

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 202

- I. Hipertiroidinin en sık nedenidir.
II. TSH reseptörüne karşı oluşan antikorlar hastalığa neden olur.
III. Otoimmün bir hastalıktır.

Tiroidin Graves hastalığıyla ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

- A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notalarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notalarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR



TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

283

Tirotoksikoz Nedenleri

Tiroid bezinin fazla çalışmasına bağlı gelişen durumlar

- Graves hastalığı
- Toksik nodüler guatr
- Toksik adenom
- Jod-Basedow sendromu

Tiroid bezinden hormon sekresyonunun artmadığı durumlar

- Subakut tiroidit
- Fonksiyonel metastatik tiroid kanseri
- Struma ovarii
- İyatrojenik (Hipotiroidizmin fazla tedavisi)

- Artmış tiroid hormon sentezi ile ilişkili hastalıklar RAIU'nun artmasına yol açarken, diğerleri RAIU'nun azalması ile karakterizedir.
- **Struma ovarii** over teratomu içinde tiroid dokusunun olmasıdır.

Radyoaktif iyot tutulumu

Tüm vücutta artmış RAI tutulumu (Artmış hormon sentezi)

Normal veya artmış RAI tutulumu

Tüm vücutta azalmış RAI tutulumu (Önceden sentezlenmiş hormonun salınımı)

Hiç ya da azalmış RAI tutulumu

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Graves• Toksik adenom (Plummer hast.)• Toksik MNG• Trofoblastik hastalık• TSH sekrete eden hipofiz adenomu• Tiroid hormon direnci | <ul style="list-style-type: none">• Ağrısız tiroidit• Amlodaron ilişkili tiroidit• Subakut tiroidit• İyatrojenik tirotoksikoz• Struma ovarii (Overde artmıştır)• Akut tiroidit• Foliküler tiroid kanseri metastazları• Palbasyon tiroiditi |
|--|---|

Klinik Bilimler 202. soru

Tusdata Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 283

GRAVES HASTALIĞI (TOKSİK DİFFÜZ GUATR)

- Tüm olguların %60-80'inden sorumludur. **Hipertiroidinin en sık nedenidir.**
- Kesin nedeni bilinmeyen **otoimmün** bir hastalıktır. Güçlü bir ailesel yatkınlık söz konusudur. **Kadınlarda daha sık** (2-3 kat) görülür. En çok 20-40 yaş arası kadınlar etkilendir.
- **Graves triadi:** Tirotoksikoz, diffüz guatr, tiroid dışı bulgular (oftalmopati, dermopati [pretibial miksödem], tiroid akropati, jinekomasti ve vitiligo gibi)
- Graves hastalığında tiroid bezi **diffüz** olarak büyür ve vasküleritesi artar.

Klinik

- Tirotoksikozla birlikte ekstratiroidal tutulum tanı koymak gereklidir.
- Tirotoksikoza bağlı olarak sıcak intoleransı, artmış terleme, susama, kilo kaybı, çarpıntı, sınırlılık, bitkinlik, hiperkinez, tremor görülür.
- En sık GİS belirtisi artmış bağırsak motilitesi ve ishalıdır.
- Kadınlarda amenore, düşük insidansında artış gözlenir.

- Yaşlılarda atriyal fibrilasyon ve konjestif kalp yetmezliği olur.
- Cilt sıcak ve nemlidir, koyulaşma olabilir.
- Ince tremor, kas kaybı, tendon reflekslerinde artış gözlenir.
- Oftalmopati % 25-50 civarında hastada görülür.
- **Göz bulguları:** Göz hareketlerinde kısıtlılık ve ağrılı göz hareketleri, üst göz kapağında spazm ve retraksiyon (**Dalrymple bulgusu**), lid lag (**von Graefe bulgusu**), eksternal oftalmopleji, proptozis ve eksotalmus, konjunktivanın ödem ve konjesyonu (**kemozis**).
- **Eksotalmusun nedeni** retroorbital boşlukta doku ödemi ve mukopolisakkarit birikimidir. Bu durumun tirotoksikoz ile ilgisi yoktur. **Tedavi ile (ötiroid olmakla) düzelmektedir.**

Tanı

- Klinik tablodan tanı konulabilir. **T₃, T₄ yüksek, TSH baskılanmıştır.**

Klinik Bilimler 202. soru

Tusdata Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 284

- **Anti-Tg ve anti-TPO** % 75 vakada yüksek bulunabilir ancak spesifik değildir.
- **Tiroïd stimulan antikorlar (TsAk) ve TSH reseptörüne karşı uyarıcı otoantikorların gösterilmesi tanısaldır.**
- Oftalmopatinin değerlendirilmesi için orbita MR çekilmesi uygunudur.
- **Radyoaktif iyot uptake değerleri de yüksektir (% 45-90).**

Tedavi

- Graves hastalığının klasik tedavi yöntemleri antitiroid ilaçlar, radyoaktif ¹³¹I ile ablasyon tedavisi ve tiroidektomıdır.
- **Uygulanacak tedavinin seçiminin belirleyen kriterler:** Hastanın yaşı, hastalığın ciddiyeti, bezin büyüklüğü, eşlik eden patoloji, oftalmopatinin şiddeti, hastanın tercihi, gebelik arzusu...
- **Geçmişte en sık uygulanan cerrahi tedaviydi.** Günümüzde cerrahi dışı seçenekler daha çok tercih edilmektedir.

Antitiroid ilaçlar

- Bazi hastalarda **medikal tedavi tek başına yararlı olabilir.** Tiyonamidlerle 1 veya 2 yıllık tedavinin ardından hastaların üçte birinde ilaç tedavisi kesilip uzun dönem remisyon sağlanabilir. Ne var ki hastaların çoğunda RAI veya ameliyat ile definitif tedavi gereklidir.
- **Antitiroid ilaçlar genellikle radyoaktif iyot veya cerrahi tedavinin hazırlık aşamasında da kullanılır.**
- Taşikardi için **beta blokerler** eklenebilir.
- Süper doymuş potasyum iyodür (SSKI) içeren **Lugol çözeltisi ameliyattan önce 7-10 gün süreyle** verilebilir. Tiroid kan akışını ve bezin damarlanması azaltmada ve ayrıca Wolff-Chaikoff etkisi yoluyla hızlı bir şekilde ötiroid **durumuna ulaşmada** yararlı olduğu düşünülse de, segilmiş durumlarda kullanımları gerekmeyebilir.

Hipotiroidizm Sebepleri

Primer

Tiroïd gelişimindeki genetik defektler

Tiroïd hormon rezistans sendromu

Postablatif: cerrahi, radyoiyot tedavisi veya eksternal radyasyon

Otoimmün hipotiroidizm: Hashimoto tiroiditi

İyot eksikliği

İlaçlar (İtyum, iyodürler, p-aminosalisilik asit)

Konjenital hipofosfatazik defekt / dichormonegonatik mutasyon

Klinik Bilimler 202. soru

Tusdata Patoloji Ders Notu(Ortak Not) 2. Fasikül Sayfa 487

GRAVES HASTALIĞI

- **Endojen hipertiroidizmin en sık nedenidir.**
- **Hipertiroidizm, ekzoftalmi** ve bazı vakalarda **pretibial miksödemden** oluşan bir triadi vardır.
- Genç erişkinlerde sık olur (20-40 yaş arası pik yapar).
- K:E oranı 7:1'dir. Ailevi yatkınlık vardır. HLA-DR3 kalıtımıyla ilişkili bir olaydır.
- **Patogenez:**
 - Serumda değişik otoantikorların bulunduğu otoimmün bir hastalıktır.
 - Bu otoantikorlar özellikle **TSH reseptörlerine tutunur** ve sıklıkla TSH gibi davranışları. Hücrenin çoğalması ve aktivitesi uyarılmış olabilir.
 - Önemli antikor örnekleri: **tiroid stimülen immünoglobülin (TSI)**, **tiroid growth-stimulating immünoglobülin (TGI)**, **TSH binding inhibitör immünglobülin (TBII)**.
 - Genetik yatkınlıkta immün fonksiyon genleri; sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (**CTLA- 4**), protein tirozin fosfataz-22 (**PTPN-22**) ve **HLA-DR3** mutasyonu izlenir.



**Orbital preadiposit fibroblastlar TSH reseptörleri taşırlar. Retroorbital dokunun CD 8'lerle inflamasyonu, ekstraoküler kaslarda ödem, GAG sentezi ve adiposit artışı egzoftalmus mekanizmalarıdır.

- Tiroidin otoimmün hastalıkları Graves'ten Hashimoto'ya dek uzanan bir spektrum sergiler.
- Her iki hastalıkta da diğer otoimmün hastalıkların insidansı artmıştır.
- **Morfoloji:**
 - Folikül epiteli uzun kolumnar epitel ile döşelidir ve **papiller yapılar içerir, normalden kalabalıktır**.
 - Papiller kanserin aksine papiller yapılar **fibrovasküler core içermezler**.
 - Kolloid soluktur ve güve yeniği izlenimi vardır.
 - **Germinal merkezler** sıktır.
 - İnflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır.
 - **Diffüz hipertrofi-hiperplazi** görülür.
- **Klinik Özellikler:**
 - Triadda adı geçen değişiklikler olur (Bak. Konu başı).
 - Bunlardan en az görüleni pretibial miksödemdir.
 - Bacak ve ayakların ön yüzünde lokalize kalınlaşmalar ve hiperpigmentasyonla karakterizedir.
- **Laboratuvara serbest T4 ve T3 artmış, TSH azalmıştır.** Tiroidin antikorlar tarafından stimulasyonu devam ettiğinden **radyoaktif iyod uptake'i artmıştır**. Diffüz uptake görülür.

Tanı:

- Iyot eksikliği → Tiroid bezinin iyodu tutma gücü artar (TSH iyot pompasını uyarır) → Guatr → Tiroid hormon sentezi artar → MIT ve T3 sentezi artar → T3/T4 oranı büyür.
- TSH etkisi ile **önce diffüz sonra nodüler** olarak büyür.
- **Klinik olarak ötiroid durumda T4 düşük, T3 yüksek ve TSH normal veya hafif yüksek** bulunur (metabolik olarak daha aktif ancak daha az iyot gerektiren T3'ün artması, vücuttan bir savunmasıdır).
- **Tanıda idrarda iyot tayini gereklidir.**

Tedavi:

- Korunmada iyotlu tuz kullanımı önemlidir. Iyot eksikliği gelişen kişilerde intramusküler iyot enjeksiyonu tedavide etkindir.

HİPERTİROIDİ

Hipertroidi, tiroid hormonlarının aşırı sekresyonu sonucu ortaya çıkar.

Hipertiroidi Nedenleri:

- **Tiroid bezi stimülasyonu**
 - Graves hastalığı*
- **Tiroid bezinde otonomi**
 - Toksik multinodüler guatr*
 - Toksik soliter adenom*
- **Tiroid follikül yıkımı (tiroidit)**
- **Eksojen tiroid hormonu***
- **Ektopik tiroid dokusu**
 - Struma ovarii
 - Metastatik folliküler tiroid kanseri

Klinik Bilimler 202. soru

Tusdata Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 827

Graves Hastalığı:

- Çocuklarda hipertiroidinin en sık nedenidir. Otoimmünite sonucu ortaya çıkar.
- **Tiroid reseptörlerine karşı olmuş tiroid reseptör stimülasyon antikorlar (TRAb) tiroid hormonu yapımını uyarırlar.** Bu antikorların yanlanma süresi TSH'dan daha uzundur ve uzun etkili tiroid stimülasyon antikorlar (LATS Ab) olarak adlandırılırlar.
- **HLA-DR3 ve HLA-B8 doku grubu ile ilişkisi vardır.**
- Oftalmopatiden TRAb'ler değil primer olarak retrobulber dokuya karşı gelişmiş antikorlar sorumlu tutulmaktadır.
- Timusun büyümesi, splenomegali, lenfadenopati, tiroid bezine infiltrasyon ve retroorbital dokuya plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu, periferal lenfositozis gözlenebilir.

Klinik:

- **Kızlarda erkeklerde göre 4 kat daha fazladır, en sık 15 yaş üzerinde görülür.**
- Aile öyküsü vardır. Remisyon ve eksazerbasyonlarla sıklık bir gidiş gösterir.
- Tiroid diffüz büyümüştür, genellikle yumuşaktır. Bez üzerinde üfürüm işitilebilir.
- **İlk bulgu genellikle emosyonel düzensizlik ve buna eşlik eden motor hiperaktivitedir.**

Daha ne denilebilir ki?
Öncülerin tümünü de
sadece iki madde ile **tam isabet** vurmışız.

- **Propiltiyourasil, metimazol ve karbimazol;** iyodürler ve tirozinden tiroid hormon oluşumunu engeller.

Tiroid hormonlarının taşınması

- Serbest % 1
- Bağlı % 99
 - ✓ Tiroksin bağlayıcı **globulin (TBG)**
 - ✓ Tiroksin bağlayan **prealbümin**
 - ✓ Tiroksin bağlayan **albumin**
- Hormonlar sadece serbest haldeyken aktiftir. **Bu nedenle TBG seviyelerindeki değişiklik serbest hormon düzeylerini etkiler.**
- **Hepatik bozuklukta** TBG azalır. Serbest hormon artar. Negatif feedback ile hormon yapımı azalır.
- **Gebelikte** östrojen, TBG sentezini artırır, böylece serbest hormon seviyeleri azalır.
- TSH salgısı ile tiroid bezi uyarılır ve sentez artar. Sonuç olarak gebelikte serbest T_4 normale gelirken, total tiroid hormon miktarları artar.
- Hipotalamustan salınan TRH, hipofizden TSH salınımını sağlar.
- TSH, α ve β alt ünitelerinden oluşur. α alt birimi LH, FSH, hCG ile benzerdir. Bu üç hormonun alfa subünitleri aynıdır. İşlevsel özgüllüğü β alt birimi sağlar.
- TSH'nin yarı ömrü yaklaşık 60 dakikadır. Böbrek ve karaciğerde yıkılır.
- Salgılanma pulsatildir ve sirkadiyen ritim gösterir.

TSH'NIN ETKİLERİ

- TSH reseptörü Gs üzerinden adenilil siklaz aktivasyonu yapan bir G protein-eşleşmeli reseptördür. Aynı zamanda fosfolipaz C (PLC)'yi aktive eder.
- TSH reseptöründe ek olarak tiroid hücreleri IGF-I, EGF ve diğer büyümeye faktörlerini eksprese ederler.
- IGF-I ve EGF büyümeye etkili iken, interferon γ ve tümör nekroz faktör (TNF) büyümeyi inhibe ederler.
 - ✓ **Dakikalar içinde oluşan etkiler:**
 - İyodür bağlanması, hormon sentezi, tiroglobülinin kolloide salgılanması ve kolloidin endositozu artar.
 - ✓ **Saatler içinde oluşan etkiler:**
 - İyodür tutulması ve kan akımı artar.

Klinik Bilimler 202. soru

Tusdata Fizyoloji Histoloji Embriyoji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 478

- Toplumda hipertiroidinin en sık sebebi olan **Graves hastalığında**, TSH benzeri etki yapan oto antikorlar, tiroid bezindeki TSH reseptörlerini uyararak bezin fazla çalışmasına ve bol iyot uptake ederek hormon sentezinin artmasına neden olurlar.
- TSH reseptörleri fibroblastlar üzerinde de bulunmaktadır. TSH retrobulber bağ dokusundaki fibroblastlara bağlanarak glukozaminoglikan sentezini artırır. Sonuç olarak **egzoftalmi** oluşur.

TİROİD HORMONLARININ FİZYOLojİK ETKİLERİ

- Tiroid hormonları çok sayıda genin transkripsyonunu artırır.
- Çekirdek reseptörlerini aktive eder.
- Hücresel metabolik aktiviteyi artırır.
- Mitokondrilerin sayısını ve aktivitesini artırır.

Gebelerde Hipotiroidi:

- Gebelerde hipotiroidinin **en sık** nedeni **Hashimoto tiroiditidir**.
- Hipotiroidisi olup hamile kalan kadınlarla tiroid hormon ihtiyacı **%30-50 oranında artar**.
- Tiroid hormonları fetal beyin gelişimi açısından önemlidir. Bu nedenle hipotiroidisi olan gebe bir kadında mutlaka tiroid hormonu replase edilmelidir. Aksi halde çocukta **zihinsel gelişim bozukluğu** olabilir.
- Hipotiroid kadınlarında **gebelik öncesi** ve **gebelik sürecinde** TSH düzeyi < 2.5 mIU/L hedeflenmelidir.

TİROTOKSİKOZ

Tirotoksikoz; tiroid hormonlarının **düzeyinin fazlalığına** bağlı oluşan klinik ve metabolik tablodur.

Hipertiroidi ise tiroid hormonlarının **fazla üretilmesidir**.

Tirotoksikoz nedenleri:

- **Primer hipertiroidi:**
 - ✓ Graves hastalığı - **En sık**
 - ✓ Toksik adenom
 - ✓ Toksik multinodüler guatr
 - ✓ TSH reseptöründe aktive edici mutasyon
 - ✓ G_{α_i} subünitte aktive edici mutasyon (McCune Albright Sendromu)
 - ✓ Fonksiyonel tiroid karsinomu metastazı
 - ✓ Struma ovarii
 - ✓ Jod-Basedow fenomeni (iyot içeren ilaçlar)
- **Hipertiroidisiz tirotoksikoz:**
 - ✓ Subakut tiroidit
 - ✓ Sessiz tiroidit
 - ✓ Aşırı tiroid hormon kullanımı (Tirotoksikoz factitia)
 - ✓ Diğer tiroid bezinde destrüksiyon yapan sebepler: Amiodaron, radyasyon,
- **Sekonder hipertiroidi:**
 - ✓ TSH salgılayan pituiter adenom (TSH düzeyi yüksek veya normal olabilir)
 - ✓ *Tiroid hormon rezistans sendromu (nadir tirotoksikoz nörsülleri)*

Klinik Bilimler 202. soru

Tusdata Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 521

GRAVES HASTALIĞI

- Tirotoksikozun %60-80 nedenidir.** Dolaşımda tiroid oto-antikorları bulunabilir. Ailesel eğilim vardır.
- TSH reseptörünü uyaran **TSI antikorlarına** (Tiroid stimülan immünglobulin) bağlı gelişen otoimmün kökenli bir hastaluktur.
- TSI antikorları, TSH reseptörlerine bağlanır, folliküller uyarır ve hormon sentezini artırır. TSH düzeyi baskılanır. Hastalıkın 4 komponenti vardır.
- Tirotoksikoz
 - Diffüz guatr
 - Oftalmopati
 - Dermopati (pretibial miksödem)