%6) de görülebilir. Graves, genel popülasyona göre 1,5-2 kat artmıştır.

KİT/HKHN sonrası vakaların %8,9-30'unda subklinik veya klinik hipotiroidi görülür. Genellikle hazırlık dönemindeki radyasyona bağlıdır. Graves nadirdir ve genelde adaptif immüniteye bağlıdır.

İMT sonrası gelişen TD'leri atipik dalgalı bir seyir izleyebilir. Klinik semptomların ortaya çıkması biyokimyasal bozukluktan 3 ay sonrasını bulabilir. Tekrar edilen ölçümlerde TD saptanması hâlinde, asemptomatik olgular da dâhil 2-4 hafta içinde bir endokrinoloğa yönlendirilmelidir.

20.3. İMT Öncesi Değerlendirme

İMT öncesi tüm hastalarda öncelikle TSH bakılmalı, TSH anormal ise sT4 ve sT3 ölçülmelidir. Geçirilmiş veya yeni ortaya çıkmış TD, İMT başlanması veya tekrarı için kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Ancak, tirotoksik kalması riskli olan bireylerde (tiroide bağlı aktif göz hastalığı ve kardiyak hastalık gibi) İMT kontrendikedir.

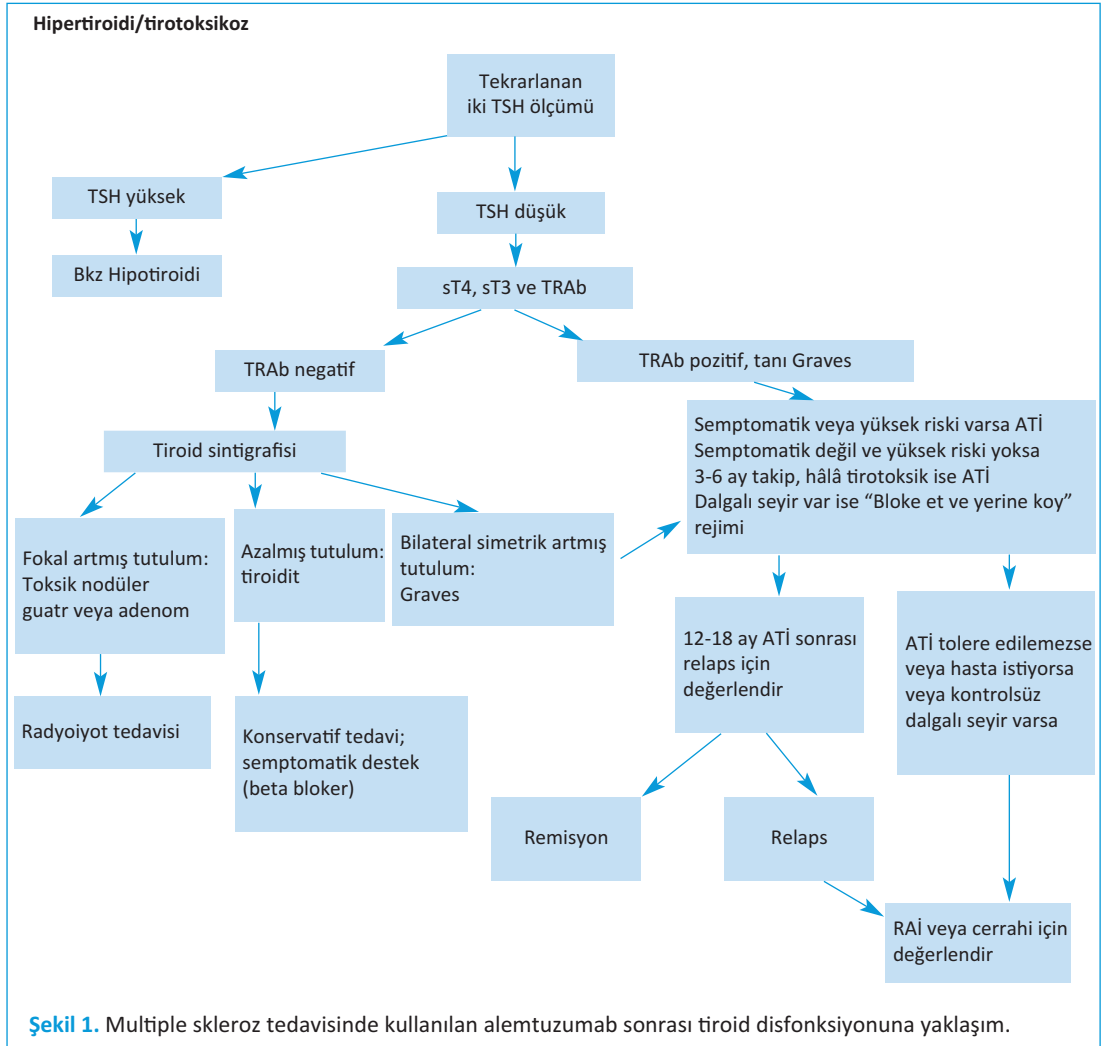
OİTH öyküsü olan hastalarda İMT sonrası TD riski daha yüksektir. Graves hastalığı için opere olmuş veya RAI almış kişilerde rekürrens ihtimali düşüktür. Ancak, medikal tedavi ile remisyona girmiş Graves hastaları, otoimmün hipotiroidizm veya postpartum tiroiditi olan hastalar İMT öncesi endokrinolog tarafından değerlendirilmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir.

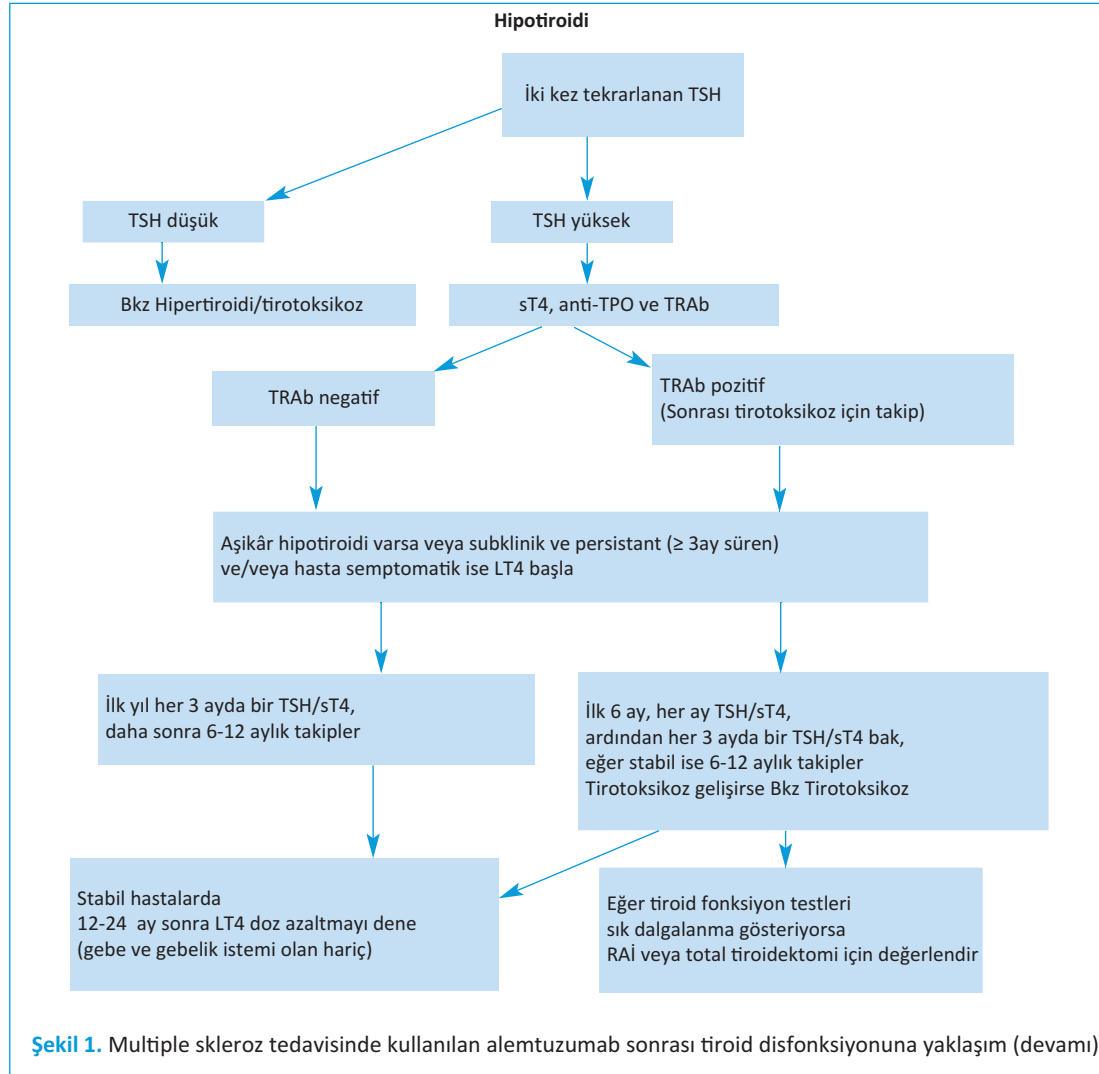
MS/alemtuzumab hastalarında yapılan bir çalışmada, anti-TPO pozitif hastaların %69'unda, anti-TPO negatif hastaların ise %31'inde TD geliştiği gösterilmiştir. Ancak, anti-TPO negatifliği daha sık olduğu için sadece anti-TPO pozitif hastaların takibe alınması ile TD gelişen diğer pek çok hasta atlanacaktır. Öte yandan, TD gelişimi konusunda TRAb ölçümünün prediktif rolü anti-TPO ile benzer bulunmuştur. Ancak, TRAb'nin alemtuzumab tedavisi öncesi rutin bakılmasını destekleyen veri yoktur. Bu nedenle, her ne kadar tiroid otoantikoru pozitif olanlarda TD riskinde artış olsa da İMT öncesi rutin anti-TPO ve TRAb ölçümü önerilmemektedir.

İMT öncesi rutin tiroid ultrasonografisi veya tiroid sintigrafisi de önerilmez. Sadece düşük TSH varlığında, eşlik eden TRAb negatifliği ve/veya nodularite olduğunda bu hastalara tiroid sintigrafisi çekilebilir.

20.4. İMT Sonrası Değerlendirme

Alemtuzumab ve HIV/HAART alan hastalarda en sık Graves hastalığı, sonrasında hipotiroidi ve tiroidit görülür. KİT/HKHN sonrası ise Graves hastalığı nadir, hipotiroidi daha sıktır. Tüm bu durumlarda en erken belirleyici TSH'dir. TSH'de bozukluk varsa 2 hafta içinde kontrolü görülmelidir. TSH yüksek ise sT4, TSH düşük ise (<0,1 mU/L) sT4 ve sT3 istenmelidir (Tablo 1). Anamnez, FM, tiroid semptom ve bulguları, bozukluğa sebep olabilecek diğer faktörler değerlendirilmelidir. Eğer TSH sınırda düşük ise (0,1-0,39 mU/L) 1 ay içinde tekrar edilmelidir.





Asemptomatik, ötiroid hastalarda antikor pozitifliğinin önemi belirsizdir. Bu nedenle ötiroid hastaların takibinde rutin tiroid otoantikorlarının ölçümü önerilmemektedir. Alemtuzumab sonrası anti-TPO ve TRAb pozitifleşse de bu hastaların hepsinde TD gelişmemektedir. Bunun yanında bir kısım hastada TD gelişse de tiroid otoantikorları

negatif olabilmektedir. Bu nedenle İMT sonrası takiplerde anti-TPO ve TRAb ölçümünün etkinliği tartışmalıdır. Antikor pozitifliği/negatifliğine göre TFT takip sıklığı değişmemektedir.

TD, alemtuzumab ilk dozundan ortalama 32 ay sonra veya son alemtuzumab dozundan 16-23 ay sonra ortaya çıkabilmektedir. Graves başlangıcından 6-12 ay önce geçici otoimmün tiroidit epizotları görülebilir. MS/alemtuzumab çalışmalarının 5 yıla uzatılmış takiplerinde TD'nin 3. yılda pik yaptığı, ardından azaldığı görülmüştür. Son ilaç dozundan yıllar sonra da TD nadiren görülebilir. Alemtuzumab takibi sırasında her 3 ayda bir TSH kontrolü yapılmalıdır. TD hızlı gelişebildiğinden, hastaların kontrollerini kaçırmaması önemlidir. Son alemtuzumab dozundan itibaren 4 yıl boyunca 3 ayda bir tiroid fonksiyon testleri (TFT) kontrolü yapılmalıdır. Bu süreçten sonra TD belirti ve bulgularına göre takip yapılır.

HIV/HAART hastalarında otoimmüniteye bağlı TD'leri yanında, tiroid dışı sebepler ve hipofizer hastalığa bağlı TD'leri de görülebilir. Bu hasta grubunda düzenli TFT takibi önerilmez. Eğer klinik olarak TD'den şüphe ediliyorsa TSH ölçümü yapılır. HIV/HAART alanlarda Graves hastalığının tedavi başlangıcından ortalama 17 ay sonra (8-33 ay) meydana geldiği görülmüştür.

KİT/HKHN sonrası TFT monitörizasyon zamanı hakkında görüş birliği yoktur. 3-6 aydan 1 yıla kadar değişen sürelerde TFT kontrolü önerenler vardır.

20.4.a. İMT Sonrası Tiroid Görüntüleme Yapılmalı mıdır?

İMT sonrası rutin tiroid US önerilmemektedir. KİT/HKHN'de baş boyun radyoterapisi alan hastalar bu grup dışındadır. İMT tedavisi sonrası tiroid malignitesinin arttığını gösteren kanıt yoktur. Alemtuzumab tedavisi alan hastaların 5 yıllık takibi sonrası tiroid kanser riskinde artış saptanmamıştır.

İMT sonrası rutin tiroid sintigrafisi de önerilmemektedir. Eğer İMT sonrası tirotoksikoz gelişirse Graves hastalığı ve tiroiditi ayırmak için TRAb ölçümü ve/veya tiroid sintigrafisi yapılabilir.

HAART tedavisi öncesi HIV hastalarında immünsupresyona bağlı fırsatçı enfeksiyon riski artmaktadır. Subakut tiroidit ve nadiren de suppuratif tiroidit dissemine bir enfeksiyonu takiben gelişebilir. İnfeksiyöz tiroidit varsa tiroid US ve İİAB ile sitolojik değerlendirme gerekir. HIV hastalarında AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu ve lenfoma gibi tiroid malignitelerinin riski artsa da HAART tedavisi sonrası azalır.

20.4.b. Gebe ve Gebelik Planlayan Hastalar

Son İMT dozunu takip eden 4 yıl içinde gebelik planlayan veya gebe kalan hastalar 2-4 hafta içinde endokrinoloğa yönlendirilmeli ve takip edilmelidir. Tiroid ilişkili gebelik riskleri belirlenip takip planı çizilmelidir.

20.4.c. İMT Sonrası Gelişen Tirotoksikozun Tedavisi

İMT öncesi TFT'si normal olan hastalarda İMT sonrası tirotoksikoz gelişir ise en muhtemel iki sebep Graves hastalığı ve tiroidittir. Tedavileri farklı olduğu için bu etiyojileri birbirinden ayırmak önemlidir. Alemtuzumab bağlı Graves hastalarının %85-100'ünde TRAb pozitifdir. TRAb'nin negatif olduğu veya yapılamadığı durumlarda tiroid sintigrafisi bu iki durumu ayırmada kullanılabilir. Graves hastalığında tutulum diffüz olarak artmış, tiroiditte ise tutulum azalmıştır.

Alemtuzumab sonrası blokan ve stimulan TRAb nedeni ile hipertiroididen hipotiroidiye ve hipotiroididen hipertiroidiye geçiş olabilir. Bu dalgalı seyir %30 oranında görülür. Semptomatik hastada, gebelik ve kardiyovasküler hastalık gibi yüksek risk taşıyan hastalarda ve TD 3 aydan uzun sürelerde tedavi başlanması önerilir. Diğer hastalarda dalgalı seyirli fonksiyon bozukluğu saptandığında, 3-6 ay içinde spontan düzelebileceğinden tedaviye başlamak için 3-6 ay beklenebilir.

Alemtuzumaba bağlı Graves hastalığının tedavisi ve tedavi cevabı az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmalardaki hastaların çoğu, en azından başlangıçta, ATİ tedavisine cevap vermiştir. Çalışmaların bir kısmında ise Graves hastalarının %20'sinde spontan rezolusyon saptanmıştır.

Literatürde, alemtuzumaba bağlı Graves hastalığının relaps oranları, tedavi gereksinimi ve cevapları çeşitlilik göstermektedir. Uzun süreli remisyon oranı en düşük %34 olarak bildirilmiştir. Öte yandan, 1999 yılında Coles ve ark., "Blok et ve yerine koy" rejimi ile (yüksek doz ATİ ve LT4 replasmanı) hastaların %77,8'inde (7/9) relaps saptamış ve takiplerinde hastaların 4'üne RAİ tedavisi, 1'ine tiroidektomi, 2'sine ikinci kez ATİ tedavisi uygulamışlardır. Parini ve ark., alemtuzumaba bağlı Graves hastalığında uzun süreli ATİ, RAİ ve cerrahi tedavi ihtiyacını konvansiyonel Graves hastalığına göre daha fazla saptamışlardır (%50'ye karşı %64). Buna karşılık bazı çalışmalarda, RAİ ve cerrahi tedavi ihtiyacı konvansiyonel Graves hastalığına göre daha düşük saptanmıştır (%27'ye karşılık %13,6).

HIV/HAART tedavisine bağlı Graves hastalarının çoğu ATİ'ye cevap vermektedir. Ancak, uzun dönem relaps oranları henüz raporlanmamıştır.

Tedaviye cevap ile ilgili belirsizlikler göz önüne alındığında, İMT sonrası Graves tedavisini geleneksel Graves tedavisi ile benzer şekilde yapmak mantıklı gözükmemektedir. Ancak, tiroid fonksiyonları dalgalı seyreden hastalarda daha farklı yaklaşımlar uygulanabilir. Persistan hipertiroidi ve/veya semptomatik Graves olan hastalarda, 12-18 aylık ATİ tedavisi ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir. Dalgalı seyir gösteren Graves hastalarında daha iyi kontrol için "Bloke et ve yerine koy" rejimi denenebilir. Relaps Graves vakalarında, ilaç intoleransında, hasta tercih ettiğinde veya ATİ ile açıklanamayan kontrolsüz bir dalgalı seyir varsa RAİ ve cerrahi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

20.4.d. İMT Sonrası Gelişen Graves Orbitopati (GO) Yönetimi

İMT'ye bağlı Graves hastalarındaki GO ile ilgili çok az veri vardır. Yapılan çalışmalarda, alemtuzumaba bağlı 52 Graves hastasının %13'ünde, HIV/HAART sonrası gelişen 11 Graves hastasının %27'sinde GO saptanmıştır. Spontan Graves hastalarında bu oran %30-50'dir.

İMT hastaları; proptozis, diplopi, orbital inflamasyon gibi GO belirti ve bulguları geliştiğinde hekimini bilgilendirmelidir. İMT sonrası Graves seyrinde gelişen GO'ya klinik yaklaşım spontan formdan farklı değildir. HIV hastalarında GO'nun yönetimi ek zorluklar içerebilir.

20.4.e. İMT Sonrası Gelişen Hipotiroidinin Yönetimi

Alemtuzumaba bağlı TD'lerinin yaklaşık %20-34'ünü hipotiroidi oluşturur. Vakaların çoğunda tiroid otoantikörleri yüksektir. 1/3'ünde yalnızca anti-TPO, 2/3'ünde TRAb veya TRAb ve anti-TPO birlikte pozitifdir.

İMT sonrası atipik OİTH yüksek sıklıkta görülür. Klasik Hashimoto tiroiditinin aksine İMT sonrası hipotiroidizm reversibl seyir gösterebilir. Bu durum blokan tipte TRAb'nin pozitif olmasına bağlıdır ve TRAb tüm hipotiroidi vakalarının %30-50'sinden sorumludur. Genellikle uzun süre pozitif kalmaz. Bu nedenle TRAb varlığı, hipotiroidizmin iyileşme potansiyeli ile ilgili bilgi verebilir. Başlangıçta hipotiroidisi ve TRAb pozitifliği olan hastalar daha sonra ATİ gerektiren tirotoksikoz geliştirebilir, hipo-hipertiroidi veya hiper-hipertiroidi şeklinde dalgalı seyir gösterebilir (%19). Bu nedenle, hipotiroid hastalarda TRAb ölçümü, daha yoğun bir biyokimyasal gözetim stratejisini belirlemek için önemlidir.

İMT sonrası hipotiroidi gelişen hastalarda hem TRAb hem de anti-TPO ölçülmelidir. Yüksek TSH'nin TRAb ölçümünde yalancı pozitifliğe neden olabileceği unutulmamalıdır. Sık kullanılan ticari kitlerden bir kısmı TSH yüksek düzeyde (>140 mU/L) olsa da herhangi bir çapraz reaktivite göstermemektedir.

Aşikâr veya klinik hipotiroidi varsa LT4 tedavisi başlanmalıdır. Subklinik ve 3 ayın üzerinde hipotiroidisi olan hastalarda semptom varsa LT4 tedavisi önerilir.

TRAb pozitif olan hastalarda LT4 tedavisi başlandıktan sonra ilk 6 ay boyunca her ay, ardından 3 ayda bir TSH ve sT4 takibi yapılır. Eğer stabil seyrediyorsa klasik hipotiroidi takibi yapılır. TRAb negatif olan hastalarda LT4 tedavisi başlandıktan sonra ilk 1 yıl, 3 ayda bir TSH ve sT4 takibi ardından klasik hipotiroidi takibi önerilir.

İMT sonrası hipotiroidinin düzeliş düzelmediğini değerlendirmek için özellikle TRAb pozitifliği olan hipotiroidide, LT4 ihtiyacı ≤ 50 µg olanlarda ve tirotoksikozu takiben gelişmiş hipotiroidi hastalarında 12 aylık tedavi sonrasında LT4 kesilmesi denenebilir. Ancak gebelik isteyen hipotiroid hastalarda LT4 kesme denemeleri doğum ve emzirme sonrasına ertelenmelidir, LT4 tedavisi ile TSH değeri yaşa göre normal aralıkta tutulmalıdır.

HIV hastalarında hipotiroidizm genellikle anti-TPO/TRAb pozitifliği ile ilişkili değildir. Genellikle enfeksiyöz tiroidit gibi otoimmün olmayan bir durum mevcuttur.

20.4.f. İMT Sonrası Gelişen Tiroiditin Tedavisi

Alemtuzumaba bağlı TD hastalarının %5-10'unu tiroidit oluşturur. Dalgalı seyreden TD varlığında TRAb negatif ise tiroidit düşünülmelidir. TSH suprese iken yapılan tiroid sintigrafisinde tutulum düşük saptanır. Tiroidit olan vakalarda semptomatik tedavi amaçlı beta bloker verilebilir. Eğer ciddi boyun ağrısı veya ciddi tirotoksikoz varsa steroid tedavisi düşünülebilir. Takiplerde TD'nin diğer formları gelişebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

TEMĐ ÖNERİLERİ

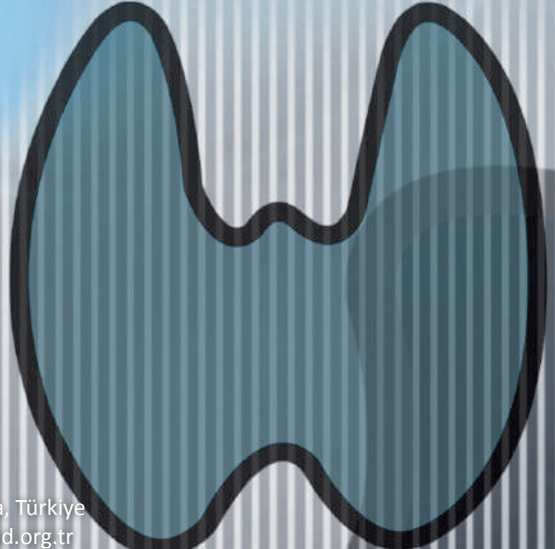
1. İMT öncesi tüm hastalarda tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır.
2. Tirotoksik kalması riskli gruplarda [tiroide bağlı aktif Graves oftalmopati (GO) ve ciddi kardiyak hastalık gibi] İMT tekrar düşünölmelidir. Mümkünse İMT başlanmadan önce tiroid ve GO tedavi edilmelidir.
3. İMT öncesi rutin anti-TPO ve TRAb bakılması önerilmez.
4. İMT öncesi ve sonrası rutin tiroid ultrasonografisi veya tiroid sintigrafisi önerilmez.
5. Eğer İMT sonrası tirotoksikoz saptanır ise Graves ve tiroiditi ayırmak için TRAb ölçümü, tiroid ultrasonografisi ile net olarak ayırıcı tanı yapılamıyorsa tiroid sintigrafisi yapılmalıdır.
6. İMT sonrası TSH takibi yapılmalıdır. TSH'de bozukluk varsa 2 hafta içinde kontrolü görölmelidir. Eğer TSH yüksek ise TSH ve sT4, eğer TSH düşük ise (<0,1 mU/L) TSH, sT4 ve sT3 istenmelidir. Tiroid semptom ve bulguları, anamnez, FM ve bozukluğa sebep olabilecek diğer faktörler değerlendirilmelidir.
7. Alemtuzumab takibi sırasında her 3 ayda bir TSH kontrolü yapılmalıdır. HIV/HAART hastalarında rutin TSH takibi önerilmez. Eğer klinik olarak tiroid disfonksiyonundan şüphe ediliyorsa TSH ölçümü yapılmalıdır.
8. Son alemtuzumab dozundan itibaren 4 yıl boyunca 3 ayda bir TFT kontrolü yapılmalıdır. Bu süreçten sonra klinik bulgulara göre takip yapılmalıdır.
9. Her hastaya tedavi önerilmez. Semptomatik hastalara, gebelik ve kardiyovasköler hastalık gibi yüksek risk taşıyan hastalara ve tiroid fonksiyon bozukluğu 3 aydan uzun süren hastalara tedavi başlanması önerilir.
10. Persistan hipertiroidi ve/veya semptomatik Graves hastalarında ilk seçenek 12-18 aylık metimazol tedavisidir.
11. İMT hastaları; proptosis, diplopi, orbital inflamasyon gibi GO belirti ve bulguları geliştiğinde hekimine başvurması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.
12. İMT sonrası gelişen GO'nun yönetimi spontan hastalık ile benzerdir.
13. Ötiroid hastaların takibinde tiroid otoantikörlerinin ölçümü rutin olarak önerilmemektedir.
14. İMT sonrası hipotiroidi gelişmişse hem TRAb hem de anti-TPO bakılması önerilir.
15. Aşıkâr hipotiroidide LT4 başlanması önerilir. Subklinik ve 3 ayın üzerine hipotirodisi olan hastalarda semptom varsa LT4 tedavisi önerilir.
16. TRAb negatif olan hastalarda LT4 tedavisi başlandıktan sonra ilk 1 yıl, 3 ayda bir TSH ve sT4 takibi önerilir. Ardından 6-12 ayda bir takip yeterlidir.
17. TRAb pozitif olan hastalarda LT4 tedavisi başlandıktan sonra ilk 6 ay boyunca her ay, ardından 3 ayda bir TSH ve sT4 takibi önerilir. Eğer stabil gidiyorsa 6-12 ayda bir takip yeterlidir.
18. Tiroidit olan vakalarda semptomatik tedavi olarak beta bloker, eğer ciddi boyun ağrısı veya ciddi tirotoksikoz varsa steroid tedavisi verilebilir.

REFERANSLAR

1. Weetman A. Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:693-702.
2. Daniels GH, Vladoic A, Brinar V, Zavalishin I, Valente W, Oyuela P, Palmer J, Margolin DH, Hollenstein J. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:80-9.
3. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, May K, Button T, Azzopardi L, Kousin-Ezewu O, Fahey MT, Jones J, Compston DA, Coles A. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:208-15.
4. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
5. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, Churchill D, de Ruiter A, Robinson S, Lacey CJ, Weetman AP. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:98-106.
6. Farhadfar N, Stan MN, Shah P, Sonawane V, Hefazi MT, Murthy HS, Zou F, Sican X, Hashmi SK. Thyroid dysfunction in adult hematopoietic cell transplant survivors: risks and outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:977-982.
7. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6:225-237.
8. Silva GA, Andrade MC, Sugui Dde A, Nunes RF, Pinto JF, Eyer Silva WA, Ferry FR, Azevedo MC, Motta RN. Association between antiretrovirals and thyroid diseases: a cross-sectional study. *Arch Endocrinol Metab* 2015;59:116-22.
9. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung HP, Fox EJ, Giovannoni G, Schippling S, Selmaj KW, Trabousee A, Compston DAS, Margolin DH, Thangavelu K, Rodriguez CE, Jody D, Hogan RJ, Xenopoulos P, Panzara MA, Coles AJ; CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology* 2017;89:1107-1116.
10. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, Schippling S, Selmaj KW, Trabousee A, Compston DAS, Margolin DH, Thangavelu K, Chiriac MC, Jody D, Xenopoulos P, Hogan RJ, Panzara MA, Arnold DL; CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology* 2017;89:1117-1126.
11. Weetman AP. Thyroid abnormalities. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:781-90.
12. Ji Y, Lu H. Malignancies in HIV-Infected and AIDS Patients. *Adv Exp Med Biol* 2017;1018:167-179.
13. Weetman AP. Graves' disease following immune reconstitution or immunomodulatory treatment: should we manage it any differently? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:629-32.
14. Pariani N, Willis M, Muller I, Healy S, Nasser T, McGowan A, Lyons G, Jones J, Chatterjee K, Dayan C, Robertson N, Coles A, Moran C. Alemtuzumab-Induced Thyroid Dysfunction Exhibits Distinctive Clinical and Immunological Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3010-3018.
15. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid* 2013;23:14-24.

16. Coles AJ, Wing M, Smith S, Coraddu F, Greer S, Taylor C, Weetman A, Hale G, Chatterjee VK, Waldmann H, Compston A. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet* 1999;354:1691-5.
17. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003420.
18. Rasul S, Delapenha R, Farhat F, Gajjala J, Zahra SM. Graves' Disease as a Manifestation of Immune Reconstitution in HIV-Infected Individuals after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Treat* 2011;2011:743597.
19. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751.
20. Edmunds MR, Mellington F, Ford RL, Torlinska B, Manavi K, Boelaert K. Clinical challenges of thyroid eye disease in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:779-87.
21. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9-26.

boş sayfa



Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
Meşrutiyet Cad. Ali Bey Apt. 29/12 Kızılay 06420, Ankara, Türkiye
Tel: 0 312 425 20 72 • Faks: 0 312 425 20 98 • www.temd.org.tr