

# HİPOTİROİDİ

Prof. Dr. Nuray YAZIHAN

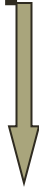
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FİZYOPATOLOJİ BİLİM DALI

- Goldman's Cecil Medicine: Expert Consult Premium Edition -- Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24e
- Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition - McGraw-Hill Professional
- TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU-Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2016

# Tiroid hormon sekresyonu

**TRH (hipotalamus)**



**TSH(hipofiz)**

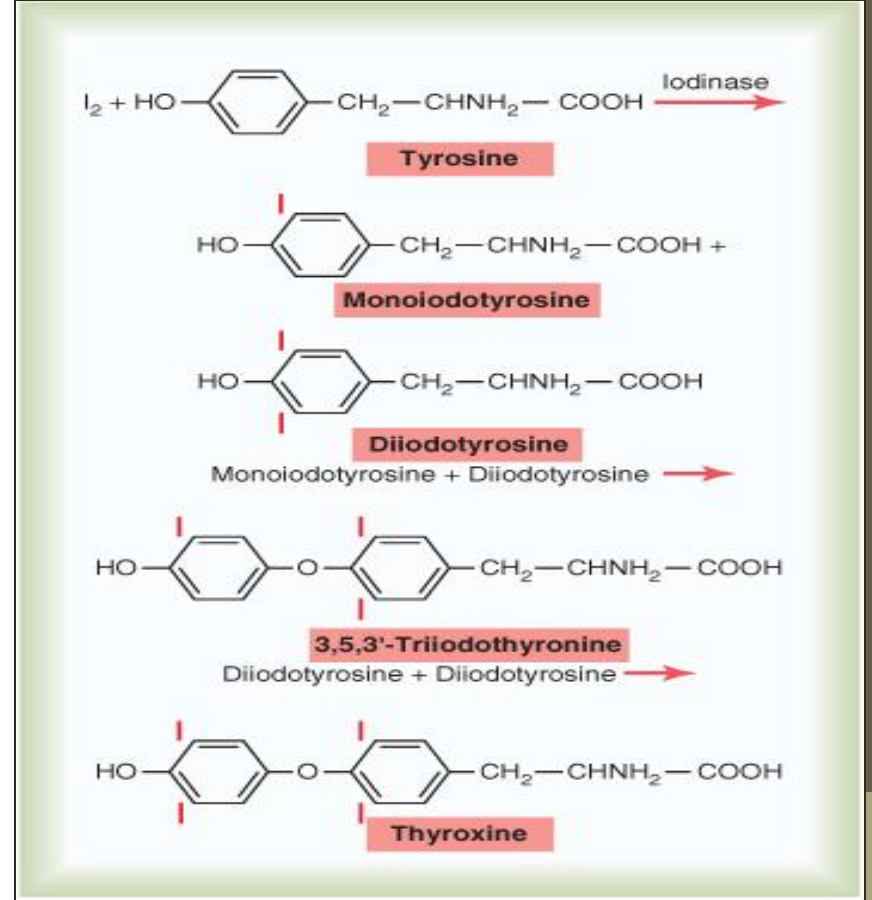


**T3, T4 (Tiroid bezi)**

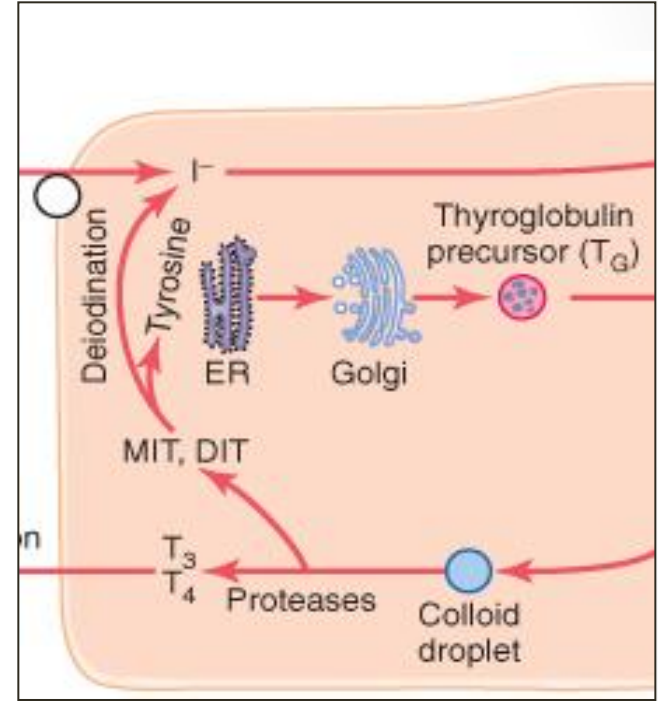
Tiroid bezinin  
yapısı, follikuller

# Tiroid hormonunun sentezi

- Diyetle alınan iyod tiroid bezine sodyum-iyod simporter ile taşınır
- **Ve tiroid bezinde iyodinaz enzimi ile tirozine bağlanır**
- Bu bağlanmaya tiroglobulinin organikleşmesi denir.
- MIT, DIT , T3 ve T4 oluşur
- Çoğunluğu T4'dür.



- iyotlanmış tirozin; tiroglobulin içinde MIT, DIT ve T3 T4 formlarını oluşturur
- T3 ve T4 dolaşıma geçerken MIT ve DIT yapısında bulunan iyotlar **Deiyodinaz** ile ayrılır ve tekrar kullanıma girer



- **Deiyodinaz yokluğunda iyot yeniden kullanılamadığı için iyot eksikliğine bağlı hipotiroidi gelişir.**

# T3 ve T4'ün dokulara taşınması

- Kana geçen T3 ve T4'ün %99'u plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar.
  - Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)
  - Tiroksin bağlayıcı prealbumin
  - Albumin

Bağlayıcı proteinlerin özellikle T3'e affinitesi fazladır.

TGB, prealbumin ve albumin düzeyini etkileyen durumlarda serbest T3 ve T4 düzeyi değişir

## serbest tiroid hormon düzeyleri

- Gebelik ve Östrojen, 5-florourasil, tamoksifen, klofibrat, raloksifen, eroin, methadon, mitotan TGB düzeylerini arttırır
- Sistemik hastalıklar, ciddi hepatik hastalıklar, nefrotik sendrom, androjen, glukokortikoidler, yavaş salınımlı nikotin kullanımı TGB düzeyini azaltır
- salisilatlar, heparin, bazı non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, Furosemid T4 ün TGB bağlanmasını azaltır

## Deiyodinaz enzim aktivitesi

- **Deiyodinaz enzim aktivitesi;** sistemik hastalıklarda iodin içeren madd kullanımıında amiodaron, radyokontrast maddeler, glukokortikoid tedavisi, selenyum ile inhibe olur
- **Tip 2 deiodinaz:** hipofizde ve beyinde bulunur
- **Tip 3 deiodinaz:** CNS de glial hücrelerde ve plasentada bulunur
- **T4'un T3'e Donuşumunde Bozulma**
- amiodaron, propiltiyourasil, glukokortikoidler, propranolol, iopanoik asit, nadolol, sodyum ipodat, tiropanoat, amiodaron



# TRH ve TSH regulasyonu

- TRH ; TSH salınımını uyarır. TSH in TRH üzerinde inhibitör etkisi vardır
- TSH; tiroid hormon salgısını uyarır. T3 ve T4 ; TSH salınımını inhibe eder. **Tiroid hastalıklarının tanısında TSH düzeyi önemlidir.**
- TSH Supresyonu yapan ilaçlar
  - glukokortikoidler,
  - dobutamin, dopamin,
  - somatostatin analogları
  - destrüktif tiroidit,
  - metformin

- **TSH; G protein aracılı reseptör**
- **Tiroid hormonu: nükleer reseptör, RXR**
- **Tiroid hormon eksiklikleri:**
  - Dünya genelinde **iyot eksikliği** en sık görülen hipotiroidizm ve tedavisi mümkün olabilen en yaygın mental retardasyon nedenidir.
  - Annenin iyot eksikliğinin olması ve annede hipotiroidizm gelişmesi, konjenital hipotirodiye neden olur
  -

# Soğuk ve sinirsel uyarıların TRH ve TSH üzerine etkileri

## Soğuk

Hipotalamik ısı merkezini uyarılması..

TRH ve TSH artar.

## Duygusal reaksiyonlar

Heyecan-endişe...

sempatik aktivite artışı...

metabolik hızda artış...

vücut ısısında artış...

hipotalamik ısı merkezinde inhibisyon...

TRH ve TSH azalır

TSH; tiroid bezinin aktivitesini arttırır

# Tiroid hormonlarının büyüme üzerine etkileri

- **Hipotiroidi yenidoğan döneminde en sık görülen endokrin bozuklulardandır.**
- **Yenidoğan döneminde Hipotiroidi tedavi edilmezse**  
**Mental gerilik görülür.**  
**Uykuya meyil artar**  
**Kilo alımı olur**
- **Hipotiroidide büyüme hızı geride kalır.**  
**Hipertiroidide erken yaşlarda aşırı iskelet büyümesi gözlenir.**  
**Kemikler hızla olgunlaşır ve epifizler erken kapanır.**

**SONUÇ kısa erişkin boy...**

# Tiroidin metabolik aktiviteye etkileri

- Tiroid hormonu **Na,K-ATP'az düzey ve aktivitesini arttırır**
- Metabolizma hızlanır
- Enerji kullanımı artar
- Isı üretimi artar
- Hipotiroidi : kilo alımı artar, üşüme
- Hipertiroidi : hızlı kilo verme, ısıya dayanıksızlık, aşırı terleme

# Karbonhidrat ve lipid metabolizmasına etkileri

- Tiroid hormonu hem glukoneogenezi hem de glikolizi uyarır
- İnsulin salınımı artar
- **BASAL METABOLİZMA HIZI ARTAR**
- **Vitamin ve koenzim kullanımı artar.**
- **Lipid kullanımı ve yıkımı artar**
- **Hipotiroidi : hiperlipidemi**

# Kardiyovasküler ve respiratuar sisteme etkileri

- Metabolizma artar.
- O<sub>2</sub> ihtiyacı artar, solunum hızı ve derinliği artar
- Kalp hızı ve kalp debisi artar
- Kan akım hızı artar
- Hipertiroidi : taşikardi

## Hipertiroidide;

- Uykuya dalmada zorluk, metabolizmada hızlanmaya bağlı yorgunluk
- Aşırı sinirlilik, anksiyetede artış
- Mental bozukluklar olabilir

## Hipotiroidide;

- Aşırı uyku ve **somnolans** durumu tipiktir.



# Seksüel fonksiyonlara etkisi

Tiroid hormonlarının seksüel fonksiyonlara etkisi, hem gonadlar üzerine direkt etkiyle, hem de seksüel işlevleri kontrol eden ön hipofiz üzerinden olur.

## Erkeklerde

Eksikliği...libido kaybı

Fazlalığı...impotans

## Kadınlarda

Eksikliği...menoraji (aşırı kanama)

polimenore (sık menstruasyon)

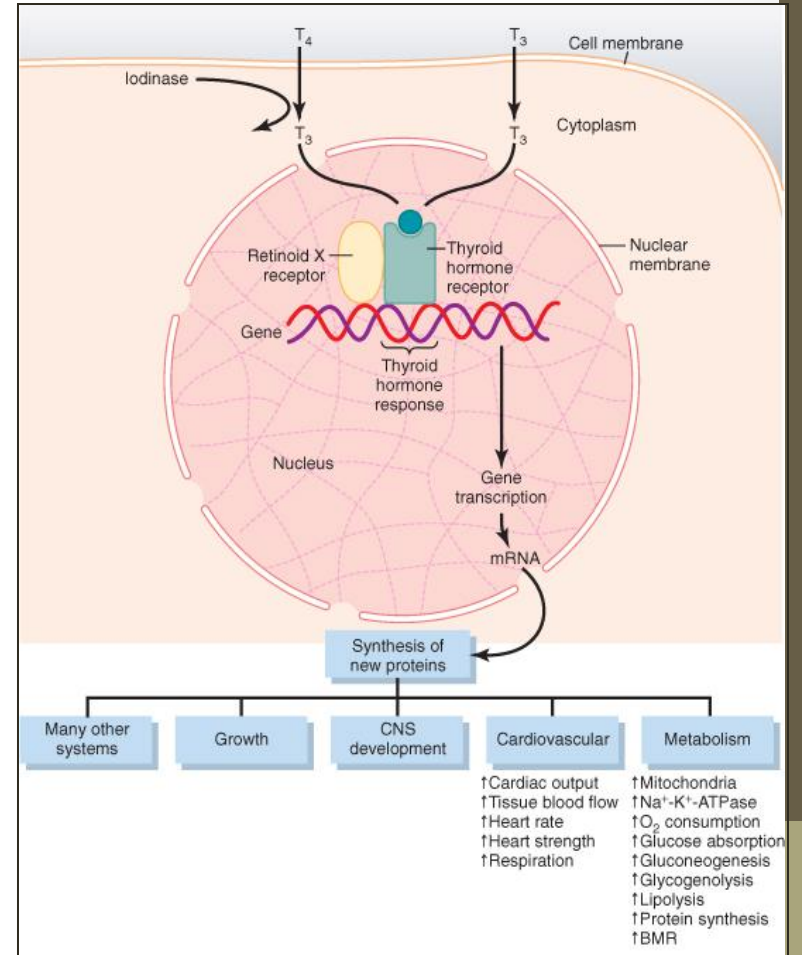
libido kaybı

Fazlalığı...oligomenore

amenore

# Tiroid Hormonlarının Fizyolojik İşlevleri

1. Gen transkripsiyonunu arttırırlar
2. Hücrel metabolik aktiviteyi arttırırlar  
Mitokonri sayısını arttırarak  
Hücre zarından iyonların aktif tasınmasını arttırarak
3. Büyüme üzerine etkileri
4. Spesifik vücut mekanizmalarına etkileri  
Karbondhidrat metabolizmasının uyarılması  
Yağ metabolizmasının uyarılması  
Vitamin ihtiyacının artması  
Bazal metabolizma hızının artması  
Vücut ağırlığında azalma  
Kardiyovasküler sisteme etkisi  
Kan akımı ve kalp debisinde artma  
Kalp hızında artma  
Kalbin atım gücünde artma  
Arteriyel basınca etkisi
5. Solunumda artma
6. Gastrointestinal motilitede artma
7. MSS'de eksitatör etkiler
8. Kas fonksiyonlarına etkisi
9. Uyku üzerine etkisi
10. Seksüel fonksiyonlara etkisi
11. Diğer endokrin bezlere etkisi



# Tiroid Hastalıkları



# TİROİD HORMON SALINIM BOZUKLUKLARI

## 1- HİPERTİROİDİ ( TİROTOKSİKOZİS )

Tiroid Hormon fazlalığı ile oluşur.

## 2- HİPOTİROİDİ ( MİKSÖDEM )

Tiroid Hormon eksikliği ile oluşur

## 3- GUATR ( Tiroid bezinin diffüz büyümesi)

Uzun süre TSH ın yüksek salınımına bağlı tiroid bezinin diffüz büyümesi

## 4- TİROİD NODÜLÜ

Benign veya malign neoplaziye bağlı tiroid bezinin fokal bir alanın büyümesi

## 5- Klinik olarak ÖTİROİD hastada

## ANORMAL TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

# HİPOTİROİDİ:

Tiroid hormonlarının (  $T_3$  ve  $T_4$  ) normalden az salgılanması veya eksik olması sonucunda gelişen hastalık tablosuna

“ HİPOTİROİDİ ” denir.

Hipotiroidi; primer ve sekonder olarak geliştiği gibi, intrauterin yaşamdan, hayatın geç dönemlerine kadar gelişebilen bir hastalıktır.

Primer hipotiroidi genellikle endemik guatr bölgelerinde daha sık görülmektedir.

Yenidoğan çocuklarda görülen hipotiroidizm “KRETİNİZM”

# Primer hipotiroidizm nedenleri

- Konjenital tiroid bezi yokluğu
- Yetersiz fonksiyonel tiroid dokusu, cerrahi, radyoterapi sonrası vs
- Tiroid dokusunun otoimmün hasarlanması
- Otoimmün tiroiditis (Hashimoto's tiroiditis)
- skleroderma
- Amiloidoz
- Hemokromatoz
- tiroid hormon sentez bozukluğu, enzim eksiklikleri
- İyod eksikliği
- İlaça bağlı tiroid hormon bozuklukları : lityum, amiodaron, aminoglutetimid vb
- Gıdalar ( iyot eksikliği olan yörelerde: karalahana, turp, salgam, soğan, sarımsak gibi )

# Sekonder ve tertiar hipotiroidizm nedenleri

- TSH veya TRH yetersiz salgısı
- Hipotalamik bozukluklar
- Tumor (lenfoma, germinoma, glioma)
- Irradiasyon
- İnflamasyon (sarcoidosis, vasculitis)
- Hipopituitarizm
- Kitle lezyonlar
- Pituitar cerrahi
- Pituitar radyasyon
- Hemorajik apopleksi (Sheehan's sendromu)
- İnfiltration (hemokromatozis, tüberküloz, fungal enfeksiyon)
- Lenfositik hipofisitiz
- Tiroid hormon direnç sendromu

- Tiroidit sınıflandırması (tiroid hastalıkları kılavuzu)
- Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
- • Ağrılı tiroidit
  - Subakut granülomatoz tiroidit
  - İnfeksiyöz tiroidit
  - Radyasyon tiroiditi
  - Travmaya bağlı tiroidit
- • Ağrısız tiroidit
  - Subakut lenfositik tiroidit (sessiz tiroidit)
  - Postpartum tiroidit
  - İlaça bağlı tiroidit (IFN- $\alpha$ , IL-6, amiodaron)
  - Fibroz tiroidit (Riedel tiroiditi)



# HİPOTİROİDİ ETYOLOJİSİ

**Hipotiroidin en sık nedeni HAŞİMOTO's Tiroiditidir.**

- Tiroid bezinin kronik otoimmün destrüktif inflamasyon ile seyreden hastalığıdır.
- Hashimoto tiroiditi, diğer endokrin bezlerin otoimmün hastalıkları ile beraber görülebilir. Addison hastalığı, diabetes mellitus tip 1, hipogonadizm, hipoparatiroidi, pernisiyoz anemi ile birlikte tip 2 otoimmün poliglanduler sendromun bir komponenti olarak izlenebilir.
- Hastalarda ötiroidi veya hipotiroidi ile beraber guatr görülebilir
- Anti-tiroid peroksidaz antikor pozitifliği (antiTPO)
- anti-tiroglobulin antikor pozitifliği (antiTG)

# HAŞİMOTO's TİROİDİTİNİN PATOGENEZİ

Haşimoto's tiroiditi: Kronik otoimmün tiroidit

T4, T8 ve treg arasındaki dengesizlik, B ve T hücre bozukluğu

otoantikörler (+)

Sitokin salınımı, inflamasyon tiroid bezinin harabiyetine neden olur.

**Haşimoto's tiroiditinde en önemli antikolar;**  
**Triglobülin antikor (Tg Ab),**  
**Tiroidal peroksidaz antikor (TPO Ab;**  
**Antimikrozomal antikor**  
**TSH reseptör bloke edici antikor (TSH-R(blok) Ab)**

Erken dönemde Tg Ab de belirgin, TPO Ab de hafif yükseliş vardır (TPO Ab yıllarca kalıcıdır)

Kendisinde atrofik tiroiditi ve miksödemi olan annelerde (bebeklerinde) tiroid dokusu bulunmayan) TSH-R (blok) Ab antikolar bulunur.

**Haşimoto's tiroiditi olan hastalarda; HLA-DR 5 histokompatibilite antijen sıklığı artmıştır ve hastalık diğer otoimmün hastalıklarla ilişkilidir.**

**Kadınlarda sıktır**

# Endemik Kolloid Guatr

- Endemik guatr çok sık görüldüğü bölgelerde endemik kretinizm yaygındır.
- Endemik guatrın sebebi iyod eksikliğidir.
- Guatrojenik besinlerin tüketimi de etkendir
- İyod eksikliğine bağlı T3 ve T4 yapımı bozulmuştur
- Tiroid hormon eksikliği TSH salgısı artışına neden olur
- Artan TSH tiroid bezini büyütür (guatr)

# Hipotiroidizmin fizyolojik özellikleri

- Sebebi ne olursa olsun fizyolojik etkileri aynıdır.
- Yorgunluk, aşırı uyuma (12-14 saat)
- İleri derecede kas güçsüzlüğü
- kalp atım hızının ↓
- Kalp debisinin ↓
- Kan hacminin ↓
- Kabızlık
- Zihinsel yavaşlama
- Saç büyümesinde yavaşlama
- Derinin kuruması ve pullanması
- Boğuk ses tonu
- Ağır olgularda miksödem
- Oligomenore-kısırlık

## Guatrsız hipotiroidi

- **hipotalamo-hipofizer** sistemin herhangi bir nedenle etkilenmesi sonucu ortaya çıkar
- Böyle durumlarda **TRH ve TSH** salgısı azalmıştır
- tiroid bezin uyarılması da azalır ve **bez atrofiye** uğrar.
- Hipotiroidi olmasına rağmen guatr oluşmaz.

Hipotiroidi'nin toplumda görülme oranı % 1-3 arasındadır

Hipotiroidi hastalığı; kadınlarda, erkeklere oranla 10 kat daha fazladır.

Çocukluk çağında veya erişkinde görülen hipotiroidi farklı klinik dönemler geçer;

a- Subklinik hipotiroidi

b- Hafif hipotiroidi

c- Aşikar hipotiroidi

d- Miksödem ( Ağır hipotiroidi )

# Kretenizm

- Fetal hayat, bebeklik veya çocukluk dönemindeki aşırı hipotiroidizm sonucu gelişir.
- Büyüme geriliği ve zihinsel gerilik ile karakterizedir.





# Kretenizm türleri

1. Tiroid bezinin doğumsal yokluğu - **konjenital** kretenizm
2. Tiroid bezinin hormon oluşturmaması- **endemik** kretenizm

# Konjenital hipotiroidizm

- Hipotiroidizm 1/ 4000 doğumda görülür
- Annede TSH-R bloke eden antikorlar varsa veya antitiroid ilaç kullanıyorsa gecici olabilir
- Neonatal hipotiroidizm tiroid hormon sentez bozukluğuna bağlıdır
- kızlarda daha sık görülür
- TSH ve T4 hormon düzey takibi yapılır

# Konjenital hipotiroidi:

- 
- Bebeğin sürekli uyuklaması , uzamış sarılık
- Hipotoni
- Kısık ve boğuk bir sesle ağlama
- Kabızlık, makroglossia
- Basık ve geniş bir burun vardır.
- Kilo alımı
- Umbilikal herni
- Kuru cilt, miksödem
- Mental gerilik, derin tendon reflekslerinde azalma

# HİPOTİROİDİ PATOGENEZİ

Hipotiroidizm; anormal düşük düzey T4 ve T3 ile karakterizedir.

Serbest tiroksin düzeyleri daima düşüktür.

Hipotiroidizm de TSH düzeyi yüksektir. (Hipofizer ve Hipotalamik hastalıklar dışında).

TSH; hipotiroidizmin erken tanısında en duyarlı tetkiktir.

Hipotiroidide, serum TSH düzeylerinde belirgin (TSH>20 mU/L) artış görülür.

# SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

## ❖ Subklinik hipotiroidi;

- Genellikle hipotiroidi semptomlarının bulunmadığı,
- Normal T4 ve sT4 ile birlikte,
- Artmış serum TSH durumudur.

## ❖ TSH artış nedenleri;

- Tiroid dışı hastalıklar
- Addison
- Tiroid hormonuna periferik direnç
- dolaşımda hetereofil antikora bağlı yanlış TSH artışı

## ERİŞKİNDE HİPOTİROİDİ:

En ağır hipotiroidi tablosu olan “ miksödem “ evresi gelişmemiş ise tanı koymak oldukça zordur.

Özellikle orta yaştaki kadınlarda klimakterik şikayetlerle, hipotiroidi şikayetleri ile karışabilir.

## MİKSÖDEM:

Cilt ve cilt altı dokusunda çoğunluğu hyalürik asit olmak üzere hidrofilik özellik taşıyan “ glikozaminoglikan”ların dokularda birikmesi sonucunda, aşırı müsinöz ödem vardır.

Bu olay özellikle deri, kalb kası ve çizgili kaslarda gelişir.

Buradaki ödem basmakla gode bırakmaz.

Erişkin hipotiroidili hastalarda, karoten, vitamin A ya dönüşemediğinden, karoten birikimine (hiperkarotenemi) bağlı olarak cilt sarı renk alır.

## Periorbital ödem sebepleri:

- Basedow graves hastalığı
- Nefrotik sendrom
- Hipoalbuminemi
- Allerji, anaflaksi
- Dermatomyosit
- Hipotiroidi
- trişinoz

## MİKSÖDEM SEMPTOMLARI :

- Güçsüzlük, hareketlerde yavaşma
- Kuru, kaba, soğuk bir cilt vardır
- Letarji ( uykuya eğilim )
- Konuşmanın yavaşlaması
- Göz kapağı ve yüzde ödem belirgindir
- Soğuğa karşı tolerans azlığı-üşüme terlemenin azalması
- Makroglossi ( Büyük dil )
- Saçlar kuru ve çabuk dökülür
- Kaşların dış kısmı dökülmüş olabilir

Hipotiroidi hastalarında tiroid hormon eksiklikleri her sistemi etkilediğinden her sistemde belirti ve bulgu görülmektedir.



- **Otoimmün tiroiditler;**
- Diğer otoimmün hastalıklarla beraber görülebilir :
- Vit B12 eksikliği-**Pernisiyöz anemi**
- **Sjogren sendromu**
- **Celiac hastalığı**
- **Vitiligo**
- **Myastenia Gravis**
- **Romatoid artirit**
- **Tip 2 DM**

# Normal TSH ve tiroksin hormon düzeyleri ile giden durumlar

- Tiroid hormon metabolizmasının arttığı durumlar
- İlaçlar : fenitoin, fennobarbital, karbamazepin, rifampin
- Tiroksin bağlayıcı globulin sentezinin azalması veya klerensinin artması
- Ciddi karaciğer hastalığı
- Malnutrisyon
- Androjenler
- Danazol
- L-asparaginaz
- Nefrotik sendrom
- Protein kaybettiren enteropatiler
- Tiroksin-TG bağlanmasını azaltan ilaçlar : salisilatlar, fenitoin, furasemid (iv)

