



T.C.
SAÇLIK BAKANLIÇI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ TANILI HASTALARIN
KLİNİK SEYRİNİN DEÇERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif Selin YENİDOÇAN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Mart, 2022

T.C.
SAÇLIK BAKANLIÇI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ TANILI HASTALARIN
KLİNİK SEYRİNİN DEÇERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif Selin YENİDOÇAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Bülent CAN

TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI
Prof. Dr. Handan ANKARALI

İSTANBUL
Mart, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Elif Selin YENİDOĞAN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ TANILI HASTALARIN KLİNİK SEYRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRI ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğretim Görevlisi Bülent CAN

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Havva Gonca TAMER

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

.....

Doç. Dr. Kadriye AYDIN TEZCAN

İstanbul Kartal Dr. Lütfü Kırdar Şehir Hastanesi

.....

Tez Savunma Tarihi.....2022

Yazar Bildirimi

“SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ TANILI HASTALARIN KLİNİK SEYRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Elif Selin YENİDOĞAN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2022

İmza: _____

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Elif Selin YENİDOĞAN



Uzmanlık sürecinde hekimliğini örnek aldığım, bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a;

Tez sürecinin her aşamasında üzerimde büyük emeği olan, anlaşılır öğreticiliğiyle bana yol gösteren tez danışmanım saygıdeğer hocam Dr. Öğretim üyesi Bülent Can'a;

Tez çalışmamın istatistik aşamasında benden yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Handan Ankaralı'ya;

Asistanlık eğitimim boyunca eğitimime büyük katkı sağlayan tüm kıymetli hocalarıma;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tanımaktan mutluluk duyduğum başta eş kıdemlerim Dr. Ceren Kaplan Diri, Dr. Ayşegül Sağlam olmak üzere tüm dahiliye asistanlarına;

Can dostum, güzel kalpli arkadaşım Dr. Serap Aydemir Dikici'ye;

Hayatım boyunca sonsuz sevgisini hissettiğim ailem, canım annem Hacer Koloğlu, canım babam Sedat Yalçın, canım ablam Zülal Yalçın'a;

Ve birlikte her şeyi başarabileceğime inandığım, her güzel ve zor anımda yanımda olan, sevgisiyle beni her daim destekleyen canım eşim Furkan Yenidoğan'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Elif Selin YENİDOĞAN

Özet

SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ TANILI HASTALARIN KLİNİK SEYRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Subklinik hipertiroidi, hipertiroidinin hafif formudur ve altta yatan bir hastalığın ilk bulgusu olarak belirebilir. Atriyal fibrilasyon, osteoporoz, kalp yetersizliği gibi çeşitli komorbiditelere sebep olabilen subklinik hipertiroidi serum TSH seviyesine göre 2'ye ayrılır. Serum TSH seviyesi 0,1-0,4 mU/L aralığında olması "*hafif subklinik hipertiroidi*"; serum TSH seviyesi 0,1mU/L'den daha düşük seviyede olması ise "*şiddetli subklinik hipertiroidi*" olarak adlandırılır. Bu çalışmanın amacı, subklinik hipertiroidi ile başvuran hastalarda etiyoloji, klinik seyir ve tedavi gerekliliğinin değerlendirilmesi ve subklinik hipertiroidinin aşikâr hipertiroidiye ilerlemesini öngördürücü özelliklerin tespit edilebilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında iç hastalıkları veya endokrinoloji polikliniklerine başvuran subklinik hipertiroidi tanılı hastalar kesitsel olarak incelendi. Bilinen tiroid hastalığı olan veya tiroid hastalıkları nedeniyle tedavi alan hastalar dışlandı ve 106 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların demografik bilgileri, tıbbi öyküleri, biyokimyasal ve hormonal laboratuvar değerleri, radyoloji tetkikleri (tiroid sintigrafi, Tc^{99m} uptake, tiroid ultrasonografi, kemik mineral yoğunluğu ölçümü) ve inflamatuvar belirteçleri kaydedildi. Subklinik hipertiroidi etiyolojisi, verilen tedavi ve klinik sonlanımı ile ilgili verileri değerlendirildi ve arasındaki ilişkiler incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya dâhil edilen hastaların başlangıç (0.ay) TSH değerleri incelendiğinde %68'inde (n=72) hafif, %32'sinde (n=34) ise şiddetli subklinik hipertiroidi saptandı. Şiddetli subklinik hipertiroidi saptanan 34 hastanın %61,7'si (n=21) kadın iken %38,3'ü (n=13) erkekti. Başlangıç (0.ay) ortalama TSH değeri 0,17 uIU/mL tespit edildi. Hafif subklinik hipertiroidi ortalama TSH değeri 0,24±0,07 uIU/mL, şiddetli subklinik hipertiroidi ortalama TSH değeri 0,04±0,22 uIU/mL saptandı. Subklinik hipertiroidili hastaların etiyolojisinde; yapılan ultrasonografisinde 42 hastada (%39,6)

multipl nodül, 8 hastada (%7,5) hiperaktif nodül bulundu. 12 hastada (%11,3) ise TSH reseptör antikoru (TRAK) pozitifliği zemindeki Graves hastalığı ile ilişkilendirildi. TRAK pozitif olan 12 hastanın 7'sinin (%58,3) aşikâr hipertiroidiye ilerlediği tespit edildi. Toksik multinodüler guatra ilerlediği için operasyona yönlendirilen 10 hastanın 2'sinde papiller tiroid karsinomu tespit edildi. Aşikâr hipertiroidiye ilerlemesinde muhtemel tiroid uptake eşik değeri varlığı açısından değerlendirildiğinde tiroid uptake yüzde oranı 1,165'ten büyük olan hastaların aşikâr hipertiroidiye ilerlediği saptandı ($p=0,025$). Tedavi sürecinde %64,2'si ilaçsız takip edilirken kalan %35,8'lik kısmının anti-tiroid ilaç, radyoaktif iyot (RAI) tedavi veya cerrahi tedavi aldığı belirlendi. Metimazol tedavisi %21,7'lik ($n=23$) kısmı oluştururken, %1,9'u ($n=2$) propiltiourasil tedavisi, %9,4'ü ($n=10$) cerrahi tedavi, %1,9'u ($n=2$) RAI tedavisi, %8,6'sı ($n=9$) beta bloker tedavi aldığı saptandı. Hastaların %27,4'ü aşikâr hipertiroidiye ilerledi. Eşlik eden hastalıklar ile aşikâr hipertiroidiye ilerleme arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Aşikâr hipertiroidiye ilerleyenlerin ortalama başlangıç (0.ay) TSH değerlerinde bakıldığında 0,15 uIU/mL ve altında değerlere sahip olanların aşikâr hipertiroidiye ilerleyebildiği saptandı ($p=0,035$).

SONUÇ: Çalışmamızda subklinik hipertiroidide, aşikâr hipertiroidiye ilerleme riskini belirlemede başlangıçtaki TSH eşik değerinin 0,15 uIU/mL altında olması ve tiroid sintigrafisindeki Tc^{99m} uptake düzeyinin %1,165'ten büyük olmasının prediktif öneme sahip olduğunu tespit ettik. Subklinik hipertiroidinin aşikâr hipertiroidiye ilerlemesinde bu eşik değerlerinin anlamlı bir belirteç olabileceği ancak daha fazla sayıda hastayla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Subklinik hipertiroidi, subklinik hipertiroidi etiyolojisi, subklinik hipertiroidi tedavisi

Abstract

EVALUATION OF THE CLINICAL PROGRESS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM

INTRODUCTION AND AIM: Subclinical hyperthyroidism is the mild form of hyperthyroidism and may appear as the first sign of an underlying disease. Subclinical hyperthyroidism, which can cause various comorbidities such as atrial fibrillation, osteoporosis, and heart failure, is divided into 2 according to serum TSH level. Serum TSH level in the range of 0.1-0.4 mU/L “mild subclinical hyperthyroidism”; A serum TSH level of less than 0.1mU/L is called “severe subclinical hyperthyroidism”. The aim of this study is to evaluate the etiology, clinical course and treatment requirement in patients presenting with subclinical hyperthyroidism and to determine the predictive features of the progression of subclinical hyperthyroidism to overt hyperthyroidism.

MATERIALS AND METHODS: Patients who applied to the internal medicine or endocrinology polyclinics in Istanbul Medeniyet University Süleyman Yalçın City Hospital and were found to have subclinical hyperthyroidism between January 2017 and December 2021 were cross-sectionally analyzed. Patients with known thyroid disease or receiving treatment for thyroid disease were excluded and 106 patients were included in the study. Demographic information, medical history, biochemical and hormonal laboratory values, radiological examinations (thyroid scintigraphy, Tc99m uptake, thyroid ultrasonography, bone mineral density measurement) and inflammatory markers of the patients were recorded. The data on the etiology of subclinical hyperthyroidism, the treatment given and the clinical outcome were evaluated and the relationships between them were examined.

RESULTS: When the initial (0.month) TSH values of the patients included in the study were examined, mild subclinical hyperthyroidism was found in 68% (n=72) and severe subclinical hyperthyroidism was found in 32% (n=34). Of 34 patients with severe subclinical hyperthyroidism, 61.7% (n=21) were female and 38.3% (n=13) were male. The mean TSH value at baseline (0.month) was 0.17 uIU/mL. In patients with mild subclinical

hyperthyroidism, the mean TSH value was 0.24 ± 0.07 uIU/mL, and the mean TSH value in severe subclinical hyperthyroidism was 0.04 ± 0.22 uIU/mL. In the etiology of patients with subclinical hyperthyroidism; Multiple nodules were found in 42 patients (39.6%) and hyperactive nodules were found in 8 patients (7.5%). TSH receptor antibody (TRAb) positivity was associated with underlying Graves' disease in 12 patients (11.3%). It was determined that 7 (58.3%) of 12 patients with TRAK positive progressed to overt hyperthyroidism. Papillary thyroid carcinoma was detected in 2 of 10 patients who were referred to the operation because toxic multinodular goiter progressed.

In the progression to overt hyperthyroidism, when evaluated in terms of the possible thyroid uptake cutoff value, it was found that patients with a thyroid uptake percentage higher than 1.165 progressed to overt hyperthyroidism ($p=0.025$). During the treatment process, 64.2% were followed without medication, while the remaining 35.8% were found to have received anti-thyroid medication, RAI (radioiodine) treatment or surgical treatment. While methimazole treatment constituted 21.7% ($n=23$), 1.9% ($n=2$) propylthiouracil treatment, 9.4% ($n=10$) surgical treatment, 1.9% ($n=2$) RAI treatment, 8.6% ($n=9$) received beta-blocker treatment. Overt hyperthyroidism progressed in 27.4% of the patients. There was no significant relationship between comorbidity and progression to overt hyperthyroidism. When the mean initial (0.month) TSH values of those who progressed to overt hyperthyroidism were examined, it was found that those with values of 0.15 uIU/mL and below could progress to overt hyperthyroidism ($p=0.035$).

CONCLUSION: In our study, we found that the initial TSH cut-off value below 0.15 uIU/mL and the Tc99m uptake level greater than 1.165 % in the thyroid scintigraphy have predictive importance in determining the risk of progression to overt hyperthyroidism in subclinical hyperthyroidism. We believe that these cut-off values may be a significant marker in the progression of subclinical hyperthyroidism to overt hyperthyroidism, but studies with more patients are needed.

KEY WORDS: Subclinical hyperthyroidism, subclinical hyperthyroidism etiology, subclinical hyperthyroidism treatment

İçindekiler

Tablo Listesi	x
Şekil Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ	2
2.1.1 Tanım ve Prevalans	2
2.1.2 Etiyoloji.....	2
2.1.3 Klinik.....	4
2.1.4 Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	4
2.1.5 Subklinik Hipertiroidinin Olası Sonuçları	5
2.1.6 Subklinik Hipertiroidinin Yönetimi ve Tedavisi	7
2.1.6.1 Endojen Subklinik Hipertiroidi Tedavisi	9
2.1.6.1.1 Graves Hastalığında Tedavi.....	10
2.1.6.1.1.1 Antitiroid İlaç Tedavisi.....	10
2.1.6.1.1.2 Beta Bloker Tedavisi	11
2.1.6.1.1.3 RAI (Radyoaktif İyot)	
Ablasyon Tedavisi	11
2.1.6.1.1.4 Cerrahi Tedavi.....	11
2.1.6.1.2 Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler	
Guatr Tedavisi.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	14
3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	14
3.3 ÇALIŞMA TASARIMI.....	14
3.4 İSTATİSTİK.....	15
4, BULGULAR	16
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	22
5.1 TARTIŞMA.....	22
5.2 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	28
Kaynaklar	29
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	36

Tablo Listesi

2.1:	Hipertiroidi nedenleri	3
4.1 :	Demografik ve laboratuvar bilgileri	16
4.2 :	Subklinik hipertiroidili hastaların tiroid fonksiyon değerleri.....	17
4.3 :	Aşikâr hipertiroidiye ilerleyenlerin TSH değerleri	20
4.4 :	Subklinik hipertiroidi ve lipid paneli ilişkisi	21



Şekil Listesi

2.1 :	Endojen subklinik hipertiroidi tedavi endikasyonları.....	9
2.2 :	Endojen subklinik hipertiroidi tedavi yönetim şeması	13
4.1 :	Tiroid otoantikör pozitifliği dağılımı oranı.....	18
4.2 :	Subklinik hipertiroidili hastaların takiplerindeki son durum.....	19



AF.....	Atriyal fibrilasyon
ALT	Alanin aminotransferaz
Anti- TPO.....	Anti tiroperoksidaz antikoru
Anti-Tg	Anti-tiroglobulin antikoru
Ca	Kalsiyum
CRP	C reaktif protein
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FDA.....	Amerikan İlaç ve Gıda Enstitüsü
Fe.....	Demir
Hb.....	Hemoglobin
HbA1c.....	Hemoglobin A1c / Glikolize hemoglobin
Hct.....	Hematokrit
HDL.....	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner arter hastalığı
L1-L4	Lomber vertebra 1-4. Arası
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LEU	Lenfosit
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MMZ	Metimazol
MNG	Multinodüler guatr
MNG	Multinodüler guatr
NEU	Nötrofil
NEU/LEU.....	Nötrofil/ Lenfosit oranı
P	Fosfor
Papiller tiroid CA	Papiller tiroid karsinomu
PTH.....	Parathormon
PTU.....	Propiltiourasil
RAI	Radyoaktif iyot
sT3	Serbest triiyodotironin
sT4.....	Serbest tiroksin
Tc ^{99m}	Teknesyum 99m
TDBK.....	Total demir bağlama kapasitesi
TRAK.....	TSH reseptör antikoru
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
Wbc	Lökosit

GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertiroidi, tiroid bezinin artmış hormon üretimi sonucunda oluşan tiroid hormon fazlalığıdır. Aşikâr hipertiroidide baskılanmış serum tiroid stimulan hormon (TSH), yüksek serbest tiroksin (sT4) ve/veya triiodotironin (sT3) düzeyi mevcuttur. Subklinik hipertiroidide ise baskılanmış TSH ($<0,4\text{mU/L}$) ile normal düzeyde sT4 ve sT3 ile karakterizedir.

Subklinik hipertiroidi prevalansı yapılan birçok çalışmaya göre toplumda %0,7 ile %12,4 arasındadır [1-7]. Subklinik hipertiroidinin en sık sebepleri aşırı tiroid hormon alımına bağlı eksojen subklinik hipertiroidi yer almaktadır. Endojen subklinik hipertiroidi nedenleri arasında ise en sık toksik adenom, multinodüler guatr ve Graves hastalığı yer almaktadır.

Subklinik hipertiroidiye bağlı olarak atriyal fibrilasyon (AF) sıklığında artış [8], kalp yetmezliğinde [9] ve koroner arter hastalığında artış [10] ve azalmış kemik mineral yoğunluğu ve artmış kırık riskine yol açmaktadır [11].

Subklinik hipertiroidi etiyolojisi ve tedavi gerekliliğiyle alakalı literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada subklinik hipertiroidinin etiyolojisi, klinik seyri ve tedavi gerekliliği incelenmiştir. Aşikâr hipertiroidiye ilerlemesinde olası öngördüren faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1 SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ

2.1.1 Tanım ve Prevalans

Subklinik hipertiroidi, serum serbest tiroksin (sT4) ve serum serbest triiodotironin (sT3) normal düzeyde iken, serum tiroid uyarıcı hormonun (TSH) normalin altında olduğu biyokimyasal bir tanımlamadır. Hipertiroidinin hafif formudur. Normal sT4 ve sT3 ile baskılanmış $TSH < 0,4 \text{ mU/L}$ ile karakterizedir.

Subklinik hipertiroidisi olan kişilerde serum TSH seviyesinin $0,1-0,4 \text{ mU/L}$ aralığında olması hafif subklinik hipertiroidi olarak adlandırılır ve serum TSH seviyesinin $0,1 \text{ mU/L}$ 'den daha düşük seviyede olduğu şiddetli subklinik hipertiroididen daha sık görülür [12].

Subklinik hipertiroidi prevalansı %0,7 ile %12,4 arasındadır [1-7]. Bilinen tiroid hastalığı olan bireyleri dışlandığı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Araştırmasında (NHANES III) ise 16.533 kişinin %0,7'sinde subklinik hipertiroidi saptanmıştır [13].

Subklinik hipertiroidi görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Kadınlarda, sigara içenlerde, iyot eksikliği olan bölgelerde ve yaşlı erişkin popülasyonlarda daha sık görülmektedir [13, 14].

2.1.2 Etiyoloji

Subklinik hipertiroidi nedenleri, aşikâr hipertiroidi nedenleriyle aynı nedenlerden oluşmaktadır. Subklinik hipertiroidinin en sık nedenleri arasında; aşırı tiroid hormon alımına bağlı olan eksojen subklinik hipertiroidi

ve endojen subklinik hipertiroidi nedenlerinden toksik adenom, multinodüler guatr ve Graves hastalığı yer almaktadır.

Endojen subklinik hipertiroidi nedenlerinden olan multinodüler guatlara bağlı subklinik hipertiroidi, Graves hastalığına bağlı subklinik hipertiroidi nedenlerinden daha sık görülmektedir [15].

Subklinik hipertiroidi, tiroiditi olan hastalarda da görülür [16]. Graves oftalmopatisi olan ötiroid hastalarda [17] ve remisyonda Graves hastalığı olanlarda da subklinik hipertiroidi saptanmıştır [18].

Serum koriyonik gonadotropin hormonu yüksek olan sağlıklı gebelerde (özellikle ilk trimesterde), hiperemesis gravidarum veya koryokarsinom, mol hidatiform gibi trofoblastik hastalığı olanlarda da subklinik hipertiroidi görülebilmektedir.

Subakut granülomatöz tiroidit, ağrısız tiroidit, postpartum tiroidit, radyasyon tiroiditi subklinik hipertiroidi nedenlerindedir. TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormon direnci, eksojen tiroid hormon kullanımı ve malignitelere bağlı da görülebilmektedir.

Tablo 2.1: Hipertiroidi nedenleri

1. Normal veya artmış RAI tutulumu ile ilişkili hipertiroidi
➤ Graves hastalığı ➤ Toksik multinodüler guatr (TMNG) ➤ Toksik adenom ➤ Koriyonik gonadotropin hormon artışına bağlı nedenler ▪ Hiperemesis gravidarum ▪ Trofoblastik hastalık (Koryokarsinom, Mol hidatiform) ➤ TSH salgılayan hipofiz adenomu ➤ Tiroid hormon direnci
2. Azalmış RAI tutulumu ile ilişkili hipertiroidi
➤ Subakut granülomatöz (De Quervain) tiroidit ➤ Ağrısız tiroidit (Sessiz tiroidit, lenfositik tiroidit) ➤ Amiodarona bağlı tiroidit ➤ Palpasyon tiroiditi ➤ Radyasyon tiroiditi ➤ İatrojenik tirotoksikoz ➤ Struma ovarii ➤ Eksojen tiroid hormon kullanımı ➤ Foliküler tiroid kanseri yaygın metastazı

2.1.3 Klinik

Subklinik hipertiroidi tanısı olan hastalarda klinik hafiftir ve her zaman semptomatik olmayabilir. Kilo kaybı, tremor, taşikârdi, eforla nefes darlığı gibi semptomlar ise spesifik değildir.

Subklinik hipertiroidinin kemik mineral yoğunluğunda azalma, atriyal fibrilasyon (AF) riskinde artma, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı ve demans gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Subklinik hipertiroididen etkilenen ana hedef dokular iskelet ve kardiyovasküler sistemdir. Prematüre atrial kompleks, kardiyak kontraktilitede artış, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp hızında artış görülebilmektedir. Subklinik hipertiroidisi olan hastalarda uyku süresinde azalma, terleme, sinirlilik ve titreme gibi nedenlerden ötürü yaşam kalitesinde bozulma görülebilmektedir.

2.1.4 Tanı ve Ayırıcı Tanı

TSH normalin altında saptandığında, serum sT4 ve sT3 bakılmalıdır. 1-3 ay sonra geçici nedenleri dışlamak açısından tiroid fonksiyon testlerine tekrar bakılmalıdır. Baskılanmış TSH<0,4mU/L ile normal referans aralığında serum serbest T4 ve T3 düzeyi olmasıyla tanı konulur. Subklinik hipertiroidi biyokimyasal bir tanımlamadır. Subklinik hipertiroidi tanısı konulduktan sonra ise neden belirlenmelidir.

Ayırıcı Tanı: Kadınlarda doğurganlık döneminde gebelik durumu sorgulanmalıdır. İyot içeren kontrast maddeye maruziyet, önceden tiroid hastalığının olup olmaması, TSH'yi baskılayabilecek yüksek dozda glukokortikoid kullanımı sorgulanmalıdır. Dopamin kullanımı sorgulanmalıdır. 5-10 mg biotin yutulması tetkiklerde yalancı olarak düşük serum TSH seviyesine neden olabilir [19-21]. Bu nedenle biotin kesildikten 2 gün sonra testlerin tekrarlanması önerilir. Santral hipotiroidi de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Tanı konulduktan sonra nedeni belirlemeye yönelik tetkikler yapılmalıdır. Tüm hastalar, tiroid bezinin büyüklüğü veya nodülerite bakımından muayene edilmelidir. ⁹⁹Tc sintigrafisi veya RAIU (radyoaktif iyot uptake) testi yapılmalıdır, böylece artmış uptake tutulumu olan subklinik hipertiroidili

hastaları, düşük uptake tutulumu olan subklinik hipertiroidi tanılı hastalardan ayırmak mümkündür. Artmış RAI tutulumu; Graves hastalığı, multinodüler guatr ve otonom toksik nodüllerde gözlenir. Düşük RAI tutulumu tiroiditlerde ve dışarıdan eksojen hormon alımında görülebilmektedir.

Bir diğer tetkik ise tiroid otoantikorlarına bakılmasıdır. TSH reseptör antikoru (TRAK) pozitifse Graves hastalığının teşhisini destekler. Anti-TPO ölçümü otoimmün tiroid hastalıklarının teşhisinde rol oynar. Anti-TPO, Hashimoto tiroiditi tanısı dışında Graves hastalığında da saptanmaktadır. Anti tiroglobulin, Hashimoto veya Graves hastalığında pozitif olabilir, ancak tanı koydurucu değildir.

Tiroid ultrasonu yapılı ve nodül varlığı açısından değerlendirilir. Tiroid doppler usg'de artmış kan akımı varlığı (tiroid inferno paterni) aşikâr hipertiroidi tanısında rol oynarken, subklinik hipertiroidi tanısı olanlarda faydası henüz doğrulanmamıştır.

Osteoporoz riski olan kişilerde ve postmenapozal dönemdeki kadınlarda, kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi tedaviye karar verme ve izlemde önem taşımaktadır.

2.1.5 Subklinik Hipertiroidinin Olası Sonuçları

Aşikâr hipertiroidiye ilerleme: Aşikâr hipertiroidiye ilerleme, subklinik hipertiroidinin derecesi ve altta yatan hastalık ile ilişkili görünmektedir. Subklinik hipertiroididen aşikâr hipertiroidiye ilerleme oranlarında çelişkili veriler mevcuttur.

İskoçya'da 2024 kişi ile yapılan bir çalışmada, dört ay ara ile ölçülen serum TSH ($<0,4$ mU/L) düzeyine sahip subklinik hipertiroidili hastalarda, gözlemin ilk yılında %6,1 oranında aşikâr hipertiroidiye ilerlediği görülmüştür. Aşikâr hipertiroidiye dönenlerin sayısı az olmasına rağmen, serum TSH'si <0.1 mU/L olan hastalarda progresyon, TSH'si 0.1 ile 0.4 mU/L arasında olanlara kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla saptanmıştır [22].

Yeni Zelanda'da yapılan bir başka çalışmada ise endojen subklinik hipertiroidisi olan ve TSH $<0,25$ mU/L olan hastalar çalışmaya katılmıştır. 96 kişilik çalışmada aşikâr hipertiroidiye ilerleme 1 yılda %8 oranında

saptanırken, 5 yıl sonra bu oranın %26'ya yükseldiği görülmüştür. 5 yılda aşikâr hipertiroidiye dönen hastaların %9'unda Graves hastalığı, %21'inde nodüler guatr ve %61'inde otonom nodüller saptandığı görülmüştür [23].

Subklinik hipertiroidili hastalar incelendiğinde kendiliğinden normale döndüğü de görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada subklinik hipertiroidili hastaların haftalar ile 1 yıl sonra incelendiğinde %40-60'ının normale geldiği tespit edilmiştir [2].

Kemik ve mineral metabolizması: Subklinik hipertiroidi, postmenapozal kadınlarda azalmış kemik mineral yoğunluğuyla ilişkilendirilmiştir. Endojen subklinik hipertiroidi, kalça kırığı riskinde artışla ve herhangi bir kırıkla ilişkilendirilmiştir. Daha düşük TSH seviyeleri ($<0,10$ mU/L), daha yüksek kırılma oranları ile ilişkilendirilmiştir [11].

Kardiyovasküler etkiler: Subklinik hipertiroidisi olan bireylerde AF riskinde artış, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp hızında artış, artmış kardiyak kontraktilite gözlenmiştir [24, 25]. Prematüre atriyal kompleks, prematüre supraventriküler komplekste artış gözlenmiştir. Endotelial fonksiyonda artış, egzersiz intoleransı, koagülasyon markerlarında artış gözlenmiştir [26-29].

Atriyal fibrilasyon: Subklinik hipertiroidili hastalarda artmış AF riski mevcut gösterilmiştir [10]. Subklinik hipertiroidili hastalarda AF gelişme riski serum TSH $<0,1$ mU/L olanlarda daha sık gözlenmiştir [7].

Koroner kalp hastalığı: Endojen subklinik hipertiroidisi olan bireylerde koroner kalp hastalığı riski artmıştır [10].

Kalp yetmezliği: Subklinik hipertiroidide kalp yetmezliği riskinde artış söz konusudur [8, 9].

Demans: Bazı çalışmalar subklinik hipertiroidinin demans açısından risk faktörü olduğunu belirtmektedir [22, 30-34]. 70'li yaşlarında subklinik hipertiroidisi olan bireylerde yapılan prospektif kohort çalışmasında, hafif subklinik hipertiroidisi olanlara göre ciddi subklinik hipertiroidisi olanlarda demans riski daha yüksek gösterilmiştir [34].

Yaşam kalitesi: Endojen subklinik hipertiroidisi olan bireylerde yaşam kalitesi bozulabilmektedir [24]. Yaşam kalitesindeki değişiklikler; TSH baskılanma derecesi, subklinik hipertiroidinin ne kadar süredir mevcut olduğuna ve popülasyonlara bağlı değişiklik gösterebilmektedir. Uyku bozuklukları, eksojen subklinik hipertiroidisi olan hastalarda gösterilmiştir [35]. Endojen subklinik hipertiroidisi olan hastalarda ötiroid bireylere göre fiziksel ve zihinsel sağlık bileşenleri daha düşük tespit edilmiştir [36]. Bunun sebebi, subklinik hipertiroidili hastalarda terleme, çarpıntı, sinirlilik ve titreme gibi semptomlarla ilişkilendirilmiştir.

Metabolik etkiler: Hipertiroidi; kilo kaybı, serum kolesterol seviyesinde azalma ve insülin direncinde azalma ile seyrederek [37]. Hipertiroidili bireylerde serum total kolesterol seviyesi düşük, HDL kolesterol seviyesi yüksektir. Hipertiroidide normokrom normositer anemi mevcuttur, serum ferritin seviyeleri artabilir. Hipertiroidide kemik turn-overının artmasına bağlı olarak serum kalsiyum seviyesi artışına yol açarak parathormonun inhibe edilmesine ve buna bağlı olarak 25-Hidroksi vitamin D seviyesinde azalmaya yol açabilir.

Mortalite: Subklinik hipertiroidi ile mortalitede artış arasında risk var gibi görünmektedir. Bu risk düşüktür ancak TSH baskılanmasının artışıyla risk de artmaktadır. TSH 0,3-0,5mU/L arası baz alınarak yapılan, subklinik hipertiroidi ile kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi inceleyen beş popülasyona bağlı çalışmanın meta analizinde, tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitede artış anlamlı bulunmamıştır [38]. Buna karşılık, yapılan diğer 2 meta analizde, subklinik hipertiroidi ile tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite riskinin artmış olduğu saptanmıştır [39, 40].

2.1.6 Subklinik Hipertiroidinin Yönetimi ve Tedavisi

Hipotiroidi için tedavi alan hastalarda tiroid hormonu dozu fazla geldiğinde hastalarda subklinik hipertiroidi tablosu görülebilmektedir. Böyle durumlarda, yaşlı bireylerde subklinik hipertiroidiye bağlı olarak kemik mineral yoğunluğunda azalma ve atriyal fibrilasyon gibi morbiditelerde artış önem arz etmektedir. Bu nedenle, normal serum TSH düzeyini ayarlamak açısından uygun doz ayarı yapılmalıdır.

Tiroid kanseri tanısı alan hastalarda kanserin rekürrensini önlemek adına TSH salgılanmasını baskılamak için tiroid hormonu verildiğinde de subklinik hipertiroidi tablosu görülebilmektedir. Tiroid kanserli hastaların çoğunda subklinik hipertiroidi tablosu tedavi hedefidir. Bu hastalarda TSH supresyonunun faydasının, subklinik hipertiroidinin risklerinden daha ağır bastığı düşünülmektedir.

Endojen subklinik hipertiroidi tanılı hastaların tedavisine ilişkin az miktarda veri bulunmaktadır. Tedavi kararı; TSH supresyon derecesi ve subklinik hipertiroidinin komplikasyon riskine göre değerlendirilir. Bazı hastalarda kontrol tiroid fonksiyon testleri tamamen normale dönebilmesi nedeniyle mükerrer subklinik hipertiroidisi olmayan hastalara müdahale edilmesi düşünülmemektedir [2, 4].

Aşağıdaki yaklaşım; Amerikan Tiroid Birliği [41] ve Avrupa Tiroid Birliği [42] ve Türk Endokrin Metabolizma Derneği (TEMĐ) Tiroid Çalışma Grubu [68] ile büyük ölçüde uyumludur.

1- Komplikasyon açısından yüksek riskli hastalar;

Kardiyovasküler ve kemik mineral yoğunluğunda azalma riski olanlarda (65 yaş ve üzeri hastalar, osteoporozu olan, osteoporoz riski yüksek postmenopozal kadınlar, kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalar) komplikasyon açısından yüksek riskli olarak kabul edilmiştir. Bu hastalarda;

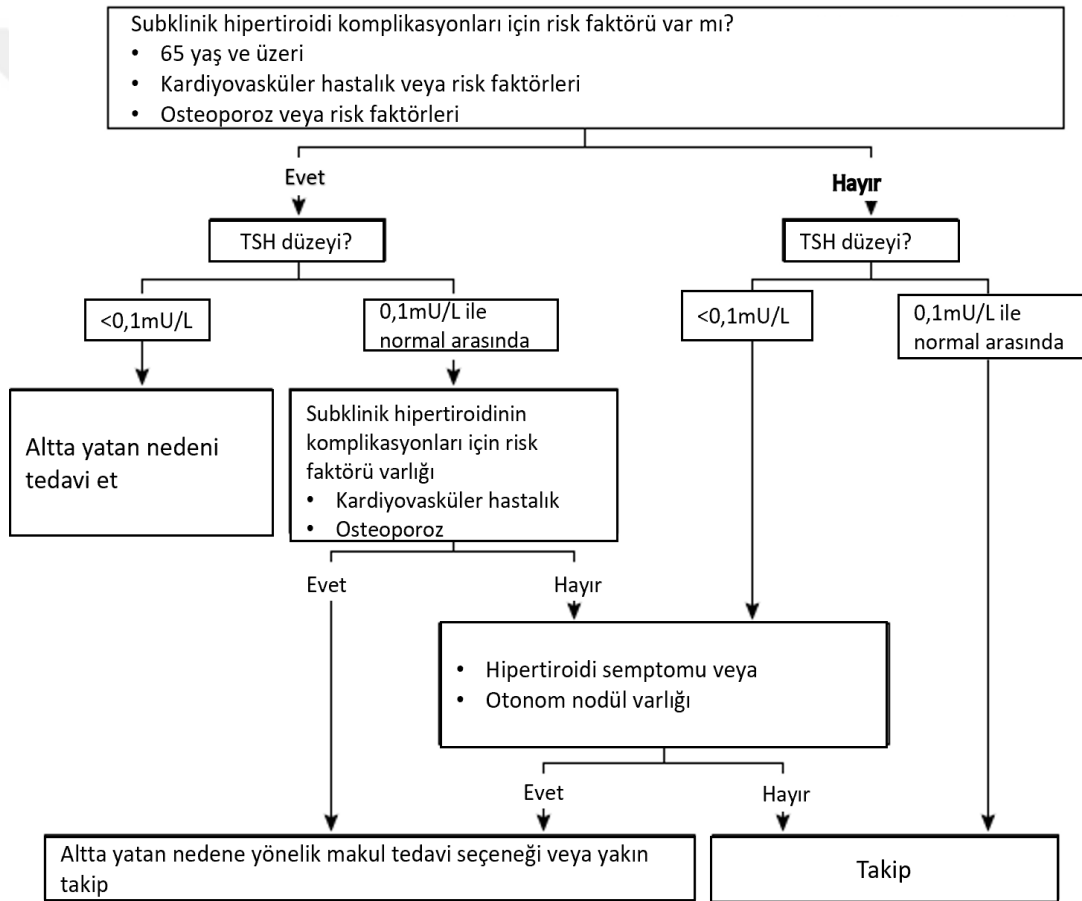
- Serum TSH<0,1mU/L ise subklinik hipertiroidinin altta yatan nedeni tedavi edilmelidir.
- Serum TSH 0,1-0,4 mU/L ise; altta kardiyovasküler hastalık varsa, kemik mineral yoğunluğu düşükse veya hipertiroidi semptomları var ise tedavi edilmesi önerilir. Ayrıca tiroid sintigrafisi ve tiroid uptake testinde bir veya birden fazla fokal artmış tutulum alanı var ise tedavi edilmesini düşünebiliriz. Çünkü otonom bir nodülün aşikâr hipertiroidiye ilerleme olasılığı yüksektir.

2- Komplikasyon açısından düşük riskli hastalar;

Komplikasyonlar açısından düşük riskli olan bireylerde (örneğin; 65 yaş altı ve menapoz öncesi kadınlarda) aşağıdaki yaklaşımı uyguluyoruz.

- Serum TSH<0,1 mU/L ise, hastada hipertiroidi semptomları varsa, hastanın tiroid sintigrafisinde veya uptake testinde bir veya birden fokal artmış tutulum alanı varsa tedavi edilmesi önerilir.
- TSH 0,1-0,4 mU/L ise sadece gözlem yeterlidir. 6 ayda bir olacak şekilde TSH, serbest T4, serbest T3 ölçümü yapılmalıdır.

Subklinik hipertiroidi tedavisinde kullanılan antitiroid ilaçların kalp hızını, prematüre atrial ve ventriküler kompleksleri, sol ventrikül kütle indeksini, ventriküler septal kalınlığı ve sol ventrikül arka duvar kalınlığını azalttığı gösterilmiştir [43].



Şekil 2.1: Endojen subklinik hipertiroidi tedavi endikasyonları

2.1.6.1 Endojen Subklinik Hipertiroidi Tedavisi

Subklinik hipertiroidide kullanılan tedavi seçenekleri, aşikâr hipertiroidi nedenleriyle aynıdır ve alta yatan etiyoloji ile ilişkilidir. Endojen subklinik hipertiroidi antitiroid ilaç, RAI veya cerrahi olarak tedavi edilebilir.

2.1.6.1.1 Graves Hastalığında Tedavi

Graves hastalığında tedavi, hem semptomları azaltmak üzere beta bloker tedavisi hem de antitiroid ilaç, RAI tedavisi veya cerrahi seçeneklerinden oluşan tiroid hormon sentezini azaltmayı amaçlayan tedaviden oluşur.

Semptomu olan hastada beta bloker tedavisi başlanmalıdır. Genellikle günlük tek doz ve beta 1 selektivitesi nedeniyle atenolol 25-50 mg verilir. Beta blokerler, artan beta adrenerejik aktivitenin neden olduğu hipertiroidi semptomlarını iyileştirir [44]. Bu semptomlar çarpıntı, taşikârdi, titreme, ısı intoleransı, anksiyete gibi semptomlardır. Propranolol de non selektif olması ve kısa etkili olması nedeniyle tercih edilebilir.

Tiroid hormon sentezini azaltmak için 3 tedavi seçeneği mevcuttur. Antitiroid ilaç tedavisi, RAI, cerrahi.

2.1.6.1.1.1 Antitiroid İlaç Tedavisi

Antitiroid ilaç tedavisi olarak metimazol (MMZ) ve propiltiourasil (PTU) tedavileri bulunmaktadır. Karbimazol birçok ülkede mevcut olan, ancak ülkemizde bulunmayan antitiroid ilaç tedavisinden bir diğeridir. Metimazol, propiltiourasile göre daha çok tercih edilmektedir [45-47]. Metimazol, propiltiourasile göre ötiroidizme daha hızlı ulaşır. Günde 1 defa doz olması nedeniyle hastalar tarafından ilaca daha iyi uyum sağlanır. Metimazol, RAI tedavisinden önce tiroid fonksiyonunu normalleştirmek üzere verildiğinde propiltiourasile göre RAI tedavisinin başarısızlığı üzerine etkisi propiltiourasile göre daha düşük saptanmıştır [46, 47]. Metimazol, PTU'ya göre daha az toksiktir. Propiltiourasil ise gebelikte, tiroid krizinde, RAI veya cerrahi tedavi istemeyen ancak metimazole karşı alerjisi olan hastalarda da tercih edilebilir. FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Enstitüsü), nadir gözlenen yan etki olsa da hepatotoksisite nedeniyle yetişkinlerde 1. Basamak tercih edilmemesini önermiştir [48, 49].

Antitiroid ilaç başlanmadan önce tam kan sayımı ve karaciğer enzimleri başta olmak üzere tetkikler istenmelidir [41]. Yapılan tetkiklerde karaciğer transaminazları üst sınırdan 5 kat yüksekse veya başlangıç nötrofil sayısı $<1000/\text{mm}^3$ ise tedavi başlanmamalıdır.

Agranülositoz, hepatotoksisite, pankreatit, deri döküntüsü, kaşıntı gibi yan etkiler görülebilir. Subklinik hipertiroidisi olan Graves hastalarında tedavide öncelikli olarak antitiroid ilaç tedavisi düşünülmelidir. Antitiroid ilaç tolere edilemiyorsa, nüks oluyorsa veya kardiyovasküler hastalığı olanlarda RAI tedavisi değerlendirilmelidir [50-52]. Subklinik hipertirodide genellikle düşük dozlarda 5-10 mg metimazol tedavisi verilmektedir.

2.1.6.1.1.2 Beta Bloker Tedavisi

Beta blokerler çarpıntı, taşikârdi, titreme, aksiyete ve ısı toleransı gibi semptomların iyileşmesini sağlarlar [44]. Propranolol, atenolol ve metoprolol tercih edilebilir.

2.1.6.1.1.3 RAI (Radyoaktif İyot) Ablasyon Tedavisi

Gebelik ve laktasyonda, orta ve şiddetli orbitopatide RAI tedavisi kontrendikedir. RAI tedavisi verilmeden 48 saat önce gebelik testi yapılmalıdır. RAI tedavisi verilmeden önce geçici hipertiroidi alevlenmesini önlemek adına metimazol ön tedavisiyle hasta ötiroid hale getirilmelidir [53, 54]. Yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda hipertiroidi alevlenmesi dekompanseasyona yol açabilir, o nedenle öncesinde ötiroid hale getirilmesi önem taşımaktadır. RAI tedavisinden 4-6 hafta önce metimazol ön tedavisine başlanmalıdır. RAI tedavisi planlananlarda metimazol ön tedavi alanlar RAI'dan 2 gün önce, PTU alanlar ise RAI'dan 7 gün önce kesilmelidir. RAI tedavisinden 3 gün sonra metimazol tedavisine başlanması, daha az rebound hipertiroidiye yol açtığı gösterilmiştir [55]. Graves hastalığında, 150-200 microCi/g dozunda tedavi verilmesi önerilir. RAI tedavisi sonrasında yan etki olarak radyasyon tiroiditi gelişebilir, radyasyon nedeniyle 4-6 ay içerisinde gebe kalınmaması önerilir. Graves oftalmopatisi kötüleşebilir, kalıcı hipotiroidi gelişebilir.

2.1.6.1.1.4 Cerrahi Tedavi

Malignite kuşkusunu, Graves orbitopatisi, bası semptomları, antitiroid ilaç yan etkisi, RAI tedavisini reddetme gibi durumlarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

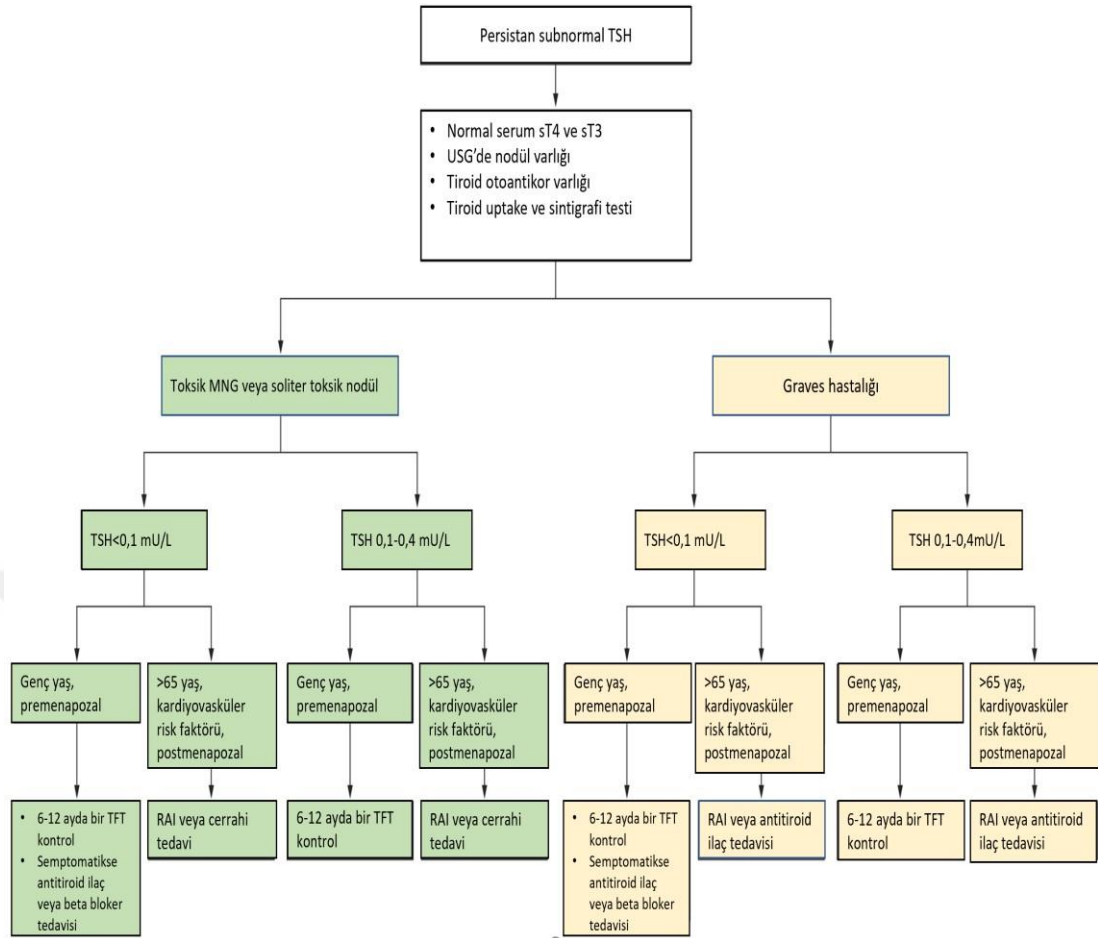
2.1.6.1.2 Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler Guatr Tedavisi

Beta blokerler semptomları iyileştirmek için kullanılabilir. Tiroid hormon sentezini azaltmak için RAI tedavisi veya cerrahi tedavi tercih edilmektedir. RAI veya cerrahi tedavi öncesinde ön tedavi olarak antitiroid ilaç tedavisi verilebilir.

Çok büyük guatr, bası semptomları, eşlik eden tiroid kanseri gibi durumlarda cerrahi tedavi tercih edilir. Cerrahi endikasyonları karşılamayan hastalara RAI tedavisi tercih edilmektedir. RAI tedavisi, toksik adenom ve MNG tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır [56]. RAI tedavisi hipertiroidi üzerine iyileştirmenin yanında adenom boyutlarında küçülme sağlamaktadır [57, 58].

RAI veya cerrahi tedavi öncesinde ön tedavi olarak antitiroid ilaç kullanılmalıdır. Semptomları tolere edemeyen veya komplikasyon riski yüksek olan yaşlılarda, kardiyovasküler hastalığı olanlarda ön tedavi antitiroid ilaç verilmelidir. Cerrahi olacak hastalarda metimazol tedavisi ameliyattan sonra kesilmeli, RAI tedavisi alanlarda ise RAI verilmeden 3 gün önce metimazol tedavisi kesilmelidir [59].

Total veya subtotal tiroidektomi geçiren MNG'li hastalarda, 1,6mcg/kg dozunda levotiroksin tedavisi başlanmalıdır. RAI tedavisinden 6-8 hafta sonra kontrol tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır.



Şekil 2.2: Endojen subklinik hipertiroidi tedavi yönetim şeması

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi iç hastalıkları veya endokrinoloji polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran, ayaktan takip edilmiş ve subklinik hipertiroidi saptanmış, 18 yaş üstü hastalar alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.12.2021 tarihinde onaylanmıştır (Karar No:2021/0659).

3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Herhangi bir nedenle dahiliye ve endokrinoloji polikliniğine başvuran ve subklinik hipertiroidi saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Bilinen tiroid hastalığı olan, tiroid hastalıklarına yönelik ilaç tedavisi alan, tiroid fonksiyon testlerini etkileyebilecek ilaç kullanan (Amiodaron, tirozin kinaz inhibitörü, lityum), yakın zamanda iyot içeren radyokontrast madde maruziyeti olan, tiroid sintigrafisi istenmemiş hastalar (veri eksikliğinedeniyle), gebeler ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 ÇALIŞMA TASARIMI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında dahiliye veya endokrinoloji polikliniklerinde takip edilen hastalar elektronik ortamda Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden geriye dönük incelendi. Dâhil

edilme kriterlerine uymayan hastalar dışlandığında çalışmaya 106 hasta dâhil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 106 hastanın serum TSH, serbest T3, serbest T4, tiroid sintigrafileri, tiroid otoantikörleri, tiroid ultrasonu, hemogram, lipid paneli, demir paneli, bazal inflamatuvar belirteçler (CRP, ESR, ürik asit, nötrofil/lenfosit oranı, ferritin), HbA1c, PTH, kalsiyum, fosfor, D vitamini, ALT seviyeleri ve kemik dansitometri ölçümleri, tedavi rejimleri, demografik bilgileri ve tıbbi öyküleri Nucleus üzerinden kaydedildi.

Çalışmada subklinik hipertirodi; TSH 0,4 uIU/mL altında, sT4= 0,93-1,73 ng/dl ve sT3= 2,04-4,4 pg/ml normal referans aralığında olarak tanımlandı.

Kemik dansitometri ölçümünde L1-L4 vertebra ve femur boyun ölçümleri baz alındı. Her hastada yapılmamış olması nedeniyle kemik dansitometrisi yapılan toplamda 14 hastaya dair veriler girildi. Kemik dansitometrisinde T skoru -2,5 ile -1 arasında olan ölçümler osteopenik, $\leq -2,5$ olanlar ise osteoporotik olarak değerlendirildi. Subklinik hipertiroidili hastaların takiplerinde aşikâr hipertiroidiye ilerleme durumu, aşikâr hipertiroidiye ilerlemesinde öngördüren TSH eşik değerinin olup olmaması ve tiroid sintigrafisindeki Tc^{99m} uptake oranlarında bir eşik değer varlığının olup olmaması açısından değerlendirilmesi planlandı.

3.4 İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler için IBM SPSS (Version 23.0 Armonk, NY: IBM Corp, USA) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel özelliklerin tipine bağlı olarak hesaplandı, metodlar olan ortalama, standart sapma, yüzde, minimum ve maksimum değerlere bakıldı ve tablolar halinde verildi. Kategorik özellikler arasındaki ilişkileri belirlemede Pearson ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. Independent sample t-test ile aşikâr hipertiroidiye dönenlerle dönmeyenlerin ilk, 3.,6.,12. ve sonuncu aydaki TSH ölçümlerini ile karşılaştırıldı. ROC analizi ile cut-off değerler bulundu. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Biyokimyasal parametrelerin ilk ve son halleri karşılaştırılırken Wilcoxon signed rank test kullanıldı. P<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde takip edilen 106 hasta incelendi. Çalışmaya katılan hastaların %35,8'i (n =38) erkek, %64,2'si (n = 68) kadındı. Hastaların demografik ve laboratuvar bilgileri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Demografik ve laboratuvar bilgileri

Parametre	Ortalama+SD
Yaş (yıl)	53,9±12,84 (23-84)
Cinsiyet (kadın)	51,38 ±13,08 (23-80)
Cinsiyet (erkek)	58,45±11,1 (32-84)
Cinsiyet	
Kadın (n, %)	68 (%64,2)
Erkek (n, %)	38 (%35,8)
WBC	7,28±2,05
Hb	13,4±1,64
Hct	40,2±5,23
MCV	87,04±5,75
NEU	4,33±1,72
LEU	2,31±1,21
NEU/LEU	1,89±0,88
Fe	77,11±30,95
TDBK	331,26±60,53
Ferritin	51,2±56,2
B12	347,72±181,22
Vitamin D	21,35±14,6
Glukoz	106,2±28,66
HbA1c	6,26±1,19
C peptid	2,38±1,13
ALT	20,29±10,5
LDL	123,48±31,89
HDL	52,44±14,34
TG	127,5±66,48
Ca	9,5±0,46
P	3,36±0,06
PTH	55,25±19,6
CRP	0,60±1,06
Sedimentasyon	16,03±12,16
Ürik asit	4,80±1,39

WBC: Lökosit, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, NEU: Nötrofil, LEU: Lenfosit, NEU/LEU: Nötrofil/lenfosit oranı, Fe: Demir, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, HbA1c: Glikolize hemoglobin, ALT: Alanin aminotransferaz, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yoğun dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, PTH: Parathormon, CRP: C reaktif protein

Tablo 4.2: Subklinik hipertiroidili hastaların tiroid fonksiyon değerleri

	İlk başvuru (Ortalama±SD)	Son başvuru (Ortalama±SD)
TSH	0,17±0,11	0,69±0,88
sT3	2,88±0,56	2,94±0,53
sT4	1,07±0,15	1,08±0,16

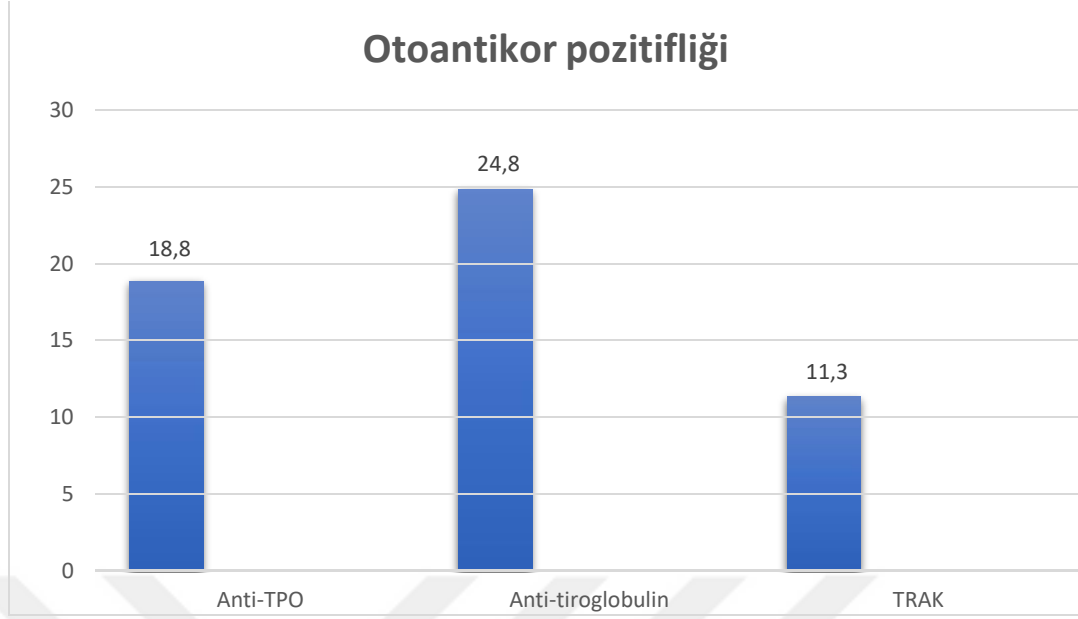
TSH: Tiroid stimulan hormon, sT4: serbest tiroksin sT3: serbest triiodotironin

Subklinik hipertiroidili hastaların ilk ve son TSH değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Başlangıç TSH değerleri incelendiğinde %68’i (n=72) hafif subklinik hipertiroidi iken, %32’sinde (n=34) şiddetli subklinik hipertiroidi saptandı. Şiddetli subklinik hipertiroidi saptanan 34 hastanın %61,7’si (n=21) kadın iken %38,3’ü (n=13) erkekti. Şiddetli subklinik hipertiroidinin kadınlarda daha sık gözleendiği tespit edildi. Başlangıç (0.ay) ortalama TSH değeri 0,17 uIU/mL tespit edildi. Hafif subklinik hipertiroidi ortalama TSH değeri 0,24±0,07 uIU/mL, şiddetli subklinik hipertiroidi ortalama TSH değeri 0,04±0,22 uIU/mL saptandı.

Subklinik hipertiroidisi olan hastaların tiroid otoantikor düzeyleri incelendiğinde Anti-TPO pozitiflik oranı erkeklerde %14,3 iken kadınlarda %21,2 ve totalde ise %18,8 saptandı ve cinsiyetler arasında anlamlı fark gözlenmedi (Fisher- Freeman- Halton Exact test). Anti-TPO (Anti- tiroperoksidaz antikor) değeri negatif olanlarda ortalama değer 0,92±1,21 idi. Pozitif olanlarda ise ortalama değer 245,29±257,66 saptandı.

Anti-tiroglobulin pozitifliği; kadınlarda %29,2 erkeklerde %16,7 totalde ise %24,8 saptandı ve cinsiyetler arasında anlamlı fark gözlenmedi (Fisher- Freeman- Halton Exact test). Anti TPO ve anti-tiroglobulin birlikte pozitifliği %12,9 oranında tespit edildi.

TRAK (TSH reseptör antikor) pozitifliği oranı %11,3 idi. TRAK pozitif olan hastalarda ortalama değer 4,31±2,97 idi. TRAK pozitif olan hastaların ise %75’i kadın, %25’i erkekti.



Şekil 4.1: Tiroid otoantikor pozitifliği dağılımı oranı

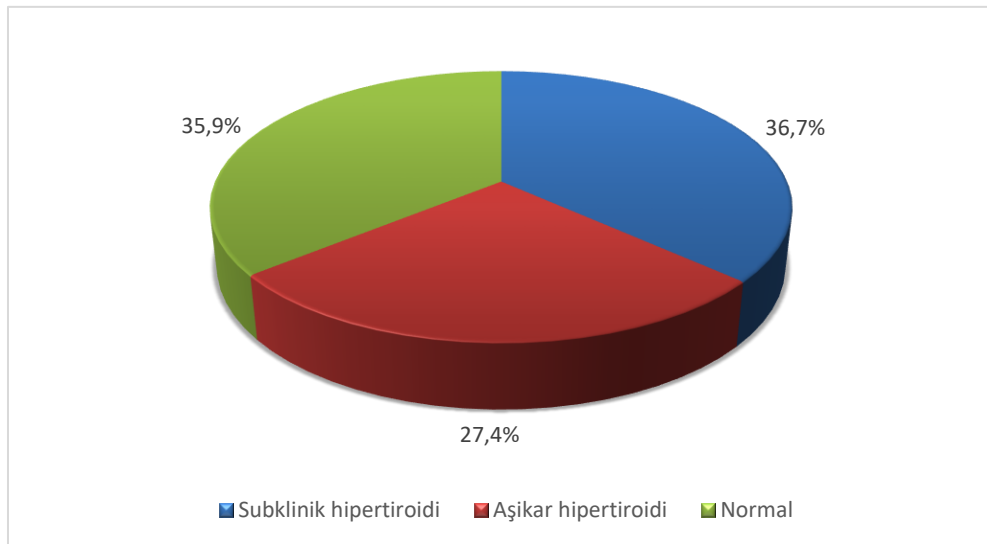
Subklinik hipertiroidili hastaların etiyolojisinde; yapılan ultrasonografide 42 hastada (%39,6) multipl nodül, 8 hastada (%7,5) hiperaktif nodül bulundu. 12 hastada (%11,3) ise TSH reseptör antikoru (TRAK) pozitifliği, zemindeki Graves hastalığı ile ilişkilendirildi. TRAK pozitif olan 12 hastanın 7'sinin (%58,3) aşikâr hipertiroidiye ilerlediği tespit edildi. Toksik multinodüler guatra ilerlediği için operasyona yönlendirilen 10 hastanın 2'sinde papiller tiroid karsinomu tespit edildi. Aşikâr hipertiroidiye ilerleyen TRAK pozitif 7 hastanın ortalama TRAK değeri 4,49 iken aşikâr hipertiroidiye ilerlemeyen 5 TRAK pozitif hastanın ortalama değeri 4,074 idi.

Subklinik hipertiroidili hastalarda yapılan kemik dansitometrisinde L1-L4 (1. Lomber vertebra ile 4. Lomber vertebra arası) 'te T skoru -2,5 ile -1 arasında olan osteopenik hasta oranı %42,9 (n= 6) ve T skoru $\leq$ -2,5 olan osteoporotik hastalarda ise %14,3 (n= 2), > -1 olanlar ise %42,9 (n=6) idi. Femur boyun bölgesinde T skoru -2,5 ile -1 arasında olan osteopenik hasta oranı %42,9 (n= 6) ve T skoru $\leq$ -2,5 olanlar osteoporotik hasta oranı %7,1 (n= 1), > -1 olanlar ise %50 (n=7) oranında idi. Çalışmada %50'si (n=7) kadın, %50'si (n=7) erkek saptandı. Kemik dansitometri ölçümü yapılan 14 hasta arasında kadınlarda ortalama yaş $60,1 \pm 7,44$ iken erkeklerde ortalama yaş $62,8 \pm 6,09$ idi.

Subklinik hipertiroididen aşikâr hipertiroidiye ilerleyen kişilerle ilerlemeyen kişiler karşılaştırıldığında parathormon düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,268$). Kalsiyum düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş saptandı ($p=0,043$). Fosfor ölçümünde de istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptandı ($p=0,010$).

Subklinik hipertiroidili hastaların %48'inin son TSH'ı normal, %98'inin son T4'ü normal ve %97'sinin son T3'ü normal aralıkta saptandı. Son TSH, T4 ve T3 normal olan hastaların oranı cinsiyete göre anlamlı bir değişiklik göstermedi (Fisher-Freeman-Halton exact test). Son TSH değeri 0,1-0,4 uIU/ml olanlar ayrıca değerlendirildiğinde TSH $\leq 0,1$ uIU/ml olan %80,8 oranında, TSH 0,1-0,2 uIU/ml aralığında olan %10,3 oranında, TSH 0,2-0,3 uIU/ml aralığında olan %5,1 oranında, TSH 0,3-0,4 uIU/ml aralığında olan %2,6 oranında ve son TSH $\geq 0,4$ uIU/ml aralığında olan %1,3 oranında saptandı. Hastaların %24'ünün en az 6 ay, %30'unun da en az 1 yıl poliklinik takibi mevcuttu.

Subklinik hipertiroidili hastaların takiplerinde 39 hastanın (%36,7) hala subklinik hipertiroidi formunda kaldığı görüldü. 29 hastanın (%27,4) aşikâr hipertiroidiye ilerlediği görüldü (Şekil 4.2) Aşikâr hipertiroidiye ilerleyen 29 hastanın 15'i (%51,7) kadın, 14'ü (%48,2) erkek saptandı.



Şekil 4.2: Subklinik hipertiroidili hastaların takiplerindeki son durum

Subklinik hipertiroididen aşikâr hipertiroidiye dönen hastaların TSH ölçümleri incelendiğinde ortalama TSH 0.ay ($p=0,035$) ve 3.ay ($p=0,004$)

değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Ancak 6.ay, 12.ay ve son TSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,240$; $p=0,956$)(Tablo 4.3). Subklinik hipertiroididen aşikâr hipertiroidiye dönen hastaların TSH 0.ay ve 3.ay düzeyleri değerlendirildiğinde TSH eşik değeri sırasıyla 0,150 uIU/ml ve 0,165 uIU/ml olarak belirlendi. Independent sample t-testi ile aşikâr hipertiroidiye dönenlerle dönmeyenlerin TSH değerleri karşılaştırıldı ve ROC analizi ile cut-off değeri belirlendi.

Tablo 4.3: Aşikâr hipertiroidiye ilerleyenlerin TSH değerleri

	Aşikâr hipertiroidiye ilerleyenler Ortalama$\pm$SD	Aşikâr hipertiroidiye ilerlemeyenler Ortalama$\pm$SD	p
TSH 0.ay	0,13 $\pm$ 0,11	0,18 $\pm$ 0,11	0.035
TSH 3.ay	0,21 $\pm$ 0,17	0,62 $\pm$ 0,82	0.004

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

Aşikâr hipertiroidiye dönenlerin Tc^{99m} uptake oranları aşikâr hipertiroidiye dönmeyenlerle kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (**$p=0,025$**). Tc^{99m} uptake yüzde oranı 1,165'ten yüksek olanların aşikâr hipertiroidiye ilerleyebildiği belirlendi.

Subklinik hipertiroidili hastalarda prediyabet (HbA1c 5,7-6,4) 25 hastada (%23), diyabet de 25 hastada (%23) mevcut idi.

Aşikâr hipertiroidiye ilerleyenlerle ilerlemeyen hastalar arasında eşlik eden HT (Hipertansiyon), KAH (Koroner arter hastalığı), AF (Atriyal fibrilasyon) hastalıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(sırasıyla $p=0,34$; $p=0,323$; $p=0,129$) (Fisher freeman halton exact test).

Sigara kullanımı ile aşikâr hipertiroidiye ilerleme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı($p=0,978$) (Fisher freeman halton exact test).

Subklinik hipertiroidili hastalarda hemoglobin düzeyi ($p=0,133$), hematokrit düzeyi ($p=0,837$), nötrofil düzeyi($p=0,289$), lenfosit düzeyi($p=0,163$), ALT seviyesinde ($p=0,134$) anlamlı bir fark saptanmadı. (Wilcoxon test).

Tablo 4.4: Subklinik hipertiroidi ve lipid paneli ilişkisi

	İlk başvuru (Ortalama±SD)	Son başvuru (Ortalama±SD)	p
LDL	125,49±32,2	121,48±31,5	0,253
TG	130,02±72,36	124,98±60,6	0,352
HDL	50,65±13,2	54,24±15,48	0,002

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein HDL: Ağır dansiteli lipoprotein

Tablo 4.4'te görüldüğü üzere HDL seviyesinde anlamlı bir artış tespit edilirken LDL veya trigliserid düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (Wilcoxon test)

Aşıkâr hipertiroidiye ilerleyenler ile ilerlemeyenler arasında bazal inflamatuvar belirteçler olan CRP (p=0,351), sedimantasyon (p=0,662), ferritin (p=0,257) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bazal inflamatuvar belirteç olan nötrofil/lenfosit oranı ise ortalama 1,88±0,89 idi.

Aşıkâr hipertiroidiye ilerleyenlerle ilerlemeyenler bireyler arasında ilk lökosit düzeyinde (p=0,695), son lökosit düzeyinde (p=0,506), ilk demir düzeyinde (p=0,116), son demir düzeyinde (p=0,907), ilk total demir bağlama kapasitesi düzeyinde (p=0,851), son total demir bağlama kapasitesi düzeyinde (p=0,880), ilk glukoz düzeyinde (p=0,719), son glukoz düzeyinde (p=0,05), ilk HbA1c düzeyinde (p=0,353), son HbA1c düzeyinde (p=0,950), ilk c peptid düzeyinde (p=0,607), son c peptid düzeyinde (p=0,139), D vitamini düzeyinde (p=0,755), B12 düzeyinde (p=0,621), ürik asit düzeyinde (p=0,715) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Man Whitney U testi kullanıldı.

Hastaların takipleri sonucunda %64,2'si (n=68) ilaçsız takip edildiği gözlemlendi. %35,8'i (n=38) ise anti-tiroid ilaç, RAI ve cerrahi ile tedavi edilen kısmını oluşturuyordu. %8,6'sı (n=9) beta bloker tedavisi, %1,9'u (n=2) propiltiourasil tedavisi, %21,7'si (n=23) metimazol tedavisi almıştı. %1,9'u (n=2) RAI tedavisi alırken, %9,4'ü (n=10) cerrahi tedavi aldığı görüldü.

Aşıkâr hipertiroidiye ilerleyenlerin %17,9'u beta bloker tedavisi alırken, aşıkâr hipertiroidiye ilerlemeyenlerin %5,2'si beta bloker tedavisi almıştır. Aşıkâr hipertiroidiye ilerleyenlerin anlamlı düzeyde daha yüksek oranda beta bloker tedavisi aldığı söylenebilir (**p=0,040**).

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmamızda subklinik hipertiroidide, aşikâr hipertiroidiye ilerleme riskini belirlemede başlangıçtaki TSH eşik değerinin 0,15 uIU/mL altında olması ve tiroid sintigrafisindeki Tc^{99m} uptake düzeyinin %1,165'ten büyük olmasının prediktif öneme sahip olduğunu tespit ettik.

Hastaların %64,2'si kadın hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmamızda subklinik hipertiroidinin kadınlarda daha sık görülmesi Hollowell ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermektedir [13]. Bu durumun, kadınlarda otoimmünite ve tiroid hastalıklarının daha sık görülmesiyle ilişkili olduğu düşünüldü. Mammen ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid disfonksiyonunun kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü saptanmış ve kadınlarda baskın olması, birçok otoimmün hastalığa benzer şekilde bağışıklık fonksiyonundaki cinsiyet farklılıklarına bağlanmıştır [60].

Başlangıç TSH değerleri incelendiğinde %68'i (n=72) hafif subklinik hipertiroidi iken, %32'sinde (n=34) şiddetli subklinik hipertiroidi saptandı. Şiddetli subklinik hipertiroidi saptanan 34 hastanın %61,7'si (n=21) kadın iken %38,3'ü (n=13) erkekti. Şiddetli subklinik hipertiroidinin kadınlarda daha sık gözlemlendiği tespit edildi, bu durum literatürle uyumluydu [60].

Subklinik hipertiroidinin aşikâr hipertiroidiye ilerlemesini öngördüren TSH eşik değeri varlığı açısından analiz edildiğinde; başlangıçtaki ve 3.aydaki TSH ölçümlerinin aşikâr hipertiroidiye ilerlemede öngördürücü olabileceği tespit edildi. Eşik değeri olarak da 0.ayda TSH eşik değeri 0,15 uIU/ml, 3.ayda TSH eşik değeri 0,165 uIU/ml bulundu. Sonuç olarak bu değerlerden daha küçük

ise subklinik hipertiroidili hastaların aşikâr hipertiroidiye dönme riski yüksektir. İskoçya’da Vadiveloo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TSH<0,1 mU/L olanlar, TSH 0,1-0,4 mU/L aralığında olan subklinik hipertiroidili hastalara göre aşikâr hipertiroidiye daha çok ilerlediği gösterilmiştir [22]. Bizim çalışmamızda da aşikâr hipertiroidiye ilerleme TSH eşik değeri ilk başvuru anı için <0,15 uIU/ml olması bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda subklinik hipertiroidili hastaların %27,4’ünün aşikâr hipertiroidiye ilerlerlediği, %36,7’sinin subklinik hipertiroidi formunda devam ettiği ve %35,9’unun ise tamamen normale döndüğü gösterilmiştir. Aşikâr hipertiroidiye ilerleyen 29 hastanın 15’i (%51,7) kadın, 14’ü (%48,2) erkek saptandı. Aşikâr hipertiroidiye ilerleme sıklıklarında çelişkili veriler mevcut olup Vadiveloo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 yıl içerisinde aşikâr hipertiroidiye ilerleme oranı %6,1 iken [22], Schouten ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise ilk 1 yıl içerisinde aşikâr hipertiroidiye ilerleyenlerin oranı 5 yıl içinde %8’den %26’ya yükseldiği gösterilmiştir [23]. Bizim çalışmamızdaki %27,4 oranında yüksek olmasının sebebi başlangıç ortalama TSH değerimizin 0,17 uIU/ml saptanması ve alt sınıra yakın olması, buna bağlı olarak da aşikâr hipertiroidiye ilerleme oranının daha yüksek olmasına yol açtığı düşünülebilir.

Subklinik hipertiroidide spontan iyileşme görülebilir. Bizim çalışmamızda spontan normale dönen hasta oranı %35,9 saptanmıştır. Yapılan başka çalışmalarda subklinik hipertiroidili hastalar haftalar ile 1 yıl içinde incelendiğinde %40-60’ının tiroid fonksiyon testlerinin normal değerlere geldiği gözlenmiştir [2, 4].

Subklinik hipertiroidili hastaların aşikâr hipertiroidiye ilerlemesinde aşikâr hipertiroidiye ilerlemesini ön gördüren bir Tc^{99m} uptake yüzdesi eşik değeri varlığı açısından değerlendirildiğinde, aşikâr hipertiroidiye ilerleyenlerle ilerlemeyenler arasında anlamlı fark saptandı (**p=0,025**). Bu sonuca göre Tc^{99m} uptake yüzde oranlarının aşikâr hipertiroidiye ilerlemeyi tahmin etmede başarılı bir şekilde kullanılabileceği görülmüştür. Tc^{99m} uptake yüzde oranı 1,165’ten büyük olanlarda aşikâr hipertiroidi geliştiği gösterilmiştir. Literatürde Tc^{99m} uptake yüzde oranı ve subklinik hipertiroidi ilişkisi ile ilgili veri bulunmamakta olup bu konuda literatüre katkı sağlamaktayız.

Subklinik hipertiroidi ile başvuran hastalarda ilk başvuru anındaki uptake Tc^{99m} uptake yüzde oranı ölçüldüğünde ve %1,165'ten büyükse tedavi gerekliliği açısından daha yakın takip edilmesini önermekteyiz.

Subklinik hipertiroidili hastaların etiyolojisinde multipl nodüller en sık neden olarak saptanmıştı. Diez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 55 yaş üzerinde MNG'lere bağlı subklinik hipertiroidi gelişme oranı %57 iken Graves hastalığına bağlı subklinik hipertiroidi görülme oranı %6 oranında daha az saptandığı görülmüştür [15]. Bizim çalışmamızda da nodüler nedenler en sık görülmekte, Diez ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermektedir.

Subklinik hipertiroidili hastalarda otoantikörler incelendiğinde %24,8'inde anti-tiroglobulin, %18,8'inde anti-TPO ve %11,3'unda TRAK pozitif saptanmıştır. Bu durum, subklinik hipertiroidin en sık sebeplerinden olan Graves hastalığında otoantikörlerin pozitif görülmesi ile ilişkilendirilebilir. Anti-TPO ve anti-tiroglobulin otoantikör düzeylerinde kadın ve erkek cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmazken TRAK pozitif vakaların %75'ini kadınlar oluşturmaktaydı. Diana ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da otoimmün tiroid hastalıklarında TRAK pozitifliğinin kadınlarda daha sık gösterildiği tespit edilmiştir [61].

Tiroid hormonlarının etkisiyle aşikâr hipertiroidisi olan hastalarda artmış kemik rezorpsiyonu mevcuttur ve buna bağlı olarak kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kırıklarda artış görülmektedir [41]. Mudde ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nodüler guatra bağlı subklinik hipertiroidisi olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir [62].

Lee WY ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada subklinik hipertiroidili hastalarda kemik mineral yoğunluğu lomber vertebrada normalken femur boynunda düşük saptanmıştır [63]. Földes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da subklinik hipertiroidisi olan postmenapozal kadınlarda, radius ve femur boynunda kemik mineral yoğunluğunda azalma mevcutken lomber vertebrada azalma gösterilmedi [64].

Blum ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında ötiroid hastalarla endojen subklinik hipertiroidisi olan hastalar karşılaştırıldığında

artmış kalça kırığı riski ile ilişkilendirildiği ve TSH<0,1 olanlarda ise riskindaha fazla olduğu gösterilmiştir [11].

Bizim çalışmamızda kemik dansitometri ölçümleri incelendiğinde, çalışmaya katılan kadınların yaş ortalaması 60,1 olup kadınların hepsi postmenapozaldi. L1-L4 vertebra T skorunda %57,2'sinde kemik mineral yoğunluğunda azalma, femur boyun T skorunda ise %50'sinde kemik mineral yoğunluğunda azalma gösterildi. Diğer çalışmalarla benzerlik göstermemesi kemik mineral yoğunluğu ölçümü olan hasta sayımızın az olmasına bağlandı.

Collet ve arkadaşlarının yaptığı 5 prospektif kohort çalışmasından elde edilen verilerin meta analizinde subklinik hipertiroidi artmış atriyal fibrilasyon insidansı ile ilişkilendirilmiştir [8]. İskoçya'da yapılan başka bir çalışmada ise subklinik hipertiroidisi olan bireylerde koroner kalp hastalığı riskinde artış gösterilmiştir [8]. Nanchen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada subklinik hipertiroidili hastalarda kalp yetmezliğinde artış gösterilmiştir [9]. Gencer ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da özellikle TSH<0,1 mIU/L olan subklinik hipertiroidili hastalarda kalp yetmezliği riskinde artış gösterildi. Bizim çalışmamızda retrospektif olarak hastalar incelendiğinde 3 hastada AF, 16 hastada koroner arter hastalığı, 21 hastada hipertansiyon gözlemlendi. Aşikâr hipertiroidiye ilerleyen kişilerde eşlik eden hastalık ilişkisi incelendiğinde AF tanısı olanlardan 2 tanesinin aşikâr hipertiroidiye ilerlediği, koroner arter hastalığı olanlardan 6 tanesinin aşikâr hipertiroidiye ilerlediği, hipertansiyon tanısı olanlardan 4 tanesinin aşikâr hipertiroidiye ilerlediği gösterildi. Aşikâr hipertiroidiye ilerleme ile eşlik eden hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni, AF ve KAH tanılı hastaların daha az olmasından kaynaklanabilir. Retrospektif dosya taraması olması nedeniyle eksik verilere bağlı olduğu düşünüldü.

Subklinik hipertiroidinin sigara içen bireylerde daha sık görüldüğü bilinmektedir [14]. Sigara kullananlarda aşikâr hipertiroidiye ilerleme açısından ön gördürücü faktör olup olmadığına baktığımızda, sigara içenlerle aşikâr hipertiroidiye ilerleme arasında anlamlı bir bağlantı görülmedi. Bunun nedeni geriye yönelik bir çalışmada verilerin az olması, sigara kullanan hasta sayısının az olması ve hastaların sigara kullanımının daha az sorgulanmış olabileceği yönünde değerlendirildi.

O' Brien ve arkadaşlarının çalışmasında hipertiroidide total kolesterol, LDL düzeyi, HDL düzeyinin düştüğü ve total kolesterol/HDL kolesterol oranının düşük olduğu gösterilmiştir [65]. Tedavi sonrasında ise değerlerinin arttığı gösterilmiştir [65]. Subklinik hipertiroidili hastalarda baktığımız lipid panelinde LDL ve trigliserid seviyesinde anlamlı fark saptanmadığı görüldü. HDL seviyesinde anlamlı artış gözlemlendi (**p=0,002**). O'Brien ve arkadaşlarının çalışmasında total kolesterol/HDL kolesterol oranının düşük olmasıyla bizim çalışmamız benzer niteliktedir.

Hipertiroidide kemik rezorpsiyonunun artmasına bağlı olarak kalsiyum seviyesinde artış gelişir, dolayısıyla parathormonun sekresyonunu ve 25-hidroksi vitamin D'nin kalsitirole (1,25 dihidroksi vitamin D) dönüşünü inhibe edebilir.

Aksine bizim çalışmamızda subklinik hipertiroidili hastalarda PTH düzeyinde anlamlı bir düşüş saptanmadı. Kalsiyum seviyesinde anlamlı bir düşüş, fosfor seviyesinde anlamlı artış saptandı. 25 Hidroksi vitamin D seviyesinde de anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum, yetersiz D vitamini verilmiş olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Hipertiroidide eritrosit sayısı artar ancak beraberinde plazma volümü daha çok artar. O nedenle normokrom normositer anemi ile sonuçlanır [66]. Ferritin seviyesi artabilir. Çalışmamızda subklinik hipertiroidili hastalarda hemoglobin, hematokrit seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı. Nötrofil, lenfosit, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, vitamin B12 seviyesinde anlamlı fark saptanmadığı görüldü. Hipertiroidi ile bu açıdan benzerlik göstermediği tespit edildi.

Hipertiroidide pankreasın beta hücrelerine karşı glukoz sensitivitesi artar, insülin sekresyonu artar. Tedavi edilmeyen hastalarda bozulmuş glukoz toleransına yol açar [67]. Çalışmamızda subklinik hipertiroidide glukoz metabolizması incelendiğinde, glukoz ilk ve son değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken prediyabetik ve diyabetik hastaların toplamda %46 gibi bir oranda olduğu gösterildi. Bu durum, subklinik hipertiroidide de aşikâr hipertiroidide olduğu gibi bozulmuş glukoz toleransına yol açabileceği konusunu destekler nitelikteydi.

Tiroiditler, subklinik hipertiroidinin nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Tiroiditlerde inflamatuvar belirteçlerde artış görülebilmektedir. Çalışmamızda subklinik hipertiroididen aşikâr hipertiroidiye ilerlemesinde C reaktif protein, sedimantasyon, nötrofil/lenfosit oranı gibi inflamatuvar parametreler incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca eş zamanlı enfeksiyöz hastalıklarda artabilmeleri nedeniyle spesifik olmayacakları değerlendirildi.

Çalışmamızda subklinik hipertiroidide takipler sonucunda ALT seviyesinde anlamlı bir değişiklik saptanmamasıyla metimazol tedavisi alanlarda hepatotoksisite açısından güvenli aralıkta kalındığı görüldü.

Subklinik hipertiroidi tedavi edildiğinde tedavinin semptomlar üzerindeki etkisi veya subklinik hipertiroidinin yol açtığı komplikasyonlar üzerindeki etkisi ile ilgili veriler hala eksiktir. Subklinik hipertiroidide tedavi seçenekleri aşikâr hipertiroidi ile aynıdır ve altta yatan etiyolojiye bağlı olarak değişmektedir. Anti tiroid ilaçlar olan metimazol ve propiltiourasil, RAI tedavisi, cerrahi tedavi ve beta bloker tedavi verilebilir. Azizi ve arkadaşlarının 65 yaş üzeri subklinik hipertiroidisi olan hastalarda yaptığı bir çalışmada RAI ve uzun dönem metimazol tedaviler karşılaştırılmış, efektif ve güvenli olduğu görülmüştür [68]. Yapılan bazı çalışmalarda subklinik hipertiroidinin tedavi edilmesi sonrasında kardiyak yönde kalpte erken atımlar veya egzersiz intoleransında iyileşme olduğu gösterilmiş. Sgarbi ve arkadaşlarının [43] yaptığı bir çalışmada subklinik hipertiroidili hastalarda anti-tiroid ilaç tedavisinin, kardiyak etkiler açısından iyileşme gösterdiği saptanmış. Faber ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise endojen subklinik hipertiroidisi olan hastalarda RAI tedavisinden sonra kalp ve damar sistemi ile ilgili çeşitli parametrelerde düzelme sağlandığı gösterilmiş [69]. Bizim çalışmamızda hastaların %64,2'sinin ilaçsız yakın takip edildiği görüldü. Anti tiroid ilaçlar arasında metimazol tedavisi alanlar propiltiourasile göre daha fazla gözlendi. Metimazolün daha sık kullanılmış olması, kılavuzlarla uyumlu görüldü. RAI tedavisi alanlar %2 oranında en az tedavi seçeneği olduğu görüldü. %9,4'ü cerrahi tedavi aldığı görüldü. Beta bloker tedavi alanlar %9,6'lık bir kısmı oluşturdular. Aşikâr hipertiroidiye ilerleyen hastaların ilerlemeyenlere göre daha çok beta bloker tedavisine ihtiyaç duydukları gösterildi.

5.2 SONUÇ VE ÖNERİLER

Subklinik hipertiroidinin bazı hastalarda asemptomatik seyredebildiği; ancak osteoporoz, AF ve kalp yetmezliği gibi komorbiditelere neden olabileceği düşünüldüğünde aşikâr hipertiroidiye ilerlemeyi öngördüren belirteçler önem kazanmaktadır. Çalışmamızda subklinik hipertiroidide, aşikâr hipertiroidiye ilerleme riskini belirlemede başlangıçtaki TSH eşik değerinin 0,15 uIU/mL altında olması ve tiroid sintigrafisindeki Tc^{99m} uptake düzeyinin %1,165'ten büyük olmasının prediktif öneme sahip olduğunu tespit ettik. Subklinik hipertiroidi ile polikliniğe başvuran hastaların ilk başvuru anında tiroid otoantikörleri, tiroid sintigrafisi ve Tc^{99m} uptake'i ile değerlendirilmesini öneriyoruz. Subklinik hipertiroidinin aşikâr hipertiroidiye ilerlemesinde bu eşik değerler bir belirteç olarak kullanılabilir ancak daha fazla sayıda hastayla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Sawin, C.T., et al., *Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism*. Arch Intern Med, 1991. **151**(1): p. 165-8.
2. Eggertsen, R., et al., *Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit*. Bmj, 1988. **297**(6663): p. 1586-92.
3. Bagchi, N., T.R. Brown, and R.F. Parish, *Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community*. Arch Intern Med, 1990. **150**(4): p. 785-7.
4. Parle, J.V., et al., *Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom*. Clin Endocrinol (Oxf), 1991. **34**(1): p. 77-83.
5. Franklyn, J.A., et al., *Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **78**(6): p. 1368-71.
6. Sundbeck, G., et al., *Clinical significance of low serum thyrotropin concentration by chemiluminometric assay in 85-year-old women and men*. Arch Intern Med, 1991. **151**(3): p. 549-56.
7. Sawin, C.T., et al., *Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons*. N Engl J Med, 1994. **331**(19): p. 1249-52.
8. Gencer, B., et al., *Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts*. Circulation, 2012. **126**(9): p. 1040-9.

9. Nanchen, D., et al., *Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(3): p. 852-61.
10. Collet, T.H., et al., *Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality*. Arch Intern Med, 2012. **172**(10): p. 799-809.
11. Blum, M.R., et al., *Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis*. Jama, 2015. **313**(20): p. 2055-65.
12. Biondi, B. and D.S. Cooper, *Subclinical Hyperthyroidism*. N Engl J Med, 2018. **378**(25): p. 2411-2419.
13. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T(4), 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**(2): p. 489-99.
14. Belin, R.M., et al., *Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(12): p. 6077-86.
15. Díez, J.J., *Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management*. Gerontology, 2003. **49**(5): p. 316-23.
16. Charkes, N.D., *The many causes of subclinical hyperthyroidism*. Thyroid, 1996. **6**(5): p. 391-6.
17. Kasagi, K., et al., *Studies on thyrotrophin receptor antibodies in patients with euthyroid Graves' disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 1988. **29**(4): p. 357-66.
18. Murakami, M., et al., *Studies of thyroid function and immune parameters in patients with hyperthyroid Graves' disease in remission*. J Clin Endocrinol Metab, 1988. **66**(1): p. 103-8.
19. Barbesino, G., *Misdiagnosis of Graves' Disease with Apparent Severe Hyperthyroidism in a Patient Taking Biotin Megadoses*. Thyroid, 2016. **26**(6): p. 860-3.

20. Sharma, A., N.A. Baumann, and P. Shah, *Biotin-Induced Biochemical Graves Disease: A Teachable Moment*. JAMA Intern Med, 2017. **177**(4): p. 571-572.
21. Li, D., et al., *Association of Biotin Ingestion With Performance of Hormone and Nonhormone Assays in Healthy Adults*. Jama, 2017. **318**(12): p. 1150-1160.
22. Vadiveloo, T., et al., *The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(1): p. E1-8.
23. Schouten, B.J., et al., *Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population - predictors of outcome*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **74**(2): p. 257-61.
24. Biondi, B. and D.S. Cooper, *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction*. Endocr Rev, 2008. **29**(1): p. 76-131.
25. Cooper, D.S. and B. Biondi, *Subclinical thyroid disease*. Lancet, 2012. **379**(9821): p. 1142-54.
26. Yavuz, D.G., et al., *Exogenous subclinical hyperthyroidism impairs endothelial function in nodular goiter patients*. Thyroid, 2008. **18**(4): p. 395-400.
27. Dörr, M., et al., *Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(2): p. 530-4.
28. Demir, T., et al., *Levothyroxine (LT4) suppression treatment for benign thyroid nodules alters coagulation*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **71**(3): p. 446-50.
29. Eustatia-Rutten, C.F., et al., *Autonomic nervous system function in chronic exogenous subclinical thyrotoxicosis and the effect of restoring euthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(7): p. 2835-41.
30. Kalmijn, S., et al., *Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **53**(6): p. 733-7.
31. Tan, Z.S., et al., *Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study*. Arch Intern Med, 2008. **168**(14): p. 1514-20.

32. Ceresini, G., et al., *Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study*. J Am Geriatr Soc, 2009. **57**(1): p. 89-93.
33. Döbert, N., et al., *Subclinical hyperthyroidism in dementia and correlation of the metabolic index in FDG-PET*. Acta Med Austriaca, 2003. **30**(5): p. 130-3.
34. Aubert, C.E., et al., *The association between subclinical thyroid dysfunction and dementia: The Health, Aging and Body Composition (Health ABC) Study*. Clin Endocrinol (Oxf), 2017. **87**(5): p. 617-626.
35. Samuels, M.H., et al., *The effects of levothyroxine replacement or suppressive therapy on health status, mood, and cognition*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(3): p. 843-51.
36. Biondi, B., et al., *Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(12): p. 4701-5.
37. Lönn, L., et al., *Body weight and body composition changes after treatment of hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(12): p. 4269-73.
38. Ochs, N., et al., *Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality*. Ann Intern Med, 2008. **148**(11): p. 832-45.
39. Sun, J., et al., *Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies*. Int J Endocrinol, 2017. **2017**: p. 8130796.
40. Haentjens, P., et al., *Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies*. Eur J Endocrinol, 2008. **159**(3): p. 329-41.
41. Ross, D.S., et al., *2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis*. Thyroid, 2016. **26**(10): p. 1343-1421.

42. Biondi, B., et al., *The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism*. Eur Thyroid J, 2015. **4**(3): p. 149-63.
43. Sgarbi, J.A., et al., *The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1672-7.
44. Geffner, D.L. and J.M. Hershman, *Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism*. Am J Med, 1992. **93**(1): p. 61-8.
45. He, C.T., et al., *Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **60**(6): p. 676-81.
46. Imseis, R.E., et al., *Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(2): p. 685-7.
47. Santos, R.B., J.H. Romaldini, and L.S. Ward, *Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease*. Thyroid, 2004. **14**(7): p. 525-30.
48. Cooper, D.S. and S.A. Rivkees, *Putting propylthiouracil in perspective*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(6): p. 1881-2.
49. Bahn, R.S., et al., *The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration*. Thyroid, 2009. **19**(7): p. 673-4.
50. Bahn Chair, R.S., et al., *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists*. Thyroid, 2011. **21**(6): p. 593-646.
51. Laurberg, P., A. Krejbjerg, and S.L. Andersen, *Relapse following antithyroid drug therapy for Graves' hyperthyroidism*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014. **21**(5): p. 415-21.
52. Cooper, D.S., *Antithyroid drugs*. N Engl J Med, 2005. **352**(9): p. 905-17.

53. Shafer, R.B. and F.Q. Nuttall, *Acute changes in thyroid function in patients treated with radioactive iodine*. Lancet, 1975. **2**(7936): p. 635-7.
54. Burch, H.B., et al., *The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 3016-21.
55. Bonnema, S.J., et al., *Resumption of methimazole after 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluated by a randomized clinical trial*. Eur J Endocrinol, 2003. **149**(6): p. 485-92.
56. Franklyn, J.A., *The management of hyperthyroidism*. N Engl J Med, 1994. **330**(24): p. 1731-8.
57. Nygaard, B., et al., *Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter*. Arch Intern Med, 1999. **159**(12): p. 1364-8.
58. Nygaard, B., et al., *Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules*. Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **50**(2): p. 197-202.
59. Walter, M.A., et al., *Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole: a prospective interventional three-group comparison*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(6): p. 730-7.
60. Mammen, J.S.R. and A.R. Cappola, *Autoimmune Thyroid Disease in Women*. Jama, 2021. **325**(23): p. 2392-2393.
61. Diana, T., et al., *Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease*. Clin Exp Immunol, 2017. **189**(3): p. 304-309.
62. Mudde, A.H., F.J. Reijnders, and A.C. Kruseman, *Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre*. Clin Endocrinol (Oxf), 1992. **37**(1): p. 35-9.
63. Lee, W.Y., et al., *Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women*. Arch Med Res, 2006. **37**(4): p. 511-6.

64. Földes, J., et al., *Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis?* Clin Endocrinol (Oxf), 1993. **39**(5): p. 521-7.
65. O'Brien, T., et al., *The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E.* Clin Endocrinol (Oxf), 1997. **46**(1): p. 17-20.
66. Nightingale, S., P.J. Vitek, and R.L. Himsworth, *The haematology of hyperthyroidism.* Q J Med, 1978. **47**(185): p. 35-47.
67. Andersen, O.O., T. Friis, and B. Ottesen, *Glucose tolerance and insulin secretion in hyperthyroidism.* Acta Endocrinol (Copenh), 1977. **84**(3): p. 576-87.
68. Azizi, F., et al., *Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine.* Eur J Endocrinol, 2005. **152**(5): p. 695-701.
69. Faber, J., et al., *Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism.* Eur J Endocrinol, 2001. **145**(4): p. 391-6.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 22.12.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Subklinik Hipertiroidi Tanılı Hastaların Klinik Seyrinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Bülent Can- Dr Elif Selin Yenidoğan			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0659	Tarih: 22.12.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurulu Üyesi/Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: [İmza]

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 22.12.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Subklinik Hipertiroidi Tanılı Hastaların Klinik Seyrinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Saiiha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Şükrü Sadık ÖNER
İmza: