

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Uz.Dr.Özay TİRYAKİOĞLU
Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları ve Diyabet Uzmanı

TİROİD BEZİ

Tiroid bezi insan vücudunda endokrin fonksiyonları için özelleşmiş olan en büyük organdır. Fonksiyonu yeterli miktarlarda başlıca 3,5,3',5'-1-tetraiodotyronin (T₄) ve daha az oranda 3,5,3'-1-triiodotyronin (T₃) hormonlarını salgılamaktır. Tiroid hormonları normal büyüme ve gelişmeyi sağladığı gibi enerji ve ısı üretiminide içeren bir seri hemostatik fonksiyonları regüle eder.

FİZYOLOJİ

İYOT METABOLİZMASI

İdine vücuda iodide ve iodate iyonu şeklinde suyla ve gıdalarla alınır. İodate midede iodide çevrilir.

Dünya sağlık örgütünün iyot alımı için önerdiği günlük miktarlar; yetişkinler için 150 µg, ilk yaş için 50 µg, 1-6 yaş için 90 µg, 7-12 yaş için 120 µg'dır. Eğer iyot alımı 50 µg'den aşağı seviyede ise bez yeterli miktarda hormon üretememekte ve tiroid hipertrofiye uğramakta (guatr) ve hipertriroidiyle sonuçlanmaktadır.

İdine metabolizması chloride metabolizması gibidir, çok hızlı şekilde GI traktustan emilir. İnorganik iyot konsantrasyonu alımıyla birlikte iodide konsantrasyonu extrasellüler sıvıda artsada, düzeyleri tiroid bezinin alımı ve renal klerensle birlikte çok azalmaktadır.

İdide alımının en güzel göstergesi 24 saatlik idrar iodide konsantrasyonudur. Çünkü alımın çok büyük bir kısmı idrarla atılmaktadır.

TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ

Serbest formları pasif difüzyon veya özel taşıyıcılarla hücre membranını, sitoplazmasını geçerek nükleustaki reseptörlerine bağlanırlar. Hücre içinde T₄ T₃'e 5'deiodinazla dönüştürülür ve aktif forma geçilmiş olur.

T₃'ün tüm etkisini göstermesi transkripsiyonel olarak vakit alacaktır. Bu genomik hareketler, doku büyümesi, beyin matürasyonu ve ısı üretiminde ve oksijen tüketiminde artmayı içeren etkilerle sonuçlanır. Diğer bazı spesifik etkileri ise:

1.İnsan fetüsünde tiroid ve anterior hipofizer TSH sistemi 11. haftada faaliyete geçer. Ve beyin gelişimi ve iskelet matürasyonunu sağlar.

2.Beyin, dalak ve testis hariç bütün dokularda Na⁺K⁺ATPaz'ın stimülasyonu ile oksijen tüketimi ve ısı üretimini artırır. Böylece bazal metabolizma hızının artmasına katkıda bulunur. Tiroid hormonlar aynı zamanda süperoksid dismutaz seviyelerini düşürür ve süperoksid anyonun serbest radikal formunun yükselmesiyle sonuçlanır.

3. T₃ kalp kasının kontraktilesini artırır. Tiroid hormonları göze çarpan bir pozitif inotropik ve kronotropik etkiye sahiptir.

4.Tiroid hormonları kas hücrelerinde, iskelet kaslarında, adipoz dokuda ve lenfositlerde beta-adrenerjik reseptör sayısını artırır. Ayrıca myokardiyal alfa-adrenerjik reseptör sayısını düşürürler. Ek olarak, post reseptör alanda katekolaminlerin etkilerini artırır.

5. Respiratuar merkezde normal hipoksik ve hiperkapnik durum sağlarlar.

6.Tiroid hormonları eritropoetin üretimini ve eritropoesisi artırır. Eritrositlerde 2,3-difosfogliserat içeriğini artırır ve hemoglobinlerden artan oksijen disasyonuna ve dokularda oksijenin hazır bulunmasının artmasına müsaade eder.

7.Gastrointestinal motiliteyi artırır.

8.Tiroid hormonları artmış kemik turnoverı ve kemik rezorpsiyonunu ve az derecede kemik formasyonunu stimüle ederler.

9.Santral sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonunda önemlidir.

10.Tiroid hormonları birçok yapısal proteinin sentezini stimüle eder. Hipertiroidizmde kas kasılma ve gevşeme hızında artar.

11.Hipertiroidizmde intestinal glukoz absorpsiyonu artması gibi hepatik glukoneogenez ve glikojenolizide artar. Kolesterol sentezi ve indirgenmeside artar. Sonraki etki hepatik LDL reseptörlerinde büyük ölçüde artma ve böylece tiroid aktivitesiyle kolesterol seviyeleri düşer. Lipolizis gliserol ve yağ asidlerinin salınımıyla beraber artar.

12.Tiroid hormonları birçok hormonun ve farmakolojik ajanın metabolik turnoverını artırır.

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Tiroid hastalığı olan kişiler şu şikayetlerle başvururlar:

- 1) Tiroid büyümesi (difüz veya nodüler)
- 2) Tiroid hormon eksikliği (hipotiroidi) semptomlarıyla.
- 3) Tiroid hormon fazlalığıyla (hipertiroidi) semptomlarıyla.
- 4) Hipertiroidinin spesifik formu olan Grave's hastalığının özel semptomlar: eksaftalmus, daha az sıklıkla alt bacak seviyelerinde derinin incilmesi.

Hipertiroidi Semptom ve Bulguları:

<u>Semptomlar</u>	<u>Bulgular</u>
δ Kilo kaybı	δ İncelmiş saç ve cilt
δ Yorgunluk	δ Onycholysis
δ Menstrual düzensizlik	δ Düşük kolesterol
δ Sıcak intoleransı	δ Taşikardi
δ Artmış terleme	δ Kas güçsüzlüğü
δ Hiperdefekasyon	δ Genişlemiş nabız basıncı
δ Sinirlilik	δ Tremor, hızlı derin tendon refleksi
δ Huzursuzluk	δ Sabit bakış,

HipotiroidiSemptom ve Bulguları:

<u>Semptomlar</u>	<u>Bulgular</u>
δ Kilo alımı	δ Büyüme geriliği
δ Çabuk Yorulma	δ Tok ve boğuk ses
δ Letarji	δ Kuru, pürüzlü cilt
δ Soğuka intolerans	δ Miksödem
δ Saç dökülmesi	δ Yüksek kolesterol
δ Konstipasyon	δ Bradikardi
δ Depresyon	δ Yavaş refleks ve relaksasyon

Hipotiroidi ve hipertiroidi tiroid bezlerini içeren 2 başlıca patolojik durumdur. Laboratuvar testleri bu koşulları teşhis etmek için kullanılır.

HİPOTİROİDİ

Hipotiroidi tiroid aktivitesinin eksikliğinin bir ifadesi olan klinik sendromdur. Tiroid hormonları eksikliğiyle genel olarak metabolik işlerde yavaşlama vardır. Çocuk ve infantlarda gelişme ve büyüme belirli seviyede yavaşlamıştır. Yaygın bir rahatsızlıktır ve hafif veya şiddetli formlarda olmak üzere popülasyonun %2–15’inde görülür. Klinik semptomlar belirgin veya nonspesifik tesbit etmekten kaçabilecek şekilde olabilir. Mixödem deri ve diğer dokularda mukopolisakkarit birikimiyle gözlenen ciddi formudur. Kretenizm yenidoğandaki ciddi hipotiroidi formudur.

Birçok yapısal ve fonksiyonel anormalite tiroid hormon eksikliğine neden olur. Hipotiroidi genelde tiroid bezine zarar veren veya hormon sentezini etkileyen hastalıklar ve tedavilerle meydana gelir. Daha az sıklıkla hipofizer ve hipotalamusa bağlı nedenlerle görülür.

PRİMER HİPOTROİDİ

Guatrılı primer hipotroidi T_4 ve T_3 ’ün sentezi azaldığında (hem ekstrinsik ve intrinsik hemde kalıtsal biyosentezdeki defekt sonucu), kompenzatuvar olarak tiroid büyümesi genellikle mevcuttur. Primer guatırsız hipotiroidi, tiroid dokusunun kaybı veya atrofiyle karakterize, sonuç olarak düşmüş hormon sentezine karşı maksimum stimüle olmuş TSH cevabı oluşur. İodine alımı yeterli ise gelişmiş ülkelerde en sık neden Hashimoto’s tiroiditidir. Dünya çapında gelişmemiş ülkelerde en sık guatrılı hipotiroidi nedeni iyot eksikliğidir. Guatırsız hipotroidinin en sık nedeni Grave’s hastalığının cerrahi ve radyasyonla tedavisidir. Primer hipotiroidi sıklıkla dolaşımdaki antitiroid antikörlerle birlikte ve otoantikörlerin olduğu diğer hastalıklarla birlikte olabilir. Ek olarak primer hipotiroidi birçok bezin yetmezliği olan bir otoimmün sendromun bir göstergesi olabilir.

Biyokimyasal olarak T_4 ve T_3 konsantrasyonları düşer ve hipofizer TSH’ın hipersekresyonuna neden olarak serum TSH seviyelerinde yükselme gelişir. Erken tiroid yetmezliğini tesbitte TSH anahtar laboratuvar bulgusudur. Hafif subklinik hipotroidide tiroid hormon seviyeleri normal referans aralıkta kalabilirken TSH konsantrasyonu yükselmiştir. Primer hipotroidinin etyolojisinin tesbiti genellikle hikaye, fizik muayene ve dolaşımdaki tiroid antikörlerine bakarak mümkündür.

Konjenital hipotiroidi tiroid bezinin atrezisi veya tiroid hormon sentezinde defekte bağlı sekonder olarak gelişir. Her 3500- 4000 canlı doğumda bir görülür ve geri dönüşümsüz nörolojik defekt gelişmediyse tiroid hormon replasman tedavisi çok önemlidir. Konjenital hipotirodi taraması gelişmiş bütün ülkelerde kurulmuştur. Kuzey Amerikada en önemli program iki aşamalı yaklaşımdır. Önce T_4 ölçümü yapılır ardından düşük seviyeler tesbit edilirse TSH’a bakılır. T_4 topuktan alınan spot kan emdirilmiş filtre kağıdından ölçülür. Yayılan cut-off değerleri yanlış negatif sonuçları önlemektedir. Genelde % 10-20’sinde normal dağılımdan düşüktür. Ve aynı kağıttan TSH için diğer numune ölçülür. Birçok kereler konjenital hipotroidinin tanısı aynı zamanda konabilir; bazı hastalarda daha başka testler gerekebilir. Önemli avrupa ve japon programları primer TSH ölçümlerini ve TSH’ın 20 mU/L üstünde değerlerde ilave T_4 ölçümünü içeren taramayı tercih etmektedirler.

Primer hipotriodi günlük oral tiroksin alımıyla kolayca tedavi edilebilmektedir. Tedaviyle serbest T_4 hemen düzelmekle birlikte TSH 4-8 haftada normale gelmektedir. Klinik olarak ötrioidi sağlanması ve normal TSH seviyelerini sürdürmek için tavsiye edilen periyodik TSH ölçümleri yılda 2-3 defadır. Aşırı oral T_4 ’den atriyal fibrilasyon veya kemik rezorpsiyonu riskini minimize etmek için kaçınılmalıdır.

SEKONDER HİPOTİROİDİ

Sekonder hipotiroidi TSH, TRH veya her ikisinde birden eksiklik üreten hipofizer veya hipotalamik hastalıklar sonucu meydana gelir. İzole TSH eksikliği çok nadirdir ve sekonder hipotiroidili bir çok hasta diğer hipofizer hormon eksikliğinde sahiptir. Sekonder hipotiroidide serum tiroid hormon seviyeleri düşük fakat TSH seviyeleri hem düşük hemde normal referans aralığında olabilir. Tiroid hormonları ve TSH'ın ikisi birden düşük olduğunda TRH testi fayda sağlayacaktır. Hipofizin yıkıcı lezyonlarında TSH cevabı görülmezken hipotalamik anormalliklerde TSH cevabı 45-60. dakikaya kadar kalmaktadır.

HİPERTİROİDİ

Hipertiroidi tiroid hormonlarının aşırı üretimiyle oluşan bir klinik tablodur. Bazı klinisyenler tiroid hormonlarının artmasına bağlı hipermetabolik sendromu ifade etmek için tirotoksikozis terimini hipertiroidi yerine tercih ederler. Tirotoksikozisin sebepleri 2 subgruba ayrılmaktadır: İlki hipertiroidi ve tiroid hormonlarının üretim ve sekresyonunun artmasıyla birlikte olan tip diğeri böyle olmayan. Kuzey Amerika'da görülen hipertiroidiye bağlı en sık tirotoksikozis nedeni Grave's hastalığıdır. Otoimmün bir hastalıktır. Etyolojisinde T lenfositleri tiroiddeki antijenlere sensitize olur ve B lenfositleri uyarılır ve tiroid antikorları üretilir. Bu antikorlar TSH'ın reseptörlerine bağlanır ve tiroid bezince haddinden çok T₄, T₃ üretilir. Bu fazla üretim soliter ve multiple tiroid nodüllerince otonom olarak veya ve hipofizer tümörler aşırı TSH üretmesi sonucu kaynaklanabilir. Diğer önemli hipertiroid olmayan tirotoksikozis nedeni ise değişik tiroidit formlarının inflamatuvar değişikliklerin sonucundaki gibi depolanmış hormonların sızmasıdır; aşırı hormon fazlalığının TSH'ı baskılanmasından dolayı yeni hormon sentezi düşmüştür. Hipertiroid olmayan değişik tirotoksikozis sebeplerinden biri bezin dışında aşırı tiroid hormonu kaynağı eksojen alım (tirotoksikozis fasciata), metastatik tiroid kanseri veya struma ovariiidir.

Hipertiroidinin prevalansı genel popülasyonda oldukça düşüktür (%0.3-0.6). Klinikten dolayı hipertiroidi teşhisini koymak hipotiroidiye göre daha kolaydır. Hipertiroidili bazı hastalarda özellikle 60 yaş üstü hastalarda teşhis aşık olamayabilir, semptomlar değişebilir veya başka sebeplere bağlanabilir. Biyokimyasal olarak T₄ ve T₃teki yükselme TSH'ı süprese eder ve ölçülemeyecek seviyelere indirebilir (Hipofizer tümörlere bağlı veya hipofizer tiroid hormonlarına karşı dirence bağlı hipertiroidiler hariç). Hipertiroidili hastalarda TSH seviyeleri 0.1 mU/L ve genelde 0.05 mU/L'den daha alt seviyelerdedir. Ötroid referans değerleri içinde olan TSH düzeyleri hemen her zaman hipertiroidi teşhisini elimine eder.

TSH seviyesi düşük bulunduğu serbest T₄ ölçülmeli ve birçok hipertiroidide yükselmiş bulunacaktır. Düşük TSH ve yükselmiş T₄ bulunması genellikle hipertiroidinin teşhisinin saptanmasında yeterlidir. TSH düşük ve T₄ normal aralıktaysa T₃ testi yapılmalıdır çünkü Grave's ve soliter, multinodüler toksik guatrın erken zamanlarında serum T₃ konsantrasyonu T₄'e göre çok daha fazla artmıştır (T₃ tirotoksikozis diye adlandırılır). Normal FT₄ ve serum T₃ seviyelerine rağmen ısrarlı TSH yüksekliği bize subklinik hipertiroidiyi ifade eder. Birkaç karışık klinik tabloyla birlikte T₃'ün sadece serbest fraksiyonu aktiftir, serbest T₃ lerin tesbiti bağlama proteinlerindeki varyasyondan dolayı total T₃'ün doğrulanmasında yardımcı olur. Gerekirse serbest T₃ seviyeleride direk ölçülebilir. Birçok tıbbi durum ve akut, kronik hastalıklar geçici T₃ konsantrasyonunda düşmeye ve TSH seviyesinde azalmaya neden olabilir. Nontiroidal hastalıklı kişilerde hastalık iyileşene kadar erken hipertiroidinin teşhisini koymak mümkün olmayabilir.

Bazen yüksek miktarda tiroid hormonu alımıyla ve subakut tiroiditte ve kronik lenfositik tiroiditte olduğu gibi tiroid parankiminin hasarı sonucuda serum T₃ ve T₄ seviyeleri yükselir. Gerçek hipertiroidiyi ortaya koyan klinik bulgularla T₃ ve T₄ seviyelerindeki

yükselme aralarında ilişki kurulabilir. Bu teşhisteki ikilem düşük radyoaktif uptake'in bulunmasıyla çözülebilir ki bu, tirotoksikozun hipertiroid dışı değişikliklerine eşlik eder. Tiroiditli bir çok hastada bu koşullar kendi kendine sınırlıdır ve tiroid fonksiyonlarındaki anormallikler ortadan kalkacaktır.

Hipertiroidide bugünkü tedavi antitiroid ilaçlar, radyoiodine uygulanımı ve tiroidektomidir. FT₄ ölçümü birkaç haftada bir semptomlar düzeliş normal seviyeler bulunana kadar yapılmalıdır. Tekrarlayan hipertiroidide başarılı bir tedaviden sonra devamlı monitarizasyon yılda birkaç defa yapılmalıdır. Çünkü hipofizer gland uzun süre baskılanmıştır ve serum TSH seviyesi efektif tedavinin takibinde güvenilir bir test değildir. Ötiroid olmuş hastalarda uzun süre düşük seviyelerde kalabilir. Ve tedavi sonucu hipotiroid tabloları gelişebilir.

TİROİD FONKSİYONLARINA İLAÇLARIN ETKİLERİ

İlaç terapileri tiroid fonksiyonlarını ve fonksiyon testlerini etkilemektedir. Birkaç ilaç klinik olarak önemli tiroid rahatsızlıklarının gelişimiyle ilişkilidir, fakat tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde zorluklar sıklıkla yaşanır. Genelde, ilaçlar tiroid hormonları veya TSH analizlerini için kimyasal açıdan interfere etmemektedirler. TSH seviyelerini en çok etkileyen ilaçlar glukokortikoidler, dopamin (düşmüş TSH) ve amiodarone (yükselmiş TSH seviyeleri)'dir. En çok ilaç alımıyla etkilenen değişiklik periferik T₄,T₃ dönüşümünün azalması ve T₄,T₃'ün taşıyıcı proteinler bağlanmasındaki azalmalardır.

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARININ TEŞHİSİ

Tiroid hormonu disfonksiyonu için hastaları evaluate etmede bu laboratuvar testleri kullanılır. Eğer bu testler doğru olarak seçilecekse, normal fizyoloji ve patofizyoloji arasındaki benzerliği çok iyi bilmek gerekmektedir. Şuda bilinmelidirki, normal çıkan serum tiroid hormon seviyeleri her zaman tiroid hastalığını ekale etmez vede aynı zamanda anormal tiroid testleri her zaman tiroid hastalığı olduğunu göstermez. Difüz veya nodüler tiroid büyümesi ötiroid hastalarda da görülebilir.

Tiroid hormon fazlalığı veya eksikliğinin klinik bulgu ve semptomları genelde nonspefiktir. Hipotiroidi veya hipertiroididen şüphelenildiğinde laboratuvar testlerinin teyiti çok önemlidir.

Tiroid hormon anormalliklerinin tesbitinde serum TSH seviyesinin ölçümü tiroid hormonlarının ölçümünden çok daha güvenilirdir. TSH sekreyonu dolaşımdaki tiroid hormonlarına çok sensitiftir; Gerçekten serbest T₄'ki 2 katlık değişiklik TSH'ta 100 katlık değişiklikle sonuçlanır. Bu karşılıklı logaritmik- lineer ilişki bize bazı hastaların niye normal FT₄ veya T₃ seviyeleri veya her iki seviyeye ve birkaç klinik tiroid disfonksiyonunu semptom ve işaretinide sahip olduğunu açıklar, fakat TSH seviyeleri yüksek veya düşüktür. Sadece 'subklinik' tiroid hastalıkları gibi tedaviye cevap verenlerin hepsi değil, ama tiroid fonksiyonlarında hafif değişikliklerin tesbiti bazı hastalar için önemli olabilir.

Eskiden normal alt limitin anormal alt limitlerden ayırt edilemediği için klinik kullanımda TSH ölçümlerinin klinik kullanımı sınırlıydı. Sensitif TSH tesbitinin geliştirilmesiyle birlikte TSH ayaktan hastaların tiroid fonksiyonunu değerlendirmede kabul edilen birinsil tarama testi olmuştur. TSH seviyeleri hipotiroidide artmış, hipertiroidide azalmıştır. FT₄ TSH'ın anormal yüksek ve alçaklıklarında yapılabilir. Bu TSH merkezli strateji tiroid fonksiyonlarının ilk değerlendirilmesinde hem mali açıdan hemde tıbbi açıdan verimlidir.