

# Hipotiroidi

*Prof.Dr.Alim UZUNALIMOĞLU\**

## TANIM VE ETYOLOJİ

Hipotiroidi, Tiroid hormonlarının (T.H.) eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir sendromdur. Metabolik genel bir yavaşlama ile karakterlidir. Meydana geldiği yaşa ve tiroid hormonlarının eksiklik derecesine bağlı olarak özellikler gösterir. Bebeklikte ve çocukluk çağlarında ortaya çıkan hipotiroidi, kayda değer bir büyüme ve gelişme eksikliğine yol açar (Kreünizm-juvnil miksödem). Erişkinde Hipotiroidi, subklinik şekilde olabileceği gibi, erişkin miksödem, hatta acil tedaviyi gerektiren miksödem koması tarzında kendim gösterebilir. Hipotiroidi erişkinde tedavi ile büyük oranda geri çevrilebilir. Hipotiroidi primer tiroid patolojisine bağlı olarak veya hipotalamus veya hipofiz hastalığına sekonder olarak gelişebilir. Nadiren tiroid hormonlarının etkisizliği söz konusudur. Değişik sebeplerebağlı olabilen ve 3 ana grubda topladığımız hipotiroidi nedenleri Tablo I'de verilmektedir.

Hipotiroidinin nedenleri için mutlaka incelemeler yapılmalıdır. Hipotiroidi, bir hastanın esas sorunu olabileceği gibi daha ciddi prognoz taşıyan başka bir hastalığın belirtisi olabilir. Örneğin hipofiz adenomu gibi. Hastanın, tiroid hastalığı geçirip geçirmediği, tiroidi inhibe eden ilaç alıp almadığı, hipotalamo-hipofizer aksise ait belirtilerin bulunup bulunmadığı özellikle dikkate alınmalıdır. Çok nadir olarak tiroid hormonlarına periferik direnç nedeniyle hipotiroidi T3'ün veya T4'ün veya her ikisinin ve TSH'nın yüksek oluşu ile kendini gösterir (Refctoff Sendromu).

Tiroid hormonlarının eksikliği değişik metabolik fenomenleri etkilediğinden hipotiroidide değişik

\* A. Ü. Tıp Fak. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı

organ ve sistemlere ait bulgu ve belirtiler ortaya çıkar.

## KLİNİK DEĞİŞİKLİKLER

Hipotiroidide anatomik en karakteristik değişiklik hidrofilik glikozamin glikanların, interstiyel dokuda yıkımlarının azalması sonucu birikmeleri ve üterstiyel ödeme yol açmalarıdır. Deride ve diğer dokulardaki ara maddenin terkibi bozulur, su tutulur PAS pozitif müsinoz bir ödem gelişir. Bu ödem kışide soluk kaba ve şiş bir görünüme yol açar. Miksödem gode bırakmaz; göz çevresinde el ve ayakların sırt kısmında ve supraklavikular fossada belirgindir. Dilin büyümesine, farenks ve larenksin mukozalarının kalınlaşmasına (Sesin çatlak karakter alması)sebepl olur. Yaraların iyileşmesi gecikir. Saç ve beden kılları kurur ve çabuk kırılır ve büyümeleri yavaşlar, tırnaklar da etkilenir, ayrıca karotenin vitamin "A"ya dönüşümünün azalması derideki solukluğa ilaveten sarımtırak bir rengin belirmesine sebep olur.

Santral sinir sisteminin gelişimi için tiroid hormonları gereklidir. Fetal hayatta veya neonatal dönemde eksikliği beyinde gelişim duraklamasına yol açar. Kortikal nöronların hipoplazisi, gecikmiş miyelinizasyon ve azalmış damarlarımı ile karakterlidir. Postnatal dönemde erken olarak eksikliği düzeltilmezse irreversibl zedelenme oluşur (Zeka gerilği). Erişkin yaşda başlayan hipotiroidide SSS'deki belirtiler daha azdır (Tiroid hormonu ile tedaviye cevap verir); intellektüel fonksiyonlarda genel yavaşlama (Konuşma dahil) karakteristiklerinden biridir. Letarji ve sommolans, eksiklik şiddetlendikçe belirginleşir. Genellikle hafıza defekti vardır. Yaşlılarda demans gelişir ve semi demans

Tablo 1. Hipotİroidi Nedenleri

- I— Primer Hipotİroidi (Tiroid bezi kökenli)**
- a) Tiroid dokusu kaybı veya yokluğu
1. Kronik otoimmün tiroiditler
  2. Geçici otoimmün tiroiditler
  3. Subakut tiroidit (Geçici hipotİroidi, %10'u devamlı)
  4. 1-131 Tedavisi veya external radyoterapi (İlk yılda %12-70 sonra her yıl %0,5-2,0)
  5. Postoperatuar Hipotİroidi
  6. Tiroid zedelenmesini izleyen geçici Hipotİroidi
  7. Disgenetik Tiroid
  8. Tiroidin infiltratif hastalıkları
- b) Tiroid Hormonu sentezindeki bozukluklar
1. Doğuştan Tiroid hormonu sentezinde defekt
  2. İod eksikliği
  3. İod fazlalığı (Ekspektoran-Rodyakontrast)
  4. Antitiroid ajanlar
- II — Sekonder Hipotİroidi (Hipotİrotropik Hipotİroidi)**
- a) Hipofizer Hipotİroidi
- b) Hipotaİamik Hipotİroidi (Tersiyer olarak da isimlendirilmektedir)
- III— Tiroid hormonlarına genel direnç**

diye yanıltıcı olabilir, Paranoid veya depresil tipte psikiyatrik reaksiyonlar oldukça sıktır. Ajitasyon hali gösterenler de bildirilmiştir. Baş ağrısı, senkop, konfizyonel ataklar gözlenebilir. Stupor ve koma gelişebilir. Komanın sebepleri aşırı soğuğa maruz kalma, infeksiyon, travma, depresan ilaçlar ve hipoventilyasyondur. Miksödeni komasında epileptik ataklar da çıkabilir. Gece körlüğü, perspektif tipte işitme kaybı sıktır. Bu tik sağırılık tiroidin organik iyod bağlama defekti ile birlikte Penred sendromunu oluşturur.

Kardiyovasküler sistemde tiroid hormonlarının eksikliği nedeniyle pozitif, inotropik ve kronotropik etkilerin kaybolması sonucu hem atım hacmi ve hem de kalb hızı azalır. Periferik rezistans artmış, kan volümü azalmıştır. Dokulara kan akımı düşer; akım azalması (>) kullanımındaki düşüşle orantılıdır. Arteriyö-Vertö/ O<sub>2</sub> farkı sabit kalır. Deride azalan kan akımı solukluğu ve soğukluğu katkıda bulunur. Durum konjestif kalb yetmezliğine benzemekle beraber farklıdır. Hipotİroidi ve koroner ateroskleroza konusunda, değişik görüşler olmakla beraber, otopsi çalışmalarında hipotİroidide hiperkolesterolemi yanında hipertansiyon varsa bunların koroner ateroskleroza zemin hazırladığını göstermektedir. Normotensif olanlarda ise kontrol grubu ile fark bulunmamaktadır. Hipotİroidili hastalar tiroid replansmanına alındıklarında sıklıkla angina pek-

toris ortaya çıkmakta veya mevcut ise şiddetlenmektedir. Nadir olarak da angina pektoris ötiroidiye gelindiğinde kaybolmaktadır. EKG'de sinüs bradikardisi, P-R uzaması, voltaj düşüklüğü, ST segmenti değişiklikleri ve düzelmiş veya negatifleşmiş T dalgaları gözlenir. A-V tam blok ortaya çıkabilir; nadirdir, hormon replansmanı ile geçer. EKO'da perikardiyal sıvı toplanması, sistolik kontraksiyonda uzama, nadiren asimetric septal hipertirofi Ee idyopatik subaortik stenozu telkin eden sol ventrikül "outflow obstrüksiyonu" gözlenir ve miksödema tedavi edilince de kaybolur. Kreatin kinaz, glutamik oksalasetik transaminaz ve laktik dehidrogenaz artışı gözlenebilir. İzozerim örnekleri kaynağın kalb adelesi olduğunu telkin etmektedir. Patolojik incelemede perikard boşluğunda protein ve mukopolisakkaridlerden zengin sıvı bulunmaktadır. Kalb genişlemiştir, Koroner arterde genellikle ateroskleroz mevcuttur. Hemodinamik ve EKG değişiklikleri ile birlikte büyümüş kalb miksödem kalbi diye isimlendirilir.

Plcvrada mavi toplanması radyolojik olarak sıklıkla tesbit edilir. Bispne husule getirecek seviyede oluşu nadirdir. Maksima! solunum kapasitesi ve difüzyon kapasitesi azalmıştır. Ağır hipotİroidide solunum adelelerinin miksödemli infiltrasyonu ve solunum merkezinin depresyonu alveolar hipoventilyasyona ve karbondioksit retansiyonuna yol açar. Bu da miksödem komasının gelişmesine katkıda bulunur, Obstrüktif uyku apneleri oldukça sıktır ve ötiroid durumun sağlanması ile kaybolur,

Hipotİroidide sınırlı bir kilo artışı fakat iştahta azalış mevcuttur. Aşırı obezite hipotİroidi için karakteristik değildir. Ağırlık artışı dokulardaki hidrofiük makopolisakkaridlerin toplanmasından ileri gelir. Azalmış besî alımı ve barsak peristaltizminin azalması kabızlığın nedenini oluşturur, Fekal impaksiyona yol açabilir. Karnın gazla distansiyonu gelişebilir. Kolik ve kusma yandaşlık ederse mekanik ileus ile karışır, Hipotİroidiye bağlı olarak karsinoembriyojenik antijen artışı husule gelebilir. Asit nadirdir. Vak'aların 1/3'ünde gastrik paryetal hücre antikoru tesbit edilmekte, %12 vak'ada klinik olarak belirli pernisiyöz anemi gözlenmektedir. Primer hipotİroidideki otoimmüneteyi destekleyici olarak vak'aların %50'sinde maksimal histamin

**stimülasyonundan sonra aklorhidri tcsbit** edilmiştir. Belirli anemisi olmayanlarda serum B12 düzeyleri düşük bulunmakta, **intrensek** faktör verilmele düzeltilmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir. Safra kesesi **kolesistogramda** genişlemiş olarak görülür ve boşalmada gecikme vardır. Taşa zemin hazırlamasında görüş birliği yoktur. Kolonlar aşırı gergin görülür (**Miksödem megakoönu**). Hipotiroidide değişik hematolojik bozukluklar ortaya çıkabilir. Ö2 **ihtiyacının** azalmasına skonder total eritrosit sayısında ve eritropoetin **yapımında** azala husule gelir ve **normcsitik, normokromik** anemi gelişebilir; daha seyrek olarak **makrositik** anemi gelişir. B12 eksikliği veya **malabsorbsiyondan** ileri gelen folat yetmezliğine bağlı **pernisizoz** anemili hastaların %11,7-%14,7'sinde belirli veya **subklinik** hipotiroidi **tcsbit** edilmiştir. **Menoraji** ve demir absorpsiyon bozukluğuna bağlı **mikrositik hipokrom** anemi de teessüs edebilmektedir. Akyuvar ve platelet sayısı normaldir. Platelet **adezivitesi** bozulmuş olabilir. Faktör VIII ve IX azalmasına bağlı pıhtılaşma defekti gelişebilmektedir.

Hipotiroidide renal kan akımı ve **glomerüler** filitasyon hızı azalmıştır. Üre, kreatinin ve elektrolitler genellikle normaldir, **Hiperürisemi** görülebilir (**Ekskresyonun** azalmasına bağlıdır). Orta derecede proteinüri bulunabilir. **Hastaların** bir kısmında Mponatremi oluşmaktadır; **antidiiretik** hormonun dengesiz **sekresyonuna** bağlanmaktadır. Su **ekskrcsyonunda** da gecikme vardır. Hidrofilik birikim nedeniyle total beden suyu artmıştır. Bu da **hiponairemidc** rol oynamaktadır.

İskeletin normal büyümesi ve **gelişmesi** için tiroid **horonlarının** mevcudiyeti şarttır, **tiroid** hormonu **STH'nin** hem **sekresyonunu**, hem de etkisini kuvvetlendirmektedir. **Tiroid** hormonu kemiğin normal **maturasyonu** için de zaruridir. Hayatın erken döneminde başlayan TH eksikliğinde kemiğin epifizyal kemikleşme merkezlerinin gelişmesinde gecikme ve yapısal bozukluk oluşur. Epifizer **disgenezis**, lineer büyümede şiddetli bir şekilde geri kalış, oransız bir kısa yapı **ekstremitelerin** gövdeye oranla aşırı **kısalığına** neden olur. Kemik yaşı koronolojik yaşa göre daima geridir. Serum Ca ve P u normaldir. **Alkalcn** fosfataz, **Infantil** ve **Juvcnil** hipotiroidide karakteristik olarak düşüktür. Adele krampları, **myaljiler** ve adele sertleşmesi sık şikayetler. arasındadır, Ten-

**don** reflekslerinde relaksasyon fazı uzamıştır; nadiren kronik hipotiroid miyopati, adele kitlesinin artışı (**Psödohipertrofi**), adele spazmları ve **psödomyotoni** ile birlikte. Serum kreatin fosfokinaz seviyesi artmıştır ve izoenzim çalışmaları bu artışın adele kökenli olduğunu göstermektedir. Hipotiroidide artralji, eklemlerde sertleşme ve eklem sinoviyalanda kalınlaşma ve effüzyonlar görülebilir. Daha ziyade diz, el ve ayakların küçük cklemlcrindedir. Sinovyal sıvının vizkozitesi artmış, **protein** miktarı yükselmiştir; kalsiyum pirofosfat kristalleri içerebilir.

**Enerji** metabolizmasındaki yavaşlama, O2 tüketiminde azalma bazal metabolizmanın düşmesine, **iştah** kaybolmasına, soğuk intoleransma bazal **beden** ısısının azalmasına sebep olur. Protein sentezinde ve **degradasyonunda** azalış mevcuttur. Sentez **azlığı** kemik ve yumuşak dokularda büyüme duraklamasına yol açar. Bu duraklamada TH eksikliğinin, **STH'un** hem **sekresyonunun** ve hem de **etkisinin** azalmasına sebep oluşunun rolü vardır. **Kapillerlerin**, proteinlere permeabilitesinde de artış vardır. Efüzyonda protein artar. Proteinüri gelişebilir, total albumin miktarı degradasyondaki yavaşlama nedeni ile artmıştır. Serum proteinlerinde total artış olabilir. Oral glikoz tolerans testi karakteristik olarak yassıdır ve insülin cevabı gecikmiştir. Glikozun absorpsiyonu yavaşlamıştır; ancak interavenöz verilen glikozun plazmadan kaybolması da gecikebilir; bu, dokuların glikoz alışının yavaşladığını gösterir. İnsülin degradasyonu normalden yavaştır; ekzojen insüline duyarlılık artmıştır. İştahın da düşük olması ile Diabetes Mellituslu hastada hipotiroidi gelişirse, insülin ihtiyacı azalmaktadır. Lipidlerin sentezi ve degradasyonu azalmıştır; degradasyon değişikliği lipid artışına yol açar. Kolesterol yüksekliği primer hipotiroidide en sık rastlanan bulgudur; ancak sekonder hipofizer tipte bulunmaz; trigliseridlerde de artış olabilir. LDL yükselmiş HDL kolesterol ve serbest yağ asitleri (SYA) azalmıştır. SYA'nin mobilizasyonu da yavaşlamıştır. Uzun süren primer hipotiroidide tirotrop hücrelerin hiperplazisine bağlı olarak adenohipofiz büyür. Sella genişler; nadiren bu hipofizer yetmezliğe sebep olabilir. Hipotiroidili hastaların çoğunda TSH konsantrasyonu artışı ile paralelizm gösteren serum prolaktin seviyelerinde yükselme gözlenmektedir. Serum somatomedin C seviyesi düşüktür; egzojen

STH'ya normal artış cevabı alınır; bu da 24 saatlik STH sekresyonunun düşük olduğunu telkin etmektedir ve hipotiroidilli çocukların kısa boylu oluşlarını izah eder. Primer hipotiroidide hipofizer sekresyon bozuklukları fonksiyoneldir, ve hipotiroidinin tedavisi ile düzelir: Ancak hipotalamohipofizer hastalıkları bağlı sekonder hipotiroidi de göz önünde bulundurulmalıdır. Kortizol dönüşümü azalmıştır. Plazma kortizolu ve üriner ekskresyonu normaldir. Ağır ve uzun süren hipotiroidilerde hipofiz ve adrenal fonksiyonlarında da bir azalma husule gelebilir ve stres veya hızlı tiroid replasmanı ile adrenal yetmezlik ortaya çıkabilir. Kronik otoimmün tiroiditis ve adrenal yetmezlik aynı hastada bulunabilir (Schmidt Sendromu); değişik sebeplerle oluşan adrenal yetersizlikle de TSH yüksekliği ve hipotiroidi gelişebilir ve sadece glukokortikoid replasmanı ile hipotiroidi düzelir. Her iki iç salgının beraber yetmezliğinde adrenal korteks hormonu ile tedaviye başlamak en uygun olanıdır. Aldosteronun da dönüşümü azalmıştır, plazma düzeyi normaldir. Renin aktivitesi düşmüş, angiotensin I'ye duyarlılık artmıştır. Epinefrin, glukagon ve paratiroid hormonuna c AMP cevabı azalmıştır. Bu gözleme göre, tiroid hormonları bu hormonlar üzerine etkilidir ve hipotiroidide adrenerjik aktivitenin baskılanmış olduğu görüşünü de desteklemektedir. Tiroid hormonlarının beta adrenerjik reseptörleri arttırdığım gösteren araştırmalar mevcuttur; hipotiroidide bunların azalması beklenir; serum epinefrin seviyesi normal, norepinefrin düzeyi ise artmıştır. Her iki cinste TH, seksüel gelişimi ve üreme fonksiyonunu etkiler. Bebeklikte gelişen hipotiroidi tedavi edilmezse seksüel gelişme olmaz; püberteden önce ortaya çıkan hipotiroidi pübertenin başlamasını geciktirir ve bunu kızlarda anovülatuar sikluslar izler. Paradoks olarak tiropriv hipotiroidi erken püberte ve galaktore üe birlikte de bulunabilmektedir. Hipotiroidide erişkin kadında seks hormonu bağhyan globulin ve total Estradiol (E2) azalmıştır. Serbest E2 ise normaldir. E2 ve Progesteron klirensi azalmış, FSH ve LH ise ovülasyonsuz düzeydedir. Preovulatar FSH ve LH zirvesi husule gelmez; bu da anovülatuar ve düzensiz siklulara ve aşırı menstruel kanamalara sebep olur. Nadiren amenore vardır; infertilite siktir. Bununla beraber normal gebelik de olabilir. Erkeklerde hipotiroidide total testosteron (T) düşük, ser-

best testosteron ve gonadotropinler normaldir. Uzun süren hipotiroidide hipogonadizm husule gelebilir.

## KLİNİK TİPLERİ

Hipotiroidide klinik tablo TH'ların eksikliğinin belirlediği yaşa ve eksikliğin şiddetine göre değişmektedir. Hipotiroidi doğumda mevcut olabilir veya ilk bir kaç ay içinde ortaya çıkabilir. Bulgu ve belirtiler, TH yetersizliğinin derecesi ile orantılıdır. Bebeklikte ağır hipotiroidi kretinizme yol açar. Neonatal devrede fizyolojik sarılığın uzun sürmesi, at kişnemesine benzer ağlama, solunum güçlüğü, siyanoz, beslenme problemi, kabızlık, somnolans, sebat eden umbilikal herni tanı için dikkati çeker. Kemik olgunlaşmasında belirgin bir gecikme vardır. Miyadında doğmuş 2500 gr üstünde bir ağırlıkta olan bebeklerin hemen hepsinde proksimal tibial epifiz ile distal femoral epifiz mevcuttur. Bunların yokluğu kuvvetle hipotiroidiyi telkin eder.

Daha sonraki aylarda, gelişmenin belirli kademelerinde gecikmeler, kısa yapı, kaba görünüm, yüz ve ellerin şiş oluşu, geniş ve yassı burun, göz aralıklarının uzak olması, seyrek saç, kuru deri, belirgin karın ve mental gerilik ile kretinizm tablosu oluşur. Buna, sağırılık, dilsizlik ve piramidal belirtiler eklenebilir. Replasman tedavisine zamanında başlamakla bu belirtilerin teşekkülü önlenir. Tedavi gecikirse mental bozukluklar geri çevrilemez.

Çocuklarda hipotiroidi, infantil ve adult hipotiroidizmler arasında yer alır. Büyümede gecikme, özellikle lineer gelişmedeki gecikme kısa ve kunt bir yapıya, somatik dismorfizme yol açar. Bunun yanında mental gelişim geriliği de mevcuttur (Çocuğun okuldaki performans düşüklüğü dikkati çeker). Seksüel gelişmede de bozukluk mevcuttur. Sella Tursikada genişleme tesbit edilebilir.

Erişkinde hipotiroidi sinsi seyirli bir başlangıç gösterir. İlk semptomlar non spesifik (Kabızlık, soğuk tahammülsüzlüğü, letarji ve menora gibi). Daha sonraki aylarda, entellektüel ve motor aktivitede yavaşlama başlar. İştah azalır, ağırlıkta hafif bir artma olur. Hastalar deri kuruluğundan, adalelerinin sertleşmesinden ve kramplardan, saçların kuru oluşundan ve dökülmesinden yakınır. Ses kalın ve çatlak bir

karakter alır; işitmede keskinlik azalır, yüz ifadesinde küntlük, deride solukluk ve soğukluk periorbital yumuşak ödem, seyrek saç, geniş ve büyük bir dil, peltek ve yavaş konuşma ile tipik miksödem tablosu gelişir. En sık görülen tipinde Tiroid atrofiktir (Kronik otoimmün liroidir). Ancak otoimmün tiroidite bağlı primer hipotiroidite tiroid diffüz olarak büyümüş de olabilir. Yüzeyi pürtüklü hatta nodülerdir ve kıvımlı artmıştır, hatta serttir. Iod yetersizliğine, tiroid hormonu sentezindeki defekte veya herhangi antitiroid bir ilaca bağlı hipotiroidilerde de tiroid büyüktür. Tiroid hormonlarına periferik direncin arttığı hal-lerde de genellikle tiroid büyüktür. Bu durumda büyüme göstermeyen vak'alar da bildirilmiştir.

## TANI

Hipotiroidi tanısı, klinik bulguların laboratuvarında teyidi ile konur. Tamda laboratuvar olarak önemli unsurlar trioid hormonları (Özellikle serbest fraksiyonlar) ve TSH'dır. Vak'asına göre tiroid otoantikörleri, TH antikörleri, TRH testi gerekebilir. Tiroid hormonlarının total ve serbest fraksiyonları ölçülür. Hipotiroidilli hastaların çoğunda total T4 ve serbest T4 (ST4) düzeyleri düşüktür. Ancak kayde değer hipotiroidiye rağmen T4 normal sınırdan kalabilir. Diğer taraftan düşük total T4 seviyesi de mutlaka hipotiroidiye delalet etmez. Tiroksin bağlayan globulin (TBG) azalması veya T4'ün TBG'ye bağlanmasını engelliyen salisilat gibi ajanların, kullanılması sonucu olabilir. Ancak, bu durumda serum ST4 düzeyi ve serbest tiroksin endeksi normaldir. Ayrıca TT4 ve ST4 değerleri tiroid dışı ağır bir hastalığın seyri sırasında da azalabilir (Tiroid sekresyonunun azalmasından). Hipotiroidilli hastalarda TT3 ve ST3 düzeyleri genellikle düşüktür (Periferde T3'e dönüşecek T4 azlığından). Ancak, primer hipotiroidide TSH artışı ve buna bağlı stimülasyon ile bu telafi edilebilir ve klinik olarak hipotiroidilli hastaların %20-30'unda T3 normaldir. Ayrıca, T3'ün düşüklüğü normal serum T4 ve TSH'sı ile birlikte tiroid dışı hastalıkların seyri esnasında ve bazı ilaçların etkileri ile (Propisil, propranolol, glukokortikoidler) ortaya çıkabilir. Serum Revers T3 (RT3) düzeyleri hipotiroidide düşük, tiroid dışı hastalıklarda genellikle yüksektir.

Serum TSH ölçümü, hipotiroidi tanısının vazgeçilmez unsurunu teşkil eder. Hem

hipotiroidinin teşhisinde, hem de primer ve sekonder tipleri ayırd etmede yararlıdır. Primer hipotiroidinin açık klinik şeklinde TH düşük TSH ise yüksektir. Primer hipotiroidin subklinik şeklinde (Kompanse hipotiroidi) TH normal, TSH yüksektir. Hipotalamik veya hipofizer hastalığa bağlı sekonder hipotiroidide ise TSH düşük veya normal sınırdadır. Primer hipotiroidideki gibi yükselme görülmez.

TSH ölçümü sadece primer hipotiroidiyi tanıda çok duyarlı bir laboratuvar testi olmakla kalmaz, hipotalamo-hipofizer bir hastalığa bağlı nöroşirürjikal bakımı gerektirecek bir durumun da tesbitini sağlar. Tiroid dışı bir hastalığa bağlı T4 düşüklüğü gösterenlerde de TSH düşük veya normal bulunur. Organik hastalığa bağlı sekonder hipotiroidi ile tiroid dışı bir hastalığa bağlı bir adaptasyon hipotiroidizmi yalnız bu ölçümlerle ayırd etmek mümkün değildir. TRH testine başvurulacak olursa, primer hipotiroidide de mübalağlı TSH artışı şeklinde bir cevap alamır; hatta, TSH'sı normale yakın çok hafif primer hipotiroidide bile normal üstü TSH artışı gözlenir. Hipofizer yetmezliğe bağlı hipotiroidide ise TRH'dan sonra TSH artışı gözlenmez, ancak, bazı normal kişilerde özellikle yaşlılarda da artış az olabilir. Tiroid dışı hastalığa bağlı adaptif hipotiroidilerin çoğunda da böyledir. Hipotalamik hipotiroidide ise TSH artışı normal sınırlardadır; ancak, zamanlama farkı vardır. Normale nazaran bu artış daha geç ortaya çıkmaktadır.

1-131 yakalama testi genellikle düşük olmakla birlikte normal veya çok yüksek de bulunabilir. Aşırı iod alan veya radyokontrast ilaç kullanılmış bulunan normal kimselerde de 1-131 yakalama testi düşük olabilir. TSH verilmişinden evvel ve sonra 1-131 yakalama oranı ölçülmesi veya T4 tayini eskiden primer hipotiroidiyi sekonderden ayırd etmede kullanılmakta idi.

Hipotiroidide Bazal Metabolizma düşüktür. Aşit refleksi relaksasyon fazı uzamıştır. Muhtelif enzimler de (SGOT, Laktik Dehidrogenaz, Kreatin fosfokinaz) artabilir. Dilüsyonel hiponatremi bulunabilir. Kolesterol, trigliserid karsinoembriyonik antijen ve karoten sıklıkla yükselmiş, angiotensin konverting enzim azalmıştır. Bunlar

Tablo 2. Bebeklerde ve Çocuklarda L-tiroksin Dozu

Yaş	u.g/kg/gün	Doz  Xg/gün
1-12 ay	7-15	25-50
1-5 yaşlar	5-7	20-100
5-10 yaşlar	3-5	100-150
10-20 yaşlar	2-4	100-200

taniyı telkin eder, ancak teyid etmekte yardımcı değildirler.

### TEDAVİ

Hipotiroidi tedavisinde genellikle L-Tiroksin (T4) kullanılmaktadır. Tiroid ekstraktlarının aktif hormon içerikleri sabit değildir. Biyolojik etkilerinde geniş oynamalar gözlemlendiğinden bugün pek kullanılmamaktadırlar. T4 ve T3 içeren fizyolojik kombinasyonlu preparatlarla, yalnız T3 içerenler (T3 spesifik bazı klinik durumlarda kullanılır) serum T3 düzeyinde geniş oynamalar husule getirdiklerinden ve T4 düşük kaldığından hipotiroidin kronik tedavisinde kullanılmamaktadır. T4 preparatı kullanıldığında, T4 periferde T3'e dönüşmekte ve normal T4 ve T3 düzeyleri temin edilerek fizyolojik bir replasman sağlanmaktadır; böylece tiroid hormonlarında geniş oynamalar önlenmektedir.

Erişkinde hipotiroidin klinik ve biyosimik belirtilerini gidermek için yeterli doz 0,1-0,2 mg (1.0-2.0 u.g) T4/gündür. Bebeklerde bu doz 6 ıxg/kg/gün, çocuklarda 3-4 |xg/kg/gündür (Tablo 2).

Tedaviye küçük dozla 0,05/u.g/gün başlayıp tedricen (1'er hafta ara ile) artırmak uygun olur. Yaşlı ve kardiyak hastalarda başlangıç dozu, angina pectoris veya kalb yetmezliğini önleme amacıyla daha düşük tutulmalıdır (0,025 u.g/gün). Bazı riskli vak'alarda başlangıçta bu dozun gün aşırı verilmesi uygun olabilir. Bazı koroner kalb hastalarında tam doz replasman mümkün olmayabilir; ancak bu durum nadirdir. Bu gün beta adrenerjik blokaj yapan ilaçlarla tam doz vermek mümkündür. T4 dozu arttıkça, beta blokörü de arttırmak gerekir. Hastaların çoğunda klinik ve biyosimik hipotiroidi kontrolü 0,1-0,15 mg/gün Tu ile sağlanmaktadır. T4'ün günlük tek doz halinde verilmesi T4, T3 veya TSH seviyelerinde çok az veya hiç mesabesinde oynama yapmaktadır. Yaşlıların daha az T4'e ihtiyacı vardır. İntestinal hastalıklarda absorpsiyon azaldığı için daha çok T4 ihtiyacı olabilir. Phenytoine ve Rifampim T4 ih-

tiyacını artırır. Kışın T4 dozunun hafifçe arttırılmasına ihtiyaç duyulabilir. Nadiren T4 tedavisi sırasında allerjik deri reaksiyonları gözlemlenir. Tedavinin yetersizliği başlıca klinik cevaba göre değerlendirilmelidir. T4 alan klinik ötiroid hastaların serum T4 ve T3 değerleri normal veya normalin hafif üstünde bulunabilir.

Yüksek TSH, tedavinin yetersiz olduğunu gösterir. Buna mukabil sensitif metotla yapıldığında TSH'nın sub normal oluşu iyi tedaviyi gösterir. Pratik açıdan bazı hastaların TSH seviyesi biraz yüksek iken kendilerini iy hissetmeleri, diğer bir kısmının ise T4 hafif yüksek iken rahatlamaları dikkate alınacak olursa, dozaj ayarlamasını sadece test sonuçlarına bakarak değil, klinik durum da dikkate alınarak yapılması uygun olur.

Semptomu olmayan T4'ü normal, TSH'sı yüksek subklinik hipotiroidin tedavisi yapılmalıdır? Tiroid büyüklüğü bir endikasyon teşkil eder. Müphem semptomları olanlarda da yapılmalıdır. Semptomsuz subklinik olanlara küçük doz T4 verilmeli, zaman zaman da testler yapılarak aşikâr klinik hipotiroidi olup olmadığı araştırılmalıdır.

Tirotoksikoz için ablatif tedavi görüp hipotiroidiye girenlerde kalan tiroid dokusundaki otonom çalışma nedeniyle küçük doz T4 replasmanı gerekebilir (Ekzojen T4 endojen tiroid hormonu yapımını supprime edemeyeceğinden tirotoksikoz gelişebilir).

Hipofizer hastalığa sekonder hipotiroidide replasman aynı şekilde yapılmalıdır; ancak, T4 vermeden önce mutlaka kortizol ile replasman tedavisine başlanmalıdır. Zira yalnız T4 verilmesi adrenal krizi presipite edebilir.

Tiroid kanseri için ablatif tedaviden sonradaki T4 ile replasmanda biyosimik kontrol için özel bir dikkat gerekir. Bu hastalarda TSH'nın tüm süpresyona uğratılması grekmektedir ve bunun için daha yüksek doz T4'e ihtiyaç olabilir; tiroid hormonu dozu TSH'yı normal seviyede tutacak miktarın üstüne çıkarılmalıdır. TRH'ya TSH cevabına bakılarak TSH'nın tam süpresyona uğramış olması doz yeterliliğini doğrular Ca'nın kontrolü için yapılacak incelemede T4 6 hafta evvel kesilip T3 verilmeli (4x20 u.g) incelemelerden ve iod 1-131 verilmesinden 10 gün evvel T3'de kesilmelidir.

Replasman ile hipotiroidi bulgu ve belirtilerinin pek çoğu bir kaç ay içinde kaybolur. Bununla birlikte anemi, anormal STH ve Prolaktin

Tablo 3. Geçici Hipotiroidi Yapan Haller

Antitiroid ilaçlar ve iodyerilmesi
Subakut Tiroidit
Otoimmün Tiroidit
Doğumdan sonra (Gebelik sırasında hipotiroidide geçici düzelme olabilir)
Hipotiroididen-Hiperteroidiye geçiş
Schmidt Sendromunda
Tiroid hormonu ile uzun süre tedavi yapıldıktan sonra kesilmesinde
TDG'de post-operatuar periyotta
I-131 ile tedavi sonrası
Hipotalamik hastalığın spontan düzelmesinde
Yeni doğmuş bebeklerde

sekresyonu gibi bozukluklar 4-6 hafta devanı edebilir.

Hipotiroidi basit ve etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Nadiren hipotiroidi iodyer, lityum veya bir ilaç kullanımına bağlı olabilir; bu koşullarda tedavi sadece bunların kesilmesinden ibarettir. Hipotiroidinin geçici tipi olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Geçici hipotiroidi Tablo 3'de verilmektedir. Bu hastaların pek çoğunda hayat boyu tedavi gerekebilir.

Miksödem koması hayatı tehdit eden acil durumlardan birini oluşturmaktadır. Spontan olarak soğuğa maruz kalmakla, enfeksiyona bağlı olarak, solunum yolları hastalığı sonucu, narkotiklerin, sedatiflerin kullanılmasını takiben ortaya çıkar ve tedricen gelişir. Hastaların çoğunda belirgin hipotiroidi belirtileri mevcuttur; genellikle hipotermi vardır. Ancak hassas kalibre edilmemiş dereceler normalin 1-2°C altını pek kaydetmezler ve hipotermi gözden kaçabilir; ayrıca komada olmayan hipotiroidi hastalarda da hipotermi

bulunabilir. Stupor veya komaya ilaveten hipoventilasyon (Solunum adeleleri ve solunum merkezi disfonksiyonları sonucu) hipoksiya, hiperkapniya, Hiponatremi (Dengesiz ADH salınımı sonucu su birikmesi), hipotansiyon, konvülsiyon ve hipoglisemiya bulunabilir (Kortizol yetersizliği ve hipotiroidiye bağlı glukoneogenez azalması)

Acil olarak tedavisi gerekir. Yoğun bakım ünitesinde yapılmalıdır. Şüphelenildiğinde ST3, ST4 ve TSH için kan alındıktan sonra sonuç beklenmelidir.

İlemeden hemen T4 (IV) başlangıç dozu 0,3-0,4 mg verilir ve günde 0,1 mg ile devam edilir. Bazı uygulayıcılar T3 zerkinin çabuk etkisi nedeniyle tercih ederler (Hazır T3 preparatı mevcut değildir, hazırlanması güçlük arz edebilir); yüksek doz T4 ile kalp debisi, kan basıncı ve mental durum 24 saat içinde düzelmektedir (Hipotiroidi bebeklerde en geç bir hafta içinde düzelmektedir). Hidrokortizon 100-300 mg gün infüzyon halinde verilebilir. Ventilasyon dikkatle izlenmeli üst solunum yolu tıkanması aspirasyon veya bypas ile açılmalıdır; entübasyon ve respiratör gerekebilir. Enfeksiyon varsa kuvvetli antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Hipotermi 32°C altında ise kötü prognoza işaret eder. Hasta sadece örtülmekle yetinilmelidir. Başka tedbirlerle ısıtmağa kalkmak vazodilatasyona ve hipotansiyona neden olabilir. Hipotansiyon için pressöramin kullanılmamalıdır. Kardiyak aritmiler için risk teşkil eder, Hipoglisemi varsa koma süresince glükoz infüzyonu yapılmalıdır. Mevcut hiponatremi dilüsyonel olduğundan ve total Na azalmadığından, hipertonik NaCl verilmemelidir. Kalp yetersizliğini presipite edebilir. Sıvı ihtiyacı azdır, su zehirlenmesi sıvı kısıtlanmasıyla tedavi edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Browning M, CK Benêt WK, Kirkaldy SA, Joung RT: Intraindividual variation of thyroxin, triiodothyronine and thyrotropin in treated hypothyroid patients: implications for monitoring replacement therapy. *CI Chemistry* 34/4: 696, 1988.
2. Capiferri R, Everd D: Investigation and Treatment of hypothyroidism *CI in Endocr and Metab.* 8: 3,1979.
3. Greenspan FS, Forshan PH: Basic, clinical Endocr. Lange 155,1983.
4. Ingbar SH, Williams, Textbook of. Endocrinology VB Saunders Co. 775,1985.
5. Lamberg BA: Aetiology of Hypothyroidism, *Clinics in Endocr and Metab* 8: 3,1979.
6. Same PH, Refetoff S, Rosenfield RI, Farrioux JP: Sex hormone-Binding globulin in the Diagnosis of peripheral Tissue Resistance to thyroid hormone: The value of changes after short term Triiodothyronine administration. *J CI Endocr and Metab* 66: 740,1988