

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI



**KRONİK OTOİMMUN TİROİDİTDE SEMPATİK DERİ YANITLARI VE
REAKSİYON ZAMANI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Tubanur ÖZTÜRK ŞİŞMAN

Ankara-2007

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI



**KRONİK OTOİMMUN TİROİDİTDE SEMPATİK DERİ YANITLARI VE
REAKSİYON ZAMANI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Tubanur ÖZTÜRK ŞİŞMAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Metin KARATAŞ

Ankara-2007

TEŞEKKÜR

Bizlere bu imkanı sağlayan hocamız, Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a

Asistanlık eğitimim süresince, değerli hocamız Prof. Dr. Rıdvan ÖZKER başta olmak üzere bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, FTR Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Nafiz AKMAN'a, FTR Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Nur TURHAN'a, Doç. Dr. Seyhan SÖZAY'a, Doç. Dr. Şehri AYAŞ'a, Doç. Dr. Selda BAĞIŞ'a, Uzm. Dr. Nuri ÇETİN'e, Uzm. Dr. Berrin LEBLEBİCİ'YE, Uzm. Dr. Mehmet ADAM'a, Uzm. Dr. Nur COŞAR'a ve Uzm. Dr. Oya ÜMİT YEMİŞÇİ'ye

Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ'ye, Uzm. Dr. Mustafa ŞAHİN'e ve Uzm. Dr. Cüneyd ANIL'a

İç hastalıkları Anabilim Dalı ve Romatoloji Bölümü Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Etfal YÜCEL ve Doç. Dr. Hamide KART KÖSEOĞLU'na

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Metin KARATAŞ'a

Birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma ve hastane personeline,
Desteklerini esirgemeyen aileme ve eşime,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Hashimoto tiroiditi tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile kronik otoimmün inflamasyondur. Bulgular tiroid bezinin ağrısız büyümesi ve hipotiroidizm semptomlarını içerebilmektedir. Yeterli iyot alınan bölgelerde hashimoto tiroiditi spontan hipotiroidizmin en sık nedenidir. Hipotiroidi erişkinlerde nöromusküler fonksiyonlarda çeşitli reversible bozukluklara yol açabilir. Hastalarda sıklıkla proksimal kas tutulumu ile ilişkili semptomların yanı sıra, parestezi ve ağrılı disestezilere neden olabilen ılımlı, sensöriyel daha çok da aksonal tutulumun hakim olduğunu polinöropati belirtilmiştir. Karpal tünel sendromu, kranial sinir nöropatileri ve otonom sinir sistemi tutulumu da görülebilir. Özellikle yaşlı hastalarda, nörokognitif bozukluklar, hipotiroidizmin en belirgin özelliği olabilmektedir. Subklinik hipotiroidili hastalarda da kognitif düzeyde bazı değişikliklerin bulunduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada amacımız, kronik otoimmün tiroiditte periferik sinir fonksiyonlarını, sempatik deri yanıtlarını ve elektromiyografik basit reaksiyon zamanı ölçümü ile kognitif fonksiyonları değerlendirmek ve sağlıklı gönüllü kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Çalışmaya 35 ötiroid, 19 subklinik hipotiroid toplam 54 otoimmün tiroiditli hasta ve 35 sağlıklı gönüllü kontrol katıldı. Tüm bireylerde elektrofizyolojik olarak konvansiyonel yöntemlerle sağ alt ve üst ekstremitelerde periferik sinir iletim çalışmaları gerçekleştirildi. Sağ median sinirin elektriksel uyarımına ikincil ortaya çıkan sempatik deri yanıtları sol el ve ayaktan kaydedildi. Tibial sinir uyarımı ile hastalardan sağ el işaret parmaklarına ekstansiyon yaptırmaları istenerek ekstansör indisis proprius kasından kayıtlı basit reaksiyon zamanları ölçüldü.

Periferik sinir iletim çalışmalarına ait parametreler açısından ötiroid, subklinik hipotiroid hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanamadı. Benzer şekilde gruplar arasında sempatik deri yanıtları latans ve amplitüdlere açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Reaksiyon zamanı ölçümlerinde ise kontrol grubu, hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa yanıtlara sahipti.

Sonuç olarak, bu çalışmada kronik otoimmün tiroidide, ötiroid ve subklinik hipotiroid hasta gruplarında periferik sinir fonksiyonları ve sempatik deri yanıtları etkilenmemiştir, ancak basit elektromyografik reaksiyon zamanları uzamıştır. Bu bulgu kronik otoimmün tiroiditte primer hastalık sürecindeki santral sinir sistemi etkilenimi ve buna bağlı ortaya çıkan kognitif değişiklikleri yansıtan bir parametre olarak kabul edilebilir.

Anahtar sözcükler: kronik otoimmün tiroidit, sempatik deri yanıtları, basit reaksiyon zamanı

ABSTRACT

Hashimoto's thyroiditis is chronic autoimmune inflammation of the thyroid with lymphocytic infiltration. Findings include painless thyroid enlargement and symptoms of hypothyroidism. Hashimoto thyroiditis remains the most common cause of spontaneous hypothyroidism in areas of adequate iodine intake. Hypothyroidism may result in a wide spectrum of reversible abnormalities in neuromuscular function in adults. Patients usually may have proximal muscle related symptoms and mild sensory most commonly axonal polyneuropathy which can cause symptoms including paresthesias and painful dysesthesias. Also carpal tunnel syndrome, cranial nerve neuropathies and autonomic nervous system can be affected. Particularly in elder patients, neurocognitive impairment may be a prominent feature of hypothyroidism. In addition, alterations in cognition have been reported in patients with subclinical hypothyroidism. In this study our aim was to evaluate peripheral nerves, autonomic nervous system and the cognitive functions of patients with chronic autoimmune thyroiditis using by electromyographic simple reaction time and to determine the difference between normal subjects.

Our study group consisted of 35 euthyroid, 19 subclinical hypothyroid, totally 54 patients with autoimmune thyroiditis and 35 healthy control subjects. In all groups, peripheral nerve conduction studies by electrophysiological conventional methods were done in right upper and lower extremity. Sympathetic skin responses obtained by stimulating right median nerve were recorded from the left hand and foot. Simple reaction time measurements were done by stimulating tibial nerve and recording from extensor digitorum muscle. When the stimulus has been noticed, we wanted patients to extend their right second finger.

About the parameters belongs to peripheral nerve conduction studies, there was no significant difference between the patient and the control group. Similarly, there was no statistically significant difference in sympathetic skin response latencies and amplitudes between the groups. But in reaction time measurements control subjects had statistically significant shorter answers as compared to patient groups.

This study showed that, in chronic autoimmune thyroiditis, peripheral nerve functions and sympathetic skin responses are not affected. But the simple reaction time measurements had been prolonged. In chronic autoimmune thyroiditis this finding can be accepted as a parameter to alterations in cognitive system because the effect of primer process to central nervous system.

Key words: chronic autoimmune thyroiditis, sympathetic skin response, simple reaction time

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.GENEL BİLGİLER	2
1.1. Tanımlama	2
1.2. Anatomi	2
1.3. Tiroid bezinin fizyolojisi	3
1.3.1. Tiroid hormonlarının yapımı, sekresyonu ve eliminasyonu	3
1.3.2. Tiroid hormonlarının etkileri	4
1.4. Tiroid ile ilişkili otoantikorlar	5
1.5. Kronik otoimmün tiroidit patofizyolojisi	6
1.6. Kronik otoimmün tiroiditin epidemiyolojisi	7
1.7. Kronik otoimmün tiroiditte semptom ve bulgular	8
1.8. Kronik otoimmün tiroiditte tanı ve laboratuvar bulguları	9
1.9. Kronik otoimmün tiroiditte tedavi	10
1.10. Hipotiroidide nöromusküler sistem ve beyin tutulumu	11
1.11. Hipotiroidide otonom sinir sistemi ve sempatik deri yanıtları	13
1.12. Reaksiyon zamanı	15
2. GEREÇ VE YÖNTEM	17
2.1. Klinik ve demografik özellikler	17
2.2. Elektrofizyolojik inceleme	17
2.2.1. Common peroneal sinir motor iletim çalışması	19
2.2.2. Tibial sinir motor iletim çalışması	19
2.2.3. Sural sinir duyu iletim çalışması	19

2.2.4. Süperfisyal peroneal sinir duyu iletim çalışması	19
2.2.5. Median sinir motor iletim çalışması	20
2.2.6. Ulnar sinir motor iletim çalışması	20
2.2.7. Median sinir ortodromik mikst sinir iletim çalışması	20
2.2.8. Median sinir avuç-ıçi bilek segmenti mikst sinir iletim çalışması	20
2.2.9. Median sinir antidromik duyu iletim çalışması	20
2.2.10.Radial sinir duyu iletim çalışması	20
2.2.11.Sempatik deri yanıtları	20
2.2.12.Reaksiyon zamanı	21
2.3. İstatistiksel inceleme	21
3. BULGULAR	23
3.1. Klinik ve demografik sonuçlar	23
3.2. Elektrofizyolojik inceleme sonuçları	26
4. TARTIŞMA	34
5. SONUÇ	41
6. KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR

SDY: Sempatik deri yanıtları
TSH: Tiroid stimulan hormon
Anti-TPO: Anti tiroid peroksidaz
T3: Triiyodotiroksin
T4: Tiroksin
sT3: serbest triiyodotiroksin
sT4: serbest tiroksin
RT3: Reverse triiyodotironin
TBG: Tiroksin bağlayan globulin
ATP: Adenozintrifosfat
LDL: Low dansity lipoprotein
IgG: İmmunglobulin G
IgM: İmmunglobulin M
IgA: İmmunglobulin A
CPK: Kreatin fosfokinaz
AST: Aspartat transaminaz
LDH: Laktat dehidrogenaz
EKG: Elektrokardiyografi
EMG: Elektromyografi
EEG: Elektroensefalografi
Ach: Asetil kolin
APB: Abduktör pollicis brevis
ADM: Abduktör digiti minimi
EDB: Ekstansör digitorum brevis
AH: Abduktör hallucis
ÜS: Üst sınır
AS: Alt sınır
Ampl: Amplitüd

TABLO DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 2.2.1.	Laboratuvarımıza ait elektrofizyolojik normal değerler	18
Tablo 2.2.2.	Periferik sinirlerin F-Latansı değerleri	19
Tablo 3.1.1	Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	23
Tablo 3.1.2.	Hastalık süreleri dağılımı	23
Tablo 3.1.3.	FM ve şikayetlere göre hasta sayıları	24
Tablo 3.1.4.	Gruplara ait laboratuvar sonuçları ve istatistiksel karşılaştırmaları	25
Tablo 3.1.5.	Hasta gruplarının replasman tedavisi bakımından dağılımı	26
Tablo 3.2.1.	Her üç grubun elektrofizyolojik parametreleri	28
Tablo 3.2.2.	Tüm grupların reaksiyon zamanı ölçümleri ortalama değerleri	29
Tablo 3.2.3.	Her üç grupta elden kaydedilen sempatik cilt yanıtlarının (5 ardışık kayıt) latans ve amplitüdüleri	30
Tablo 3.2.4.	Sempatik deri yanıtları minimum el latansları	31
Tablo 3.2.5.	Her üç grupta ayaktan kaydedilen sempatik cilt yanıtlarının (5 ardışık kayıt) latans ve amplitüdüleri	32
Tablo 3.2.6.	Sempatik deri yanıtları minimum ayak latansları	32
Tablo 3.2.7.	Hastaların hormon replasman tedavisi alan ve almayanların olarak gruplanması ile elde edilen minimum el ve ayak SDY latansları	33

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa no
Şekil 3.2.1. Kayıt edilen sempatik deri yanıtları örnekleri	27
Şekil 3.2.2. Kayıt edilen reaksiyon zamanı örnekleri	27

GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi, kronik lenfositer tiroidit, kronik guatröz tiroidit ve kronik atrofik tiroidit gibi çeşitli isimlendirmelere sahip olan bu hastalık, otoimmün nedenli patolojiler arasında en sık görüleni ve halen dünyada, iyot eksikliği bulunan bölgeler hariç olmak üzere, primer hipotiroidizmin en sık nedeni olarak bulunmaktadır (1,2,4). Klinikte tiroid bezinde ağrısız büyüme, ya da hipotiroidi semptomları karşımıza çıkabilen hastaların %20'si hekim tarafından ilk görüldüğünde hipotiroidizm durumuna girmişlerdir (4). Tanı için, serum TSH ile birlikte serbest T3 ve serbest T4 düzeyi ölçümüne ek olarak, Anti-TPO (antimikrozomal) ve Anti-tiroglobulin antikorlarının görülmesi gereklidir (7,8). Hastalar ötiroid veya serum T4 ve T3 değerlerinin normal sınırlarda, serum TSH düzeyinin ise normalden hafif yüksek (5-15mU/I) olduğu subklinik hipotiroidi durumunda bulunabilirler (7). Hipotiroidinin erişkinlerde nöromusküler fonksiyonlarda reversible bozukluklara yol açtığı, polinöropati ve daha çok proksimal myopatinin yanı sıra, en sık median sinirin el bileği seviyesinde tuzaklandığı karpal tünel sendromuna neden olduğu belirtilmektedir (1,9,10,11,13). Öte yandan, ağırlıklı olarak sempatik sinir sisteminin kontrolünde olan termoregülatuar fonksiyonları, tiroid hormonunun etkilediği bilinmektedir (19). Sempatik deri yanıtları, sempatik sinir sisteminin, bu sudomotor aktivitesi ile ilgilidir (17). Bu açıdan önceki yıllarda yapılan çalışmalarda, ötiroid ve hipotiroidili hastalar değerlendirilmiş, ve farklı sonuçların bulunduğu gözlemlenmiştir (18,26). Günümüzde, hipotiroidizmde ve subklinik hipotiroidizmde, kognitif fonksiyonlarda hastalık patogenezi ile ilişkilendirilen bazı değişikliklerin olabileceği belirtilmektedir (1,16). Bu açıdan klinik kullanımda olan elektromiyografik reaksiyon zamanı çalışmaları kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde yardımcı olabilecek bir ölçümdür (28).

Bu bulgulardan yola çıkarak, çalışmamızın amacı, kronik otoimmün tiroidit tanısı altındaki, ötiroid ve subklinik hipotiroid hastalar ile, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubu arasında, periferik sinir fonksiyonları, sempatik deri yanıtları ve elektromiyografik basit reaksiyon zamanı açısından, farklılık olup olmadığını saptamaktır.

1.GENEL BİLGİLER

1.1. Tanımlama

Otoimmün tiroidit terimi aslında postpartum tiroidit, sessiz tiroidit, fokal tiroidit, atrofik tiroidit ve kronik guatröz tiroidit (Hashimoto tiroiditi) terimlerinin hepsini kapsamaktadır. Ancak bunlardan en önemlileri ve en sık görülenleri kronik guatröz ve kronik atrofik tiroidittir (1). Hashimoto tiroiditi ilk olarak Almanya’da çalışan bir cerrah olan Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanan histolojik bir tanıdır. Opere ettiği 4 hastanın post operatif materyallerini değerlendirildiği raporu 1912 yılında yayınlanmıştır (4). Özellikle kronik guatröz tiroiditin Amerika Birleşik Devletleri’nde 6 yaşından sonra görülen hipotiroidizmin en sık nedeni olduğu bilinmektedir. Hastalık kadınlarda erkeklere oranla daha yaygın olup en fazla 30-50 yaşları arasında görülür. Öte yandan hipotiroidizmin insidansı hem kadında hem de erkekte yaşla birlikte artmaktadır (2).

1.2. Anatomi

Glandula thyroidea, boynun ön tarafında 5. servikal ile birinci torakal omurları arasında yerleşmiş kahverengi-kırmızı renkte, damardan zengin bir organdır. Endokrin bezlerin en büyüğü olan glandula thyroidea’nın ağırlığı, şahıslar arasında değişmekle birlikte, yaklaşık 25-30 gr kadardır. Kadınlarda biraz daha büyük ve ağırdır. Menstruasyon ve gebelik esnasında da biraz büyür. Glandula thyroidea sağ ve sol lob ile bunları ortada birbirine bağlayan dar bir isthmus’dan oluşmaktadır (3).

Lobları koni şeklindedir, lobların tepe kısmı yukarı ve dış tarafa doğru yönelmiş olup cartilago thyroidea’nın orta ve alt 1/3’ünün birleşim yeri hizasında bulunur. Aşağıda olan tabanı 5. veya 6. trakea halkası hizasında yer alır. Her bir lob yaklaşık 5 cm uzunluğundadır. Eni, en geniş yerinde 3 cm ve kalınlığı da 2 cm kadardır. Konveks olan dış yüzünü deri, boynun yüzeyel ve derin fasiaları, kısmen de musculus sternocleidomastoideus, musculus omohyoideus’un üst karnı, musculus sternohyoideus ve musculus sternothyroideus örter. Glandula thyroidea’yı dıştan boynun derin fasiasının devamı olan fascia pretrachealis sarar. Bu fascia beze sıkıca yapışık olmadığı için, bezin esas kapsülünden (capsula fibrosa) kolayca sıyrılabilir. İnce olan ön kenarı, yukarıdan aşağıya ve biraz da dıştan içe doğru uzanarak, alt ucunda boynun orta hattına yaklaşır. Buna karşılık arka kenarı kalındır, damar-sinir paketi ve glandula parathyroidea’larla komşuluk yapar. 2. ve 3. trakea halkaları hizasında bulunan isthmus glandulae thyroideae, yaklaşık 1,5 cm kalınlığındadır ve lobların alt 1/3’ünü orta hatta birbirine bağlar. Glandula thyroidea yutma ve konuşma esnasında biraz yukarı-aşağı yönde hareket eder (3).

Arteria thyroidea superior ve arteria thyroidea inferior tiroid bezini besler. Bu damarlar beze göre kalın arterlerdir ve kendi aralarında bol miktarda anastamoz yaparlar (3). Tiroid bezinin damarlanması zengindir ve vücutta gram başına kan akım hızı en yüksek olan organlardan biridir (5). Venleri, bezin ve trachea'nın ön tarafında bir ağ oluşturur. Bu ağdan kanı vena thyroidea superior, media ve inferior drene eder. Beze ganglia cervicale superius, medius ve inferius'dan sempatik lifler gelir. Bu lifler beze nervus vagus'un dalları içinde ulaşır. Sempatik sistem damarları daraltarak dolaylı bir şekilde beze etki eder (3).

Tiroid birçok asinustan (follikül) oluşmuştur. Her sferik follikül tek sıralı hücre tabakası ile çevrilmiştir ve **kolloid** adı verilen, pembe boyanan proteinaköz madde ile doludur. Bez inaktif olduğu zaman folliküller büyük, kolloid miktarı fazla ve çevreleyen hücreler yassıdır. Bez aktif olduğunda ise, folliküller küçük, hücreler küboid veya kolumnar olup kolloidin kenarı çıkıntılıdır ve birçok küçük “ rezorbsiyon lakünaları” oluşur (5).

1.3. Tiroid bezinin fizyolojisi

Tiroid bezi, dokuların normal fonksiyonları için gerekli olan optimal metabolizma düzeyini sürdürür. Tiroid hormonları vücutta çoğu hücrelerin oksijen tüketimini uyarır, lipid ve karbonhidrat metabolizmalarının düzenlenmesine yardım eder, dolayısıyla normal büyüme ve gelişme için gereklidir. Tiroid bezinin fonksiyonları hipofiz bezinin ön lobunda bulunan tiroid stimulan hormon (TSH, tiotropin) ile kontrol edilir. Bu tiotropik hormonun sekresyonu, kısmen dolaşımdaki yüksek tiroid hormon düzeyinin hipofiz bezine ve hipotalamusa direkt feedback inhibisyonu, kısmen de hipotalamus üzerinden etkili olan nöral değişikliklerle düzenlenir (5).

1.3.1. Tiroid hormonlarının yapımı, sekresyonu ve eliminasyonu

Tiroid bezi tarafından salgılanan başlıca hormonlar tiroksin (T4) ve triiyodotiroksin (T3)'dir. Her ikisi de iyot içeren aminoasitler olup T3 periferik dokularda T4'ün deiyodinasyonu ile oluşur. T3, T4'den daha aktiftir ancak reverse (ters) triiyodotironin (RT3) inaktiftir. T4 ve T3, kolloidde tiroglobulin'e peptid bağıyla bağlı tirozin moleküllerinin iyodinasyonu ve kondensasyonu ile sentezlenir. Büyük bir glikoprotein olan tiroglobulin 2 alt birimden oluşmuştur ve molekül ağırlığı 660.000 kDa'dur. Ağırlığının %10'u karbonhidrattır. Tiroglobulin tiroid hücrelerinde sentezlenir ve tiroid peroksidaz da içeren granüllerin ekzositozu ile kolloide salınır (5). T3 ve T4'ün sentezlenmesi esnasında matriks oluşturma, hormonları ve iyodu depolama görevi bulunur (1). Hormon salgılanıncaya kadar tiroglobuline bağlı kalır. Salgılanacakları zaman, kolloid tiroid hücreleri tarafından alınıp, peptid bağları hidrolize edilerek ortaya çıkan T3 ve T4 kapillerlere atılır. Dolayısıyla tiroid hücreleri 3 fonksiyona sahiptir; 1)İyodu alır ve naklederler, 2)Tiroglobulini sentezler ve kolloide sekrete ederler, 3)Tiroglobulinden tiroid hormonlarını ayırır ve dolaşıma salgılarlar (5).

İyot tiroid hormonlarının sentezi için esansiyel bir hammadDEDİR. Ancak hem eksikliği hemde fazlalığı tiroid fonksiyonlarını inhibe eder. Besinlerle alınan iyot iyodüre çevrilerek emilir. Normal tiroid fonksiyonlarını sürdürmek için gerekli minimum günlük iyot alımı erişkinde 150 mg'dır. Tiroid, iyodürü dolaşımdan kolloide aktif transportla geçirerek konsantre eder. İyodürün aktif transport mekanizması TSH ile stimüle edilir. Tiroid bezinde, iyodür tiroid peroksidaz aracılığıyla iyoda okside edilir ve saniyeler içinde tiroglobuline tutunmuş tirozin moleküllerine bağlanır. Monoiyoditirozin daha sonra iyotlanarak diiyodotirozini oluşturur. İki diiyodotirozin molekülü ile tiroksin (T4), monoiyodotirozinle diiyodotirozin molekülü ise T3'ü oluşturur. Normal plazma T4 düzeyi yaklaşık 8 mg/dL, T3 düzeyi ise 0.15 mg/dL'dir. Her ikisinin de büyük kısmı plazma proteinlerine bağlıdır. Plazmadaki serbest tiroid hormonları plazma ve dokulardaki proteine bağlı tiroid hormonları ile dengededir. Fizyolojik olarak aktif olan ve hipofizin TSH sekresyonunu inhibe eden, plazmadaki bu serbest tiroid hormonlarıdır. Tiroid hormonlarını bağlayan plazma proteinleri albümin, tiroksin bağlayan prealbümin ve tiroksin bağlayan globulin (TBG) 'dir. Fizyolojik koşullarda T4'ü bağlama affinitesi en yüksek olan TBG'dir (5).

T4 ve T3 karaciğerde konjuge edilir, sülfat ve glukuronidler oluşur. Bu konjugatlar safraya girer ve bağırsağa geçer. Tiroid konjugatları hidrolize edildikten sonra bir kısmı yeniden emilir (enterohepatik dolaşım), bir kısmı ise dışkı ile atılır (5).

1.3.2. Tiroid hormonlarının etkileri

Her ne kadar tiroid hormonları memelilerde büyüme ve gelişmeyi etkiler, lipid metabolizmasının düzenlenmesine yardım eder ve bağırsaktan karbonhidrat emilimini arttıırırlarsa da vücuttaki yaygın etkilerinin çoğu oksijen tüketiminin uyarılmasına (kalorijenik etki) sekonderdir. Tiroid hormonları hücreye girer ve T3 çekirdeklerdeki reseptörlere bağlanır. T4 ise daha zayıf olarak bağlanabilir. Dolaşımdaki T4'ün çoğu T3'e çevrildiği için, T4 bu açıdan T3 için bir prohormon kabul edilebilir. Daha sonra tiroid hormon-reseptör kompleksi DNA'ya bağlanır ve spesifik genlerin ekspresyonunu artırır. Sonuçta oluşan mRNA'lar hücre fonksiyonunu değiştiren çeşitli enzimlerin yapısını tetikler (5). T3 plazma proteinlerine daha zayıf, tiroid hormon reseptörlerine daha kuvvetli bağlandığı için, T3 T4'den daha hızlı etki gösterir ve 3-5 kat daha güçlüdür. Tiroid hormonları birçok dokuda membrana bağımlı Na-K ATPaz aktivitesini artırır ve Na transportundaki artışla birlikte enerji tüketimindeki artışın, metabolik hız artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Erişkinde T4 ve T3 ile metabolizma hızlandığında, azot atılımı artar; besin alımı artırılmazsa, endojen protein ve yağ depoları katabolize edilir ve kilo kaybedilir (5).

Deri normalde kondroitin sülfirik asit, hiyaluronik asit ve polisakkaritlerle birleşmiş çeşitli proteinleri içerir. Hipotiroidizmde bu bileşikler birikir, su tutulmasına ve derinin karakteristik şişkinliğine (miksödem) neden olur. Tiroid hormonları verildiğinde, proteinler mobilize olur ve

miksödem çözülene kadar diürez devam eder. Yüksek dozlarda tiroid hormonları vücut sıcaklığında hafif artışa yol açacak kadar ekstra ısı üretimine neden olur ve ısı dağıtıcı mekanizmaları aktive eder. Deri damarlarındaki vazodilatasyon nedeniyle periferik direnç düşer, fakat tiroid hormonları ve katekolaminlerin kalp üzerine kombine etkileriyle kalp debisi artar, dolayısıyla nabız basıncı ve kalp hızı yükselir, dolaşım zamanı kısalır (5).

Hipotiroidizmde mental aktivite yavaştır ve beyin-omurilik sıvısı protein düzeyi yükselmiştir. Tiroid hormonları bu değişiklikleri tersine çevirir. Yüksek dozlarda, mental aktivitede artış, iritabilite ve huzursuzluğa neden olur. Tiroid hormonlarının beyine etkilerinin bazıları, muhtemelen katekolaminlere duyarlılığın artması ve buna bağlı olarak retiküler aktive edici sistemin aktivasyonunun artmasına sekonderdir (5). Ayrıca tiroid hormonları beyin gelişimi üzerine önemli etkiye sahiptir. Hipotiroidili bebeklerde sinapsların gelişimi anormal, myelinizasyon bozuk ve mental gelişimi ciddi olarak geridir. Hormonu yerine koyma tedavisi doğumdan kısa bir süre sonra başlanmazsa, mental değişiklikler kalıcıdır. Tiroid hormonları periferik sinir sistemine de etki eder. Gerilme reflekslerinin reaksiyon zamanı hipertiroidizmde kısalır, hipotiroidizmde uzar (5).

Tiroid hormonları kalpte β -adrenerjik reseptörlerin sayısını ve affinitesini artırır. Dolayısıyla kalbin katekolaminlerin kronotropik ve inotropik etkilerine duyarlılığını artırır. Gastrointestinal kanaldan karbonhidrat emilim hızını artırırlar ve bu etki kalorijenik etkilerinden bağımsızdır (5). Tiroid hormonları kan kolesterol düzeyini düşürür, bu etki karaciğerde LDL reseptörlerinin yapımının artmasına bağlıdır, böylece kolesterolün dolaşımdan uzaklaştırılması artar. Tiroid hormonları normal büyüme ve iskelet gelişimi için gereklidir, ayrıca dokularda büyüme hormonunun etkilerini kuvvetlendirir (5).

1.4. Tiroid ile ilişkili otoantikorlar

Otoimmun tiroid hastalıklarında (Graves hastalığı ve kronik otoimmun tiroidit) hem humoral hem de hücrel düzeyde immun mekanizmalar rol oynar. Graves hastalığında görülen tirotoksikoz, daha çok humoral immun yanıt sonucu, TSH yani tirotropinin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar nedeniyle ortaya çıkar. Kronik otoimmun tiroiditte ise daha çok hücrel immun yanıt rol oynar. Ancak bu hastaların da serumlarında yüksek konsantrasyonda tiroid antijenlerine karşı gelişmiş olan antikorlar mevcuttur. Yine de, dokuda geliştiği gözlenen hasar T lenfositler tarafından başlatılır. Major tiroid antikorları, anti-tiroglobulin antikoru, anti-TPO (tiroid peroksidaz antikoru) ve TSH reseptör antikoru (1).

Tiroglobulinin hormon komponenti onu immunojenik hale getirir. Sonuçta mevcut olan antikorun bağlanma yeteneği taşımakta olduğu hormon yoğunluğu ile ilişkilidir. Çoğu IgG vasfında olmakla birlikte IgM ve IgA tipinde de anti-tiroglobulin bulunmaktadır. Sağlıklı

bireylerinde kanında yüksek konsantrasyonlarda saptanabilen anti-tiroglobulin antikoru komplemanı fikse etmezler (1). Biyolojik aktivitesinin yapılan çalışmalarda fazla olmadığı saptanmış olsa da sağlıklı bireylerde poliklonal olan bu antikor kronik otoimmün tiroiditli bireylerde oligoklonal karakterdedir. Hamile kadınların serumlarında yüksek konsantrasyonda bulunan anti-tiroglobulin antikoru, bu kişilerin hamilelik döneminde, normal serum konsantrasyonuna sahip bireylere göre postpartum tiroidit geçirme ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Kronik otoimmün tiroiditli bireylerin serumlarının %80-90'ında yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır ancak nadiren anti-tiroglobulin antikoru düzeyi anti-TPO kadar yüksektir (1).

Anti-TPO antikoru da anti-tiroglobulin gibi daha çok IgG vasfındadır. Anti-tiroglobulin antikorundan farklı olarak serumdaki konsantrasyonu kronik otoimmün tiroiditte hastalık aktivitesi ile koreledir. Bu antikoru komplemanı fikse edebilir ve tiroid hücrelerine bağlanıp in vitro olarak onları yok edebilmektedir. Benzer olayın in vivo olduğu kabul edilirse hipotiroidi gelişiminde rol oynadıkları düşünülebilir (1).

TSH reseptör antikorusunun da otoimmün tiroid hastalığında direkt patolojik rolü olduğu düşünülmektedir. Tirotropin reseptörünü stimüle edebilen ya da bloke edebilen biyolojik aktivitesi vardır. Stimulan aktivite, TSH agonisti gibi hareket etmesi nedeniyle Graves hastalığında tirotoksikoz ve guatrın nedenidir. Bloke edici aktivite de kronik otoimmün tiroiditli bazı hastalarda hipotiroidinin gelişmesinden sorumludur (1).

1.5. Kronik otoimmün tiroidit patofizyolojisi

Hashimoto tiroiditi, lenfositik tiroidit ve struma lenfomatoza diğer isimleridir (1). Hashimoto tiroiditi kabaca tiroid hücrelerinin hücresel veya antikora bağımlı olabilen çeşitli immün nedenlerden kaynaklanan yıkımı olarak tanımlanabilir. Olayı tetikleyen nedenler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Tipik olarak tiroid bezi guatröz vasıfta büyümüş olsa da atrofik veya normal boyutlarda da kalabilmektedir (4).

Bu patoloji daha çok kadınlarda görülmekle birlikte klinikte asemptomatikten hipotiroidizme, nadiren de hipertirodizme kadar gidebilen bir spektruma sahiptir. Tiroid hücrelerinde antikoru ve major histokompetibilite kompleks antijenlerinin ekspresyonu, bezin bazal membranında yerleşen immün kompleksler gibi çeşitli immün fenomenler rol oynamaktadır (1). Apoptozisle ilişkili olarak yapılan bir çalışmada otoimmün hastalıklarda apoptozis ile ilişkili genlerin ekspresyonunda disregülasyon bulunmuştur. Bu sürecin hastalığın destrüktif progresyonunda önemli olduğu düşünülmektedir (6). İdiyopatik hipotiroidizm ve Graves hastalığının görüldüğü bazı ailelerde tiroidit daha sık görülmektedir (1).

Fokal lenfositik tiroiditde tiroid bezi normal boyutlarında olup daha çok T hücrelerinin hakim olduğu lenfosit infiltrasyonu dikkati çeker. Lenfosit infiltrasyonu bulunan tiroid follikülleri, kolloidlerinin çoğunu kaybettikleri için atrofik görünümündedir. Fokal lenfositik tiroidit, genellikle bezin herhangi başka bir nedenle eksizyonu sonrasında patolojik bir tanı olarak saptanmaktadır. Öte yandan fokal lenfositik tiroiditin otoimmün tiroiditin hafif veya erken dönem hali olduğu sanılmaktadır (1). Fokal lenfositik tiroidit ilerlediğinde ve tutulan alan genişlediğinde mikroskobide folliküllerin küçüldüğü, içerdikleri kolloidin azaldığı, lenfosit, plazma hücresi ve makrofaj ile infiltre olduğu gözlenir. Bezdeki konnektif doku miktarı sıklıkla artmaktadır. Bazı folliküller hiperplastik veya metaplastik görülebilmekte, bunlara da Hurthle hücreleri adı verilmektedir. Erişkin hipotiroidizminin nedeni, pituitar yetmezlik, radyasyon veya cerrahi eksizyondan ziyade otoimmün tiroiditin atrofik formu olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

1.6. Kronik otoimmün tiroiditin epidemiyolojisi

Atrofik veya guatröz otoimmün tiroidit nedeniyle hipotiroitiroidi gelişen hastaların serumlarında yüksek konsantrasyonda anti-TPO (anti-mikrozomal) ve anti-tiroglobulin antikorları gibi tiroid otoantikorları bulunmaktadır. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda metodoloji göz önünde bulundurulmaksızın kadınlarda yaş ile birlikte serumdaki tiroid antikoru düzeyi artma eğiliminde olduğu, erkeklerde ise yaş ile ilişkisi olmaksızın daha düşük titrede olduğu bulunmuştur (39). 20 yıllık takip sonucunda elde edilen Whickham çalışmasında tiroiditli hastaların %19'unda yüksek titrede Anti-TPO, %5'inde ise yüksek titrede anti-tiroglobulin antikoru saptanmıştır. Başlangıçta normal değerlere sahip olan hastalardan kadınların %17'si, erkeklerin ise %7'sinin değerlerinin yükseldiği gözlenmiştir. Kadınların %9'u, erkeklerin ise % 2'sinin değerleri takipte hep aynı yüksek seviyede iken, kadınların %2'si, erkeklerin de % 0.5'inin antikor titresini takipte düşmüştür. Serum antikor düzeyleri yüksek iken normale dönen kadın hastaların %50'si hipotiroidizm için T4 yani tiroksin tedavisi almaktalarmış. Sonuçta spontan surveyde, yüksek titrede antikor pozitifliğinin hastaların erken ölümü açısından bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur (40).

Aynı çalışmada kadınların %8'i (bunların %10'u 55 yaş üstü), erkeklerin de % 3'ünde subklinik hipotiroidizm bulunmuş, serum TSH konsantrasyonu erkeklerde yaş ile birlikte artış göstermemiş, ancak kadınlarda 40 yaşından sonra artma eğiliminde olduğu saptanmıştır. Ancak serumlarında yüksek antikor düzeyi olan kadınlar dışlandığında kadın grubunda da TSH düzeyi ve yaş arasında ilişki bulunamamıştır (40). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan başka bir çalışmada yaşları 70 ile 79 arasındaki bireylerde özellikle siyahi ırkda subklinik hipotiroidizm prevalansı (%2 erkek, %3 kadın) beyaz ırka göre daha düşük (%4 erkek, %6 kadın) bulunmuştur. Subklinik hipotiroidizmin iyot açısından fakir bölgelerde yaşayan bireyler için nedenlerinden biri

de, iyot eksikliğidir. Tarif edilen alanlarda yaşayan 60 yaş üstü bireylerin %10 kadarında serum TSH düzeyi normal değer aralığından yüksek bulunmuştur (1).

1.7. Kronik otoimmün tiroiditte semptom ve bulgular

Kronik otoimmün tiroiditte hastalar hipotiroidi semptomları, tiroid bezinin asemptomatik ve tiroidin lenfositik infiltratlar ile ağrısız olarak büyümesi veya bunların ikisi ile karşımıza gelebilir (1,8) . Öte yandan hipotiroidi dünyada en sık görülen hormon yetmezliğidir (7). Tiroid fonksiyon testlerinin günümüzde yaygın olarak kullanımı sayesinde pek çok hasta subklinik otoimmün hipotiroidizm olarak tariflenen serumda yüksek anti-TPO ve anti-tiroglobulin ve TSH düzeyleri ile birlikte normal serum T4 düzeyi ile seyreden klinik durum ile karşımıza çıkmaktadır. Tiroid bezinin büyümesi (guatr) sıklıkla düzgün sınırlı, bazen lobüle olabilen karakterde hafif, orta veya ileri düzeyde olabilir. Bez ağırlı ise akla diğer tiroiditler ve lenfoma gelmeli, bu durumların ayırımında da ince iğne aspirasyon biyopsisi mutlaka yapılmalıdır. Bezde dominant bir nodül veya guatrın boyutunda ani bir değişiklik olduğunda da biyopsi mutlaka uygulanmalıdır (1).

Hashimoto tiroiditi kadınlarda 5-8 kat daha sık görülmektedir ve kanda sirküle olan başka otoantikörlerin da bulunduğu, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, primer bilier siroz, kronik hepatit, pernisiyoz anemi ve diabetes mellitus gibi hastalıklarla birliktelik gösterebilir (8). Kronik otoimmün tiroiditte hastalar hipotiroid veya ötiroid bulunabileceği gibi nadiren hashitoksikoz adı verilen ve takiben hipotiroidinin gelişebileceği tirotoksik halde de bulunabilirler (7).

Hipotiroidizm geliştiğinde semptom ve bulgular bezin yetmezliğinin süresi ve ciddiyetine bağlı olarak değişir. Hipotiroidizmin erken dönem bulguları halsizlik, yorgunluk, konstipasyon, soğuk intoleransı, kaslarda sertlik hissi ve kramplar, saç dökülmesi, bradikardi, menstruel düzensizlikler, menoraji, infertilite, libido azalması ve depresyonu içerebilen, genellikle nonspesifik semptomlar ile gizli başlangıç halinde ortaya çıkabilir. Özellikle yaşlılarda yaşlanmanın da etkisiyle ve eşlik eden Parkinson hastalığı, depresyon veya Alzheimer hastalığı gibi patolojiler semptomları daha da şiddetlendirir. Hastalarda gelişen apati ile birlikte hafıza zayıflığı, motor mental aktivitede yavaşlama ve kilo alımı görülebilir. Cilt ve saçlarda kuruluk, saçlarda incelme ve dökülme ortaya çıkabilir. İşitme ve vokal kordlarda ödem nedeniyle ses değişikliği, boğuk ses gelişebilir. Somnolans sık görülür, dilde büyümeye bağlı olarak obstruktif uyku apnesine eğilim artmıştır. Tiroidde fonksiyonel olarak çok az rezerv kaldığında hipotiroidizm miksödem adı verilen klinik tabloya gider. Bu dönemde hasta solgun görünümlü, deprese ve hipokinetik, kalın ses tonu, büyümüş dil ile mimiksiz bir yüz ifadesine sahiptir. Ciltleri dokununca soğuk, kuru, pul pul ve kalınlaşmış haldedir ve yüzde daha çok periorbital olarak farkedilen ödem izlenebilir. Vücudun çeşitli kompartmanlarında sıvı birikimine bağlı olarak plevral, perikardiyal

ödem ile karında asit ortaya çıkabilir (8). Nöromusküler sistemde de önemli bazı bulgular gelişebilir. Hipotiroizme bağlı artralji, myopati, tuzak nöropati (en sık karpal tünel sendromu), hashimoto ensefalopatisi ve ataksi, hiporefleksi ve reflekslerin gevşemelerinde gecikme bunlardan bazılarıdır (1).

Kronik otoimmün tiroiditte az da olsa oftalmopati ortaya çıkabilir. Ancak yukarda bahsedilen lokalize miksödem (periorbital) kronik otoimmün tiroiditli hastalarda son derece nadirdir (1). İngiltere Whickham'da subklinik hipotiroidizmi ve yüksek serum anti-TPO konsantrasyonu olan kadınlar arasında yapılan bir çalışmada aşikar hipotiroidi gelişme sıklığı yılda %5 olarak saptanmıştır. Guatröz tiroiditi olan adölesanların %25'inde 20 yıllık periyotta spontan rezolüsyon gözlenirken, %33'ünde de aynı sürede hipotiroidi ortaya çıkmıştır. Postpartum tiroidit geçiren kadınların da %25'inde 4 yıllık takip sonucunda otoimmün hipotiroidizm geliştiği gözlenmiştir (40).

1.8. Kronik otoimmün tiroiditte tanı ve laboratuvar bulguları

En önemli tanısal test olan serum TSH düzeyinin ölçümü ile primer tiroid hastalığı olup olmadığını ayırt edilebilmektedir. Primer hipotiroidizmde serum TSH düzeyi yükselir, serum total ve serbest T4 (tiroksin) düzeyi düşer. Serum T3 düzeyi çoğu hipotiroid hastada normal değer aralığında kalabileceği için ölçümü her zaman anlam ifade etmez (8). Anti-TPO (antimikrozomal) ve anti-tiroglobulin antikorlarına bakıldığında anti-TPO antikorunun etkilenen bireylerin %95'inde, anti-tiroglobulin antikorunun ise daha az; %60 oranında bulunduğu saptanmıştır. Anti-TPO'nun immunoassay yöntemi ile ölçümü tiroid otoantikorlarının ölçümünde en sensitif olan yöntemdir ve serumdaki artmış olan TSH düzeyi ile anti-tiroglobulin düzeyine göre daha kuvvetle ilişkilidir. Whickham çalışmasında 20 yıllık takip sonuçlarına göre tiroid otoantikorları olan kadınların (populasyonun %11'i) aşikar hipotiroidi geliştirme ihtimalinin olmayanlara göre 8 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Hem tiroid otoantikoru olup, hem de TSH yüksekliği saptananlarda ise risk 38 kat fazla saptanmıştır (40).

Hashimoto tiroiditinde, radyoaktif iyot uptake'i normal veya artmış olabilir, aşikar hipotiroidi geliştiğinde sıklıkla azalmıştır. Artmış olabilmesinin sebebi, erken dönemde tiroid hormon sentezinin azalıp, tiroksin seviyesinin düşmesi ile birlikte serum TSH düzeyinin artması ve buna bağlı olarak yüksek TSH'ın radyoaktif iyot uptake'ni daha da artırmasıdır. Ayrıca uptake'i gerçekleştiren sodyum-iyot taşıyıcısının hastalığın geç dönemlerine kadar etkilenmemesi de bunu açıklamaktadır (8).

Tiroid dışı diğer laboratuvar testleri de hipotiroidi açısından uyarıcı olabilir. Serum trigliserid ve total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein düzeyi, serum karoten, kreatin fosfokinaz (CPK), aspartat transaminaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi artmış bulunabilir.

Zeminde yer alan demir eksikliğine bağlı anemi veya %10 hastada beraberinde görülebilen pernisiyöz anemiye rastlanabilir. EKG’de bradikardi, düşük amplitüdlü QRS kompleksi ve ters ya da düzleşmiş konfigürasyonda T dalgası değişiklikleri (bu durumda perikardiyal effüzyon akla gelmelidir.) bulunabilir (8).

1.9.Kronik otoimmün tiroiditte tedavi

Hipotiroidizmde tedavi seçeneği, uygun dozda etkin tedavi sağlayan ve yan etki riski çok az olan levotiroksin sodyum (tiroksin) ‘dur. Ancak tiroid hormonu tedavisinin toksik-terapötik etki aralığı dar olduğu için, serum TSH düzeyi belli aralıklarla takip edilerek doz ayarlanmalıdır (7,8). Tedavi terapötik dozun altında kaldığında subklinik hipotiroidizm, üstünde ise subklinik hipertiroidizm gibi istenmeyen yan etkiler ve patofizyolojik değişiklikler gelişebilmektedir. “American Thyroid Association”, “American Association of Clinical Endocrinologists”, ve “The Endocrin Society” gibi kuruluşların önerilerine göre TSH düzeyi 6 haftalık aralıklarla ölçülüp takip edilmeli ve hastaların değerleri tanımlanmış belli düzeylerde bulunmalı, eğer bu düzey dışında bir sonuç elde edilirse doz yeniden ayarlanmalıdır. İlacın yarılanma ömrü 6-7 gün gibi uzun olduğu için hastalar günde tek doz sentetik levotiroksin alırlar. T3 hormonun alımı, çok çabuk emilimi nedeniyle kandaki yüksek dozunun özellikle yaşlı hastalarda ve zeminde kardiyak hastalığı olanlarda taşikardi ve aritmiyi tetikleyeceği için tercih edilmemektedir. Bu açıdan levotiroksin daha stabildir ve zaten fizyolojik olarak alımından sonra dokularda T3’e dönüşmektedir (8).

Tedaviye agresif başlayıp var olan hormon eksikliğinin bir an önce düzeltmek uygun değildir. Genç bayanlarda 75 ile 88 µg/gün dozunda başlanabilir, yaşlı popülasyonda özellikle altta yatan kalp hastalığı varlığında başlangıç dozu 25 ile 50 µg/gün olup 4 ile 6 haftada bir metabolik olarak normal düzeye gelene kadar 25 µg kadar tiroksin dozu artırılabilir. Metabolik olarak en uygun düzeyin serum TSH seviyesinin 0.5 ile 1.5 mU/L arasında olmasıdır. Bazı özel durumlarda (örn: gebelik v.b.) hastanın almakta olduğu stabil dozun artırılması veya azaltılması gerekebilir (8).

Tiroksinin gastrointestinal absorpsiyonu, yemeklerle ve bazı farmakolojik ajanlarla azalabilmektedir (7,8). Örneğin kolestiramin, kolestipol, ferroz sulfat veya kalsiyum karbonatın T4 ile birlikte alımı emilimini azaltır. Fenitoin veya karbamazapin ile eş zamanlı tedavide T4’ün metabolizması arttığı için, dozu artırmak gerekebilir (8).

Subklinik hipotiroidizmde hastaların tedavi edilip edilmeyeceği halen tartışılmaktadır (7,8). Normalden hafifçe yükselmiş TSH düzeyi varlığında tiroksin ile tedaviye hemen başlanmaması, TSH düzeyinin bir veya iki aylık aralıklarla tekrar ölçülmesi ve yüksekliğin teyit edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Özellikle hospitalize hastalarda subklinik hipotiroidizm tanısı

konulmamalı, hasta taburcu olduktan sonra tekrar değerlendirilmeli ve kesin tanı o zamana bırakılmalıdır. “American Thyroid Association”, “American Association of Clinical Endocrinologists”, ve “The Endocrin Society” konsensus önerilerine göre, TSH düzeyi > 4.5 gibi hafif düzeyde yüksekliği olan hastaların aşık hipotiroidiye ilerleyebilecekleri için, levotiroksin tedavisinin semptomları önleyebileceğine karar verilmiş olsa da erken tedavinin faydası konusunda pek az kanıt bulunmaktadır. Bunun için daha ayrıntılı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir. National Health and Nutrition Examination Survey’in 1988 ile 1994 yılları arasında değerlendirdiği, Amerika Birleşik Devletleri popülasyonunda serum TSH düzeylerinin, siyah ırkda ortalama 1.18 mU/L, beyaz ırkda ise 1.40 mU/L, normal popülasyonun da %95’den fazlasında 2.5 mU/L’den büyük olduğunu belirtmişlerdir (41,42). Sonuçta özellikle 5 ile 10 mU/L gibi yüksek saptanan TSH düzeyinin mutlaka tekrarlanması, yükseklik devam etmekte ise de tedaviye başlanması önerilmelidir (8).

Yapılan bir çalışmada guatröz tiroiditi olan hastalarda, iki yıl boyunca T4 tedavisi almalarını takiben tiroid bezi boyutlarında %32 oranında ultrason ile ispatlanan küçülme gözlenmiştir (1).

1.10. Hipotiroidide nöromusküler sistem ve beyin tutulumu

Hipotiroidizm, erişkinlerde nöromusküler fonksiyonlarda reversible anormalliklere neden olabilmektedir. İnfanlar ve küçük çocuklarda ise bu değişiklikler gelişmekte olan sinir sistemine kalıcı nitelikte zararlar verebilmektedir. Hipotiroidizmde kaslar ile ilişkili semptomlar arasında özellikle proksimal kaslarda güçsüzlük, kas yorgunluğu, miyalji, ve kramplar sayılabilir (1,11). Özellikle nöromusküler semptom ve bulguların derecesi hormon yetmezliğinin süresi ve ciddiyeti ile korelidir (9). Ancak tam tersi sonuçların elde edildiği çalışmalar da mevcuttur (12). Polinöropati sıklığı literatürde %20-70 arasında belirtilirken, miyopati sıklığının %35-88 arasında olduğu bildirilmiştir. Ciddi hipotiroidili bir hastada serum kreatin kinaz yüksekliği ile birlikte iğne EMG’de yaygın, ancak proksimal kaslarda daha fazla olmak üzere miyopatik tutulum paterni ve daha çok aksonal tutulumun hakim olduğu sensöriyel polinöropati saptanmıştır. Tedavi ile birlikte 6 yıllık takip sonucunda hasta ötiroid dönemde olsa bile nöromusküler bulgularda iyileşmenin inkomplet olabileceği vurgulanmıştır (9).

Parestezi ve ağrılı disestezi gibi semptomlar hipotiroid hastalarda bildirilmiştir(1,10). Hastalarda mononöropati, polinöropati veya kranial sinir nöropatisi semptomları bulunabilmektedir (1). Elektrofizyolojik olarak en sık saptanan mononöropati median sinirin el bilek seviyesinde tuzaklandığı karpal tünel sendromudur (1,10,11,13). Bir çalışmada bu tuzaklanma, periferik sinirlerde bulunan müsinöz infiltratların nöron için gerekli olan metabolitlerin değişimini ve yıkım ürünlerinin alandan uzaklaştırılmasını engellemelerine

bağlanmıştır. Primer aksonal dejenerasyonu destekleyen kanıtlar bulan bazı araştırmacılar da mevcuttur. Yeni tanı alan 23 hipotiroid hastadan, iki tanesinde primer aksonal dejenerasyon ile uyumlu distal aksonal nöropati bulunmuştur. Bu sonucu, hipotiroidizmde gelişen enerji eksikliğinin neden olduğu, azalmış oksidasyon ve azalmış degradasyona bağlı olarak, glikojen depositlerinde azalma ile açıklamışlardır. Ayrıca hipotiroidizmde ATP ve ATP enzim aktivitesinin azalmasına bağlı olarak Na-K pompa aktivitesinde de azalma ve bununla birlikte pompaya bağlı aksonal transportta değişiklik, aksonal dejenerasyona öncülük etmektedir. Sidenius ve arkadaşları tarafından hipotiroid farelerin siyatik sinirlerinde aksonal iletim hızında yavaşlama gösterilmiştir (11). Beghi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ve yapılan diğer çalışmaların da desteklediği bulgulardan biri hipotiroidiye bağlı nöropati daha sık olarak sensöriyel karakterde olmaya eğilimlidir (12).

Santral sinir sisteminde hipotiroidiye bağlı olarak somnolans, letharji, mental retardasyon, hafıza değişiklikleri, depresyon ve nadiren de serebral ataksi, konvülsyon ile koma görülebilir(14,15). Hipotiroid hastalarda yapılan çalışmalarda tedavi ile nispeten düzelen, bozulmuş latans ve amplitüd kayıtları elde edilmiştir. Kognitif fonksiyonları hipotiroidlerde etkileyen mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Osterweil ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hipotiroid hastaların Mini Mental Test değerlendirilmesinde ve 14 nöropsikolojik testin 5'inde skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (11). Subklinik hipotiroidide de aşık hipotiroidide görülebilen kognitif düzey değişiklikleri bildirilmiştir. Ortalama serum TSH düzeyi 12.0 mU/L olan subklinik hipotiroid 19 kadın hastada tiroid hormon tedavisi ile anlamlı düzeyde iyileşme gösteren hafıza değişiklikleri saptanmıştır (1). Ancak Tütüncü ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada aşık hipotiroidisi olan hastalar ile subklinik hipotiroidisi olan her iki grupta da uzamış P300 latansında tedavi ile düzelme gözlenirken, subklinik hipotiroidili hastalarda bu düzelmenin daha geç ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (16).

Herhangi başka bir nörolojik bozuklukla ilişkili olmadan, serumda yüksek antitiroid antikorları saptanıp, glukokortikoid tedavisine yanıt vermeyen ensefalopati klinik tablosu ilk olarak 1966'da tanımlanmıştır. Benzer durumda olan yaklaşık 100'den fazla hasta günümüzde Hashimoto ensefalopatisi olarak adlandırılmaktadır. Klinikte karşımıza stroke benzeri semptomlar, psikoz, nöbetler, serebrospinal sıvıda yüksek protein konsantrasyonu ve anormal elektroensefalografik (EEG) bulgularla çıkabilir. Tanıda, yüksek antitiroid antikorları ile birlikte karakteristik klinik bulgular ve ensefalopati yapan diğer nedenlerin dışlanması gereklidir. Nörolojik tablo hastanın tiroid fonksiyon testleri ile korele değildir. Nöroradyolojik bulgular nonspesifiktir. Çoğu hastanın steroid tedavisine yanıt vermesi bazı araştırmacıları altta yatabilen

vaskülide yönlendirmektedir. Yüksek serum antitiroid antikorlarının indüklediği santral sinir sistemini immün kaynaklı patolojisi hipotezi ise kanıtlanamamıştır (1).

1.11. Hipotiroidide otonom sinir sistemi ve sempatik seri yanıtları

Otonom sinir sistemi internal fizyolojik homeostazisi sağlayan nöronal bağlantılar ağıdır. Özellikle kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, termoregülatuar, pupiller ve ekzokrin fonksiyonların düzenlenmesinden sorumludur. Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik, salınan kimyasal aracıya dayanarak, kolinerjik ve noradrenerjik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır ve bozukluğunda ortostatik hipotansiyon, sıcak intoleransı, anormal terleme, konstipasyon, diare, inkontinans, seksüel disfonksiyon, ağız ve göz kuruluğu, gözde akomodasyon kaybı ve pupiller düzensizlik gibi problemler görülebilir (5,17,18). Tiroid hormonlarının özellikle kardiyovasküler sistem üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Örneğin klinik semptomlar ve fizik bulgular hipertiroidizmde aşırı sempatoadrenal stimülasyonun serum tiroid hormonu düzeylerinin artmasına katkıda bulunduğunu desteklemektedir. Bundan yola çıkılarak, hipotiroidizmde adrenerjik stimülasyonda eksiklik olması beklenmektedir. Ancak katekolaminler ve onların metabolitlerinin ölçüldüğü bir çalışmada, hipertiroid hastalarda normale yakın değerler bulunurken, hipotiroid hastalarda katekolaminler ve onların üriner metabolitlerinin artmış olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bu paradoksu aydınlatmaya çalışmışlardır. Hipertiroid hastalarda azalmış vagal aktivite, vagal inhibisyonun, ve artmış sempatik cevabın nedeninin, santral sinir sisteminde otonomik cevapları regüle eden alanlara tiroid hormonunun etkisi sonucunda, pek çok hücrede beta adrenerjik reseptör sayısında artış ile birlikte, alfa adrenerjik reseptör sayısında azalma neticesinde, katekolaminlere karşı cevap artmıştır. Hipotiroidizmde ise periferel düzeyde pek çok dokuda adrenerjik cevapta azalmanın, beta adrenerjik reseptörde azalmaya karşın, alfa adrenerjik reseptörde artma ve tüm dokularda gözlenen efferent sempatik aktivitede artma ile ilişkilendirilmiştir. Öte yandan bu artış daha çok kompensatuar nitelikte gibi görünmekte ve katekolaminlere karşı azalmış periferel cevabı karşılamaya çalışmaktadır (18). Farklı bir sonuç, subklinik hipotiroid hasta grubunda kardiyak otonomik aktivitenin incelendiği bir çalışmada elde edilmiştir. Serum TSH düzeyi ile korele olarak subklinik hipotiroidinin kardiyak otonomik aktiviteyi etkilediği sonucuna varılmıştır. Burada serum TSH düzeyi 10mU/l olan hastalarda artmış parasempatik aktivite ve artmış kardiyovasküler mortalite riski bulunmuştur (29).

Termoregülasyon daha çok sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Parasempatik sinir sistemi minör rol oynamaktadır. Sempatik sudomotor lifler kolinerjik yapıda (nörotransmitter:Ach) olan tek sempatik postganglionik liflerdir. Ter bezlerini innerve ederek buharlaşarak oluşan ısı kaybını regüle ederler. Sempatik vasomotor lifler ise dermisteki arteriyovenöz anastomozların vazokonstriksiyonunu sağlayarak yüzeyden konvektif ısı kaybını

engellemektedir (17). Öte yandan tiroid hormonlarının bazal termogenezis ve vücut ısısının kontrolünde de etkileri bulunmaktadır. Tiroid hormonu ATP döngüsünü artırarak veya ATP sentez etkinliğini azaltarak gerekli termogenezisi sağlayabilmektedir. Hipotiroidizmde vücudun kahverengi yağ dokusunda artış olmasına rağmen, adrenerjik stimulasyona duyarlı olan bu doku, T3 hormonu eksikliğinde sempatik stimulasyona yeteri kadar termojenik cevap verememektedir (19).

Otonom sinir sisteminde termoregülatuar fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerden biri olan sempatik deri yanıtları (periferik otonomik yüzey potansiyeli) spinal, bulbar ve supra bulbar komponentleri olan somato-sempatik bir reflekstir(20). Sempatik deri yanıtı (SDY) sempatik sinir sisteminin post ganglionik miyelinsiz lifleri tarafından uyarılan dış-ekrin ter bezleri ve bitişindeki epidermal dokunun refleks aktivitesini yansıtmaktadır (21). İnternal veya eksternal stimuluslar aracılığıyla (öksürük, derin inspirasyon, ağırlı uyaran veya periferik sinirlere eksternal uyarılar gibi) oluşan refleks elektriksel aktivitenin avuç içi veya ayak tabanından kayıt edilmesi ile elde edilmektedir. Diğer bir deyişle SDY'nın sempatik sinir sistemi kontrolü altında olan palmar veya plantar ekrin ter bezlerinin senkronize aktivasyonundaki voltaj değişikliklerini yansıttığı belirtilmektedir. İlk olarak 19. yüzyıl sonlarında tanımlanan bu teknik (Tarchanoff 1890) pek çok fizyolojik ve klinik nörolojik bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (22). SDY hem santral hem de periferik sinir sistemi hastalıklarında konvansiyonel yüzey elektrodu yöntemiyle değerlendirilemeyen miyelinsiz liflerin ve yavaş ileten aksonların değerlendirilmesinde kullanılan non invaziv bir methoddur (21). SDY standart EMG cihazı ile kolaylıkla elde edilebilmektedir.

Potansiyellerin morfolojileri mono, bi veya trifazik olabilmekle birlikte uyarıdan uyarıya değişkenlik gösterebilmektedir. Ellerde elde edilen potansiyellerin ayaklara göre latansları daha kısa ve amplitüdları daha büyüktür. Ortalama latans değerleri eller için 1.5 msn iken ayaklarda 2 msn civarındadır. Latansı etkileyen ana etken efferent somotor yolaktaki küçük miyelinsiz C lifleridir. Amplitüdlar ise potansiyelin morfolojisine göre değişkenlik gösterdiği için değerlendirilmesi zordur. Ancak yapılan çalışmalarda kullanılabilirliğini destekleyen bulgular elde edilmiştir (17). Yapılan bir çalışmada, uyarı şiddetinin değişken olmasının elde edilen yanıtın şekli ile ilişkili olmadığı, şeklin daha çok habituasyondan etkilendiği, ancak uyarı şiddetinin amplitüdün büyüklüğü ile doğru orantılı olduğunu belirtmiştir (32). Potansiyel düşük frekanslı olduğu için cihazın amplifikatörünün de olabildiğince düşük frekans filtresine ayarlanması gereklidir. Frekans artırılırsa potansiyel küçülmektedir. Tepeden-tepeye amplitüdü 500 mikrovolt ile 3 milivolt arasında bulunan potansiyelleri ve uyarıdan sonraki 5 snlik sürede oluşabilen yanıtı kayıt edecek şekilde ayarlanmalıdır. Aktif elektrodlar el ve ayakların avuç içi veya ayak tabanlarına referanslar

ise dorsuma veya tam tersi şekilde yerleştirilerek kayıt alınabilir. Pek çok uyarı çeşidi olmasına karşın en sık periferik sinir daha çok da median sinir kontrlateral taraftan uyarılmaktadır (17,20).

Potansiyellerin yanlılıkla oluşmadığı iki durum söz konusudur: **Yetersiz stimülasyon ve habitüasyon**. Her iki durum da uyarının irregüler ve sık olmadan verilmesiyle düzelebilmektedir. Uyarı, hastayı hafif rahatsız edebilen düzeyde ancak tolere edilebilecek şiddette olmalıdır. Habitüasyon, uyaran şiddeti aynı olmasına karşın elde edilen yanıtın amplitüdünde progresif azalma olarak tanımlanabilir. Tam olarak oluşma mekanizması bilinmemekle birlikte bu durumun uyarıya karşı gelişen bir çeşit kognitif adaptasyon olduğu düşünülmektedir (17, 24). Yanıt yok diyebilmek için birkaç defa deneme kaydı alınmalıdır. Kayıtlardan en iyi potansiyel seçilerek sudomotor cevap olarak kabul edilir. Averajlama, kayıtlar arasında morfoloji ve latans bakımından farklılıklar olduğu için yapılmamaktadır (17).

SDY yaşa bağımlı olarak değişkenlik gösterir. 60 yaş altındaki bireylerin el ve ayaklarında elde edilebilirken, 60 yaş üstü bireylerin ayaklarında %50 ve ellerinde %73 oranında elde edilebilmiştir (17,23). Öte yandan cilt ısısı azaldıkça latansta uzama ve amplitüdde küçülme gözlenmiştir (25). Test öncesinde antidepresan veya antikolinerjik medikasyon, kahve ve sigara tüketiminin olmaması tercih edilir. Testin temel avantajları sensitif, tekrarlanabilir olması, semi kantitatif, basit ve kolay uygulanabilir olmasıdır. Öte yandan semikantitatif olması dezavantaj da sayılabilir, çünkü bazen zor elde edilebilmekte veya habitüasyonu nedeniyle yanlılıkla anormal kabul edilebilmektedir (17).

Literatürde immunolojik bozukluklar olduğu düşünülen multiple skleroz ve diabetin her ikisinde de sempatik deri yanıtlarının azaldığından yola çıkılarak otoimmun tiroiditte ve otoimmun vitiligoda sempatik deri yanıtları incelendiğinde özellikle her iki bozukluğun birlikte olduğu hasta grubunda yanıtların değiştiği gözlenmiştir (26).

1.12.Reaksiyon zamanı

Reaksiyon zamanı 19. yüzyıl ortalarından beri deneysel psikologların favori konularından biridir (27). 1865’de, Hollandalı fizyolog olan Donders elektrik şoku kullanarak reaksiyon zamanını ölçen ilk kişidir. Reaksiyon zamanı basitçe uyarının verilmesi ile uyarıya yanıt veya refleks yanıt arasındaki süre olarak tanımlanabilir (5,28). Reaksiyon zamanı deney çeşitleri üç temel grupta toplanabilir. 1)Basit reaksiyon zamanı deneyleri: sadece bir uyaran ve bir cevap vardır. Örn: bilinen bir lokalizasyona x koyma, görünen bir noktayı belirleme veya sese reaksiyon. 2)Hatırlama reaksiyonu deneyleri: burada tepki gösterilmesi gereken ve tepki verilmemesi gereken bazı uyaranlar vardır. Örn: sembol hatırlama veya ses tonu hatırlama 3)Seçenek reaksiyon zamanı deneyleri: denek uyarana karşılık gelen tepkiyi vermelidir. Örn: ekranda görünen harfe denk gelen tuşa basma gibi. Donders basit reaksiyon zamanının, hatırlama reaksiyon zamanından daha kısa

olduğunu, seçim reaksiyon zamanının ise hepsinden uzun olduğunu göstermiştir. Laming'e (1968) göre ortalama basit reaksiyon zamanları 220msn, ortalama hatırlama reaksiyon zamanları ise 384 msn'dir. Bu sonuç kompleks bir uyarının (örn: sembol hatırlamada bir çok harfe kıyasla, tek harf) daha yavaş reaksiyon zamanı yarattığını savunan çalışmalara paraleldir (27).

Reaksiyon zamanı, premotor ve motor zaman olarak iki kısma ayrılmaktadır. Premotor zaman uyarının başlaması ile kası temsil eden elektromiyografik(EMG) aktivitenin ortaya çıkması arasındaki zaman intervalini temsil eder. Motor zaman ise EMG aktivitesinin başlangıcı ile hareketin ortaya çıkması arasındaki zaman intervalidir. Elektromyografik reaksiyon zamanı, premotor zamandır ve santral düzeyde farkındalık ile kognitif durumu değerlendiren zamanı temsil etmektedir. Bu süre uyarıyı fark etme, seçme ve uygun cevabı programlamak için gerekli olan süreye tekabül eder. Öte yandan motor zaman, daha çok istemli cevabın ortaya çıkarılması için gerekli olan periferik mekanizmalarla ilişkilidir. Reaksiyon zamanının hangi komponentinde gecikme olduğunun saptanması, patolojinin lokalizasyonunun santral mi yoksa periferik mi olduğunu anlamamıza yardımcı olabilir (28).

Reaksiyon zamanını pek çok faktör etkileyebilir. Uyarı tipi, uyarı şiddeti, uyarıların düzeni, sırası, uyanıklık, yaş, cinsiyet, egzersiz, yorgunluk, gelecek uyarıdan önceden haberdar edilme, alkol kullanımı, kişilik tipi ve stres bunlardan bazılarıdır (27).

Reaksiyon zamanını etkileyen tanımlanmış diğer bir faktör uyarıların düzeni, sırasıdır. Buna göre aynı uyarının belli bir sırayla verildiği durumlarda, farklı şiddette uyarının düzensiz aralıklarla verildiği durumlara göre elde edilen reaksiyon zamanının daha uzun olduğu gözlemlenmiştir (27,34).

Elektromyografik reaksiyon zamanı çalışmalarında, optimal tekrar sayısının incelendiği bir çalışmada, ilk beş kayıta elde edilen değerlerin, sonraki 2., 3. ve 4. beş defalık kayıta elde edilen sonuçlara göre anlamlı olarak daha uzun bulunduğu belirtilmiştir (28).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Klinik ve demografik özellikler:

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvurup kronik otoimmün tiroidit (hashimoto tiroiditi) tanısı almış ve takip edilmekte olan 54 hasta ve 35 sağlıklı gönüllü kontrol katıldı. Periferik nöropati tanısı olan ya da periferik nöropatiye yol açabilecek başka bir hastalık öyküsü bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olguların demografik özellikleri, hastalık süresi, eşlik eden diğer hastalık varlığı, nöromusküler şikayeti olup olmadığı, fizik muayene sonuçları, tiroid replasman tedavisi alıp almadığı ve hasta grubunun çalışma öncesinde değerlendirilen en son serum TSH ve T4 düzeyleri, özellikle yeni tanı alanların serum antitiroid antikor düzeyleri kaydedildi.

Araştırma kapsamında çalışmaya katılan 54 hastanın, 35'i ötiroid (3 erkek, 32 kadın), 19'u subklinik hipotiroid (2 erkek, 17 kadın) grupta yer aldı. Ötiroid hasta grubu, subklinik hipotiroid hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 3.1.1'de gösterilmiştir. Hasta grubunu oluşturan bireylerden, ötiroid olanların yaşları 24 ile 60 arasında (ort $45,2 \pm 10,2$), subklinik hipotiroidisi olanların yaşları 22 ile 60 arasında (ort $43,15 \pm 12,6$), kontrol grubunun ise yaşları 22 ile 60 arasında (ort $39,08 \pm 9,3$) (5 erkek, 30 kadın) değişmekteydi. Ötiroid hasta grubunun ortalama boyu $1,64 \pm 0,07$ m, ortalama vücut ağırlığı $70,97 \pm 10,96$ kg, subklinik hipotiroid grubunun ortalama boyu $1,61 \pm 0,05$ m, ortalama vücut ağırlığı $64,42 \pm 11,0$ kg, kontrol grubunun ise ortalama boyu $1,65 \pm 0,09$ m, ortalama vücut ağırlığı $72,74 \pm 14,6$ kg olarak saptandı.

Tüm hastaların işlem öncesinde serum TSH düzeyleri, varsa serum sT4 ve sT3 ile anti-TPO, anti-tiroglobulin düzeyleri ve tiroid hormonu replasman tedavisi alıp almadığı kaydedildi.

2.2. Elektrofizyolojik inceleme

Hem hasta grubunda, hem de kontrol grubunda elektronöromiyografik çalışmalar yapıldı.. Laboratuvarımızın polinöropati protokolü dahilinde konvansiyonel yöntemlerle bilateral tibial ve peroneal sinir motor, peroneal superfisyal ve sural duyu, sağ median ve ulnar sinir motor ve sağ median ve radial sinir duyu iletim çalışmaları gerçekleştirildi. Median ve ulnar antidromik duyu sinir iletim çalışmalarında yüzük elektrodlar kullanılırken, diğer tüm iletim çalışmalarında kayıt için yüzeyel cup elektrodlar kullanıldı. Sağ üst ekstremitede karpal tünel sendromu saptanırsa (sol üst ekstremitede de çalışmaya dahil edildi. Takiben sol üst ve alt ekstremiteden sempatik deri yanıtları kaydı ve sağ üst ekstremitede, ekstansör indicis proprius kasından basit reaksiyon zamanı ölçümü yapıldı. Laboratuvarımıza ait elektrofizyolojik normal değerler ve Periferik sinirlerin F-Latansı değerleri tablo 2.2.1'de ve tablo 2.2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2.1. Laboratuvarımıza ait elektrofizyolojik normal değerler

Periferik Sinir Segmenti	Distal latans (msn) ort $\pm$ SS	Distal amp (mV/ μ V) ort $\pm$ SS	İletim Hızı (m/sn) ort $\pm$ SS
Median motor (APB)	3,36 $\pm$ 0,32 (ÜS: 4,00)	9,02 $\pm$ 3,08 (AS: 4,25)	56,96 $\pm$ 3,3 (AS: 50,3)
Median antidromik duyu (III.Parmak)	2,89 $\pm$ 0,26 (ÜS: 3,41)	171 $\pm$ 39,86 (AS: 10)	58,62 $\pm$ 3,91 (AS: 50,6)
Median mikst duyu (Avuç içi-bilek)		77,03 $\pm$ 29,92 (AS: 32,4)	44,15 $\pm$ 4,11 (AS: 35,9)
Ulnar Motor (ADM)	2,87 $\pm$ 0,29 (ÜS: 3,45)	9,6 $\pm$ 2,75 (AS: 4,32)	62,56 $\pm$ 4,46 (AS: 53,6)
Ulnar antidromik duyu (V. Parmak)	2,93 $\pm$ 0,24 (ÜS: 3,41)	53,35 $\pm$ 33,37 (AS: 11)	63,42 $\pm$ 4,6 (AS: 54,2)
Radial duyu		30,7 $\pm$ 11,65 (AS: 10,9)	50,0 $\pm$ 4,53 (AS: 40,94)
Peroneal motor (ayak bileği-fibula başı) (EDB)	4,27 $\pm$ 0,46 (ÜS:5,23)	6,75 $\pm$ 2,33 (AS:2,16)	50,61 $\pm$ 3,74 (AS:43,13)
Tibial motor (ayak bileği- popliteal fossa)(AH)	4,15 $\pm$ 0,54 (ÜS:5,23)	13,92 $\pm$ 3,65 (AS:5,56)	50,22 $\pm$ 4,27 (AS:41,68)
Sural duyu		23,35 $\pm$ 10,98 (AS:9,86)	41 $\pm$ 3,46 (AS:34,08)
Peroneal superfisyal duyu		14,1 $\pm$ 8,2 (AS:4)	51,3 $\pm$ 5,4 (AS:35)

Tablo 2.2.2 Periferik sinirlerin minimum F-Latansı değerleri

	Latans ort $\pm$ SS	Üst sınır (msn)
Median sinir (APB)	24,69 $\pm$ 1,59	27,87
Ulnar sinir (ADM)	24,99 $\pm$ 1,71	28,41
Peroneal sinir (EDB)	45,18 $\pm$ 3,94	53,06
Tibial sinir (AH)	46,11 $\pm$ 3,7	53,51

2.2.1.Common peroneal sinir motor iletim alışması: Aktif yüzeyel disk elektrod ekstansör digitorum brevis kasının göbeğine, referans elektrod ise kasın tendonu üzerine gelecek şekilde yerleştirildi. Distal stimülasyon ayak bileğinde intermalleolar bölgeden aktif kayıt elektroduna 8 cm mesafeden, proksimal stimülasyon ise fibula başının hemen arkasından uygulandı. Distal motor latansı, motor iletim hızı ve bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdüleri ve F yanıtı latansları kaydedildi.

2.2.2.Tibial sinir motor iletim alışması: Aktif yüzeyel disk elektrod abduktör hallucis kasının göbeğine, referans elektrod ise kasın tendonu üzerine gelecek şekilde yerleştirildi. Distal stimülasyon ayak bileği medial malleolun arkasından, aktif kayıt elektroduna 8 cm mesafeden proksimal stimülasyon ise popliteal fossadan uygulandı. Distal motor latansı, motor iletim hızı, ve bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdüleri ve F yanıtı latansları kaydedildi.

2.2.3.Sural sinir duyu iletim alışması: Aktif kayıt elektrodu lateral malleolun arkasında,malleol-aşıl tendonu orta noktasında referans kayıt elektrodu ise aktif elektrodun 2-4 cm distalinde olacak şekilde yerleştirildi. Stimülasyon kruris posterolateralinden en az 13 cm'lik mesafeden gerçekleştirildi. Duyu sinir aksiyon potansiyeli amplitüdü ve iletim hızı kaydedildi.

2.2.4.Süperfisyal peroneal sinir duyu iletim alışması: Aktif kayıt elektrodu ayak bileğinde intermalleolar orta noktada medial kutanöz dalının üzerine gelecek şekilde, referans kayıt elektrodu ise aktif elektrodun 2-4 cm distaline yerleştirildi. Stimülasyon aktif kayıt elektrodundan yaklaşık 12-14 cm proksimalden, kruris anterolateralinden verildi. Duyu sinir aksiyon potansiyeli amplitüdü ve iletim hızı kaydedildi.

2.2.5.Median sinir motor iletim çalışması: Aktif kayıt elektrodu abduktör pollicis brevis kasının göbeğine, referans elektrod ise metakarpofalangeal eklem hemen distaline yerleştirildi. Distal stimülasyon aktif elektrodun 8 cm proksimalinden; proksimal stimülasyon ise antekübital bölgenin medialinden uygulandı. Distal motor latansı, motor iletim hızı, bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdları ve F yanıtı latansları kaydedildi.

2.2.6.Ulnar sinir motor iletim çalışması: Aktif kayıt elektrodu abduktör digiti minimi kasının göbeğine, referans elektrod ise metakarpofalangeal eklem hemen distaline yerleştirildi. Distal uyarı aktif elektrodun 8 cm proksimalinden; proksimal stimülasyon ise ulnar oluktan verildi. Ulnar sinir distal motor latansı, motor iletim hızı, bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdları ve F yanıtı latansları kaydedildi.

2.2.7.Median sinir ortodromik mikst sinir iletim çalışması: Aktif yüzeyel kayıt elektrodu antekübital bölgede median sinir trasesi üzerine, referans elektrod ise aktif elektrodun 2-4 cm proksimaline yerleştirildi. Stimülasyon el bileği median tarafından verildi. Median sinir ortodromik iletim hızı ve bileşik sinir aksiyon potansiyel amplitüdü kaydedildi.

2.2.8.Median sinir avuç içi-bilek segmenti mikst sinir iletim çalışması: Hasta ve kontrol grubunda karpal tünel sendromu şüphesi varlığında uygulandı. Aktif yüzeyel kayıt elektrodu el bileği orta kesimine proksimal el bilek çizgisinin proksimaline, referans kayıt elektrod ise aktif elektrodun 3-4 cm proksimaline yerleştirildi. Stimülatör anod 2. parmağın metakarpofalangeal eklemi üzerinde, katod avuç içinde olacak şekilde yerleştirilerek uyarı verildi. Mikst sinir iletim hızı ve bileşik sinir aksiyon potansiyel amplitüdü kaydedildi.

2.2.9.Median sinir antidromik duyu iletim çalışması: Hasta ve kontrol grubunda karpal tünel sendromu şüphesi varlığında uygulandı. Aktif kayıt elektrod proksimal interfalangeal eklem üzerinde, referans kayıt elektrodu distal interfalangeal eklem üzerinde olacak şekilde 3. parmağa yerleştirildi. Distal uyarım yüzeyel stimülatör katodu aktif elektroddan 12 cm uzakta olacak şekilde; proksimal uyarım ise antekübital bölgenin medialinden gerçekleştirildi. Distal duyu latansı, duyu iletim hızı ve bileşik sinir aksiyon potansiyel amplitüdları kaydedildi.

2.2.10.Radial sinir duyu iletim çalışması: Aktif kayıt elektrodu elin dorsal yüzünde ekstansör pollicis longus tendonunu kesen radial sinir duyu dalı üzerine, referans elektrod ise 2. metakarp başının lateraline yerleştirildi. Stimülasyon aktif elektrodun proksimalinden radiusun lateral kenarından verildi. Duyu aksiyon potansiyeli amplitüdü ve duyu iletim hızı kaydedildi.

2.2.11.Sempatik deri yanıtları: Aktif elektrod sol el avuç içi ve ayak tabanına referans elektrod sol el ve ayak sırtına bağlanacak şekilde kontrlateral sağ median sinirden uyarı verildi (20). Uyarı

şiddeti hastanın hissettiği eşik noktanın biraz üzerinde ve şiddeti değişken olacak şekilde, habituasyonu önlemek amacıyla düzensiz aralıklarla stimülasyon uygulandı. Çift kanallı çalışılarak el ve ayaktan eş zamanlı olarak toplam 5'er kayıt alındı. Potansiyellerin başlangıç latansları ve izoelektrik hat- negatif tepe noktaları arası amplitüdü ölçüldü. Karpal tünel sendromu saptanan hastalarda ise, eş zamanlı olarak her iki ayaktan kayıt alındı.

2.2.12.Reaksiyon zamanı: Aktif elektrod sağ ön kolda ekstensör indicis proprius kasının göbeğine, referans elektrod ise kasın tendonu üzerine yerleştirildi. EMG trasesi 500 msn süpürme hızında ve 200 mikrovolt duyarlılık düzeyine ayarlanarak, sol tibial sinir medial malleolun arkasından uyarımı ile öncelikle hastanın hissettiği eşik düzey belirlendi. Hastadan, uyarıyı hissettiği anda sağ el işaret parmağını kaldırması istendi. Takiben, irregüler aralıklarla olmak üzere toplam 5 uyarı verilerek, elde edilen yanıtların başlangıç latansları basit reaksiyon zamanı olarak kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin hiçbirinde sigara ve alkol kullanımı öyküsü yoktu. İşlemden en az 12 saat öncesinde hasta ve kontrol grubundaki bireyler çay ya da kahve gibi uyaranları almamaları açısından uyarıldı. Tüm elektrofizyolojik incelemeler oda sıcaklığı 25°C üzerinde, hasta sakın, sırt üstü yatar pozisyonda, ekstremitte distal cilt ısı 32°C üzerinde olacak şekilde kontrol edilerek gerçekleştirildi. Motor iletim çalışmalarında, latans ve hız hesaplamalarında başlangıç latansları ve izoelektrik hat-negatif tepe amplitüdü ölçüldü. Tüm duyu ve mikst sinir iletim çalışmalarında supramaksimal uyarı ile elde edilen ardışık 8 potansiyel averajlanarak kayıt yapıldı. Latans ve hız ölçümleri ilk negatif tepe noktasından, amplitüd ölçümleri ise tepeden tepeye olacak şekilde gerçekleştirildi. İncelemeler Medelec® Synergy Multimedia EMG/EP cihazı (Oxford Instruments) kullanılarak gerçekleştirildi.

2.3. İstatistiksel inceleme

Sürekli ölçümlü verilerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ 2 standart.sapma, kategorik değişkenler için % olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında ölçümle elde edilen değişkenler yönünden farkın anlamlılığı bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle bağımsız grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) veya Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Tek Yönlü Varyans Analizi sonucunun anlamlı olması durumunda farka neden olan grubu belirlemek amacıyla post hoc testi olarak Tukey testi kullanıldı. Tekrarlayan reaksiyon zamanları ve sempatik deri yanıtı ölçümlerinin gruplar içinde zamana bağlı olarak anlamlı bir değişim gösterip göstermediği

Friedman testi ile incelendi. Friedman test istatistiği sonucunun anlamlı olması durumunda farka neden olan ölçüm zamanlarını belirlemek amacıyla Friedman çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalar Bonferroni Düzeltmesi yapılarak değeriendirildi. Gruplar içinde reaksiyon zamanları ve sempatik deri yanıtı ölçümleri ile yaş, tsh, anti-tpo ve anti-tg ölçümleri arasında doğrusal ilişkilerin olup olmadığı Pearson korelasyon testiyle araştırıldı. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare testi kullanıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı.

Bu araştırma için Etik Kurul'un onayı alınmıştır. Etik Kurul onay tarihi: 19/01/2007, karar sayısı 2007/AP-40

3. BULGULAR

3.1. Klinik ve demografik sonuçlar

Araştırmaya katılan kronik otoimmün tiroidit tanısı alan, 35 ötiroid, 19 subklinik hipotiroid hasta ve 35 sağlıklı gönüllü kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri tablo 3.1.1.'de gösterilmiştir. Yaş, boy, vücut ağırlığı ortalamaları ve cins dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı.

Tablo 3.1.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Ötiroid Ort±SS	Subklinik hipotiroid Ort±SS	Kontrol Ort±SS	p
Yaş	45,2±10,2	43,15±12,6	39,08±9,3	0,052
Kadın	32	17	30	0,747
Erkek	3	2	5	
Boy	1,64±0,7	1,61±0,56	1,65±0,90	0,180
Kilo	70,97±10,96	64,42±11,0	72,74±14,68	0,067

Hastalık süreleri dağılımına bakıldığında (tablo 3.1.2), ötiroid hasta grubunda 2 kişi (%5,7) yeni tanı almıştı, 7 kişi (%20) bir yıldan daha kısa süre önce tanı almıştı, 16 kişinin (%45,7) 1 ile 5 yıl arasında, 5 kişinin (%14,3) 6 ile 10 yıl arasında ve 5 kişinin de (%14,3) 10 yıldan uzun süre önce tanı aldığı belirlendi. 19 subklinik hipotiroid hastanın 9'u (%47,4) yeni tanı almıştı. Dört hasta (%21,1) bir yıldan kısa süre önce, 5 kişi (%26,3) 1 ile 5 yıl arasında, 1 kişi (% 5,3) tanı süresi 10 yıldan uzun tanı süresine sahipti. Ötiroid hasta grubunun ortalama hastalık süresi 3,11±1,07 yıl, subklinik hipotiroid hasta grubunun ortalama hastalık süresi 1,94±1,12 yıl olarak hesaplandı..

Tablo 3.1.2. Hastalık süreleri dağılımı

	Ötiroid grup	Subklinik hipotiroid grup	Total	p
Yeni tanı	2 (%5,7)	9 (% 47,4)	11 (% 20,4)	p<0,001
< 1 yıl	7 (% 20,0)	4 (% 21,1)	11 (% 20,4)	p=0,927
1-5 yıl	16 (% 45,7)	5 (% 26,3)	21 (% 38,9)	p=0,162
6-10 yıl	5 (% 14,3)	0 (% 0)	5 (% 9,3)	p=0,084
> 10 yıl	5 (% 14,3)	1 (% 5,3)	6 (% 11,1)	p=0,314

Yeni tanı alan hasta oranının subklinik hipotiroid hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlendi. Sonuçta, ötiroid hasta grubundaki bireylerin median hastalık süresinin, subklinik hipotiroid grubuna göre daha uzun olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Hasta grupları arasında el ve ayaklarda pozitif duyu semptomları olup olmamasının sıklığı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.840$).

Ötiroid ve subklinik hipotiroid hasta gruplarının yaklaşık yarısında eşlik eden başka hastalık bulunmazken, yarısında en az bir yandaş hastalığın eşlik ettiği gözlemlendi. Hipertansiyon, hiperlipidemi, osteoporoz, depresyon ve ritm bozukluğu en sık görülen hastalıklar arasındaydı. Ötiroid ve hipotiroid hastalarda, el veya ayaklarda pozitif duyu semptomları, ötiroid grupta 12 hastada (%34,3), subklinik hipotiroid grupta ise 6 hastada (% 31,6) mevcuttu. Tüm hasta ve kontrol grubunun kas iskelet sistemi muayene bulguları doğaldı. Hasta grubundaki bireylerin, tiroid bezinin palpasyonla muayenesi aynı uzman doktor tarafından gerçekleştirildi. Buna göre hastalar normal, grade 1 ve grade 2 palpabl olarak gruplara ayrıldı. Fizik muayene ile şikayet dağılımına göre hasta sayıları ve istatistiksel karşılaştırmaları tablo 3.1.3.'de gösterilmiştir

Tablo 3.1.3. FM ve şikayetlere göre hasta sayıları

	Ötiroid	Subklinik hipotiroid	p
Şikayet			
Yok	23	13	$p=0,840$ X^2 : 0,041
Pozitif duyu semptomları	12	6	
Fizik muayene			
Normal	27	12	$p=0,273$ X^2 : 5,878
Grade 1 palpabl	8	4	$p=0,879$ X^2 : 6,626
Grade 2 palpabl	0	3	$p=0,029$ X^2 : 3,215

Hasta gruplarının fizik muayene (tiroid muayenesi) sonuçları karşılaştırıldığında, 35 ötiroid hasta grubunda 27 kişinin (%77,1) muayenesi normal, 8 kişide ise (%22,9) tiroidin grade 1 palpabl olduğu gözlemlendi. 19 subklinik hipotiroid hasta grubunda 12 kişinin (% 63,2) muayenesi normal, 4 kişide (%21,1) tiroid grade 1 palpabl, 3 kişide de (%15,8) grade 2 düzeyinde palpabl olduğu

saptandı. Sonuçta gruplar arasında anormal tiroid muayenesi sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,273$).

Hasta gruplarının serum TSH düzeyleri kendi aralarında kıyaslandığında, beklendiği üzere subklinik hipotiroid grubunda ortalama TSH düzeyinin, ötiroid gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Serum sT3 ve sT4 düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,102$, $p=0,65$). Ayrıca hasta grupları arasında anti-TPO ve anti-tiroglobulin açısından da istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmedi ($p=0,158$, $p=0,433$) Gruplara ait laboratuvar sonuçları ve istatistiksel karşılaştırmaları tablo 3.1.4.'de sunulmuştur.

Tablo 3.1.4. Gruplara ait laboratuvar sonuçları ve istatistiksel karşılaştırmaları

	Ort±SS	p
TSH		
Ötiroid	2,02±1,16	$p<0,001$
Subklinik hipotiroid	12,05±8,13	
ST3		
Ötiroid	2,70±0,62	$p=0,102$
Subklinik hipotiroid	3,21±0,84	
ST4		
Ötiroid	1,15±0,24	$p=0,065$
Subklinik hipotiroid	1,63±2,75	
Anti-TPO		
Ötiroid	3779,19±10232,85	$p=0,158$
Subklinik hipotiroid	761,47±362,54	
Anti-tiroglobulin		
Ötiroid	668,59±981,77	$p=0,433$
Subklinik hipotiroid	445,92±858,72	

Ötiroid hasta grubunda tiroid hormon replasman tedavisi alanlar 29 kişi (%82,9), almayanlar ise 6 kişiydi (%17,1). Subklinik hipotiroid hasta grubunda alanlar 5 kişi (%26,3), almayanlar ise 14 kişiydi (%73,7). Ötiroid grupta replasman tedavisi alımı bakımından subklinik hipotiroid gruba göre istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi. Hasta gruplarının replasman tedavisi bakımından dağılımı Tablo 3.1.5'de gösterilmiştir.

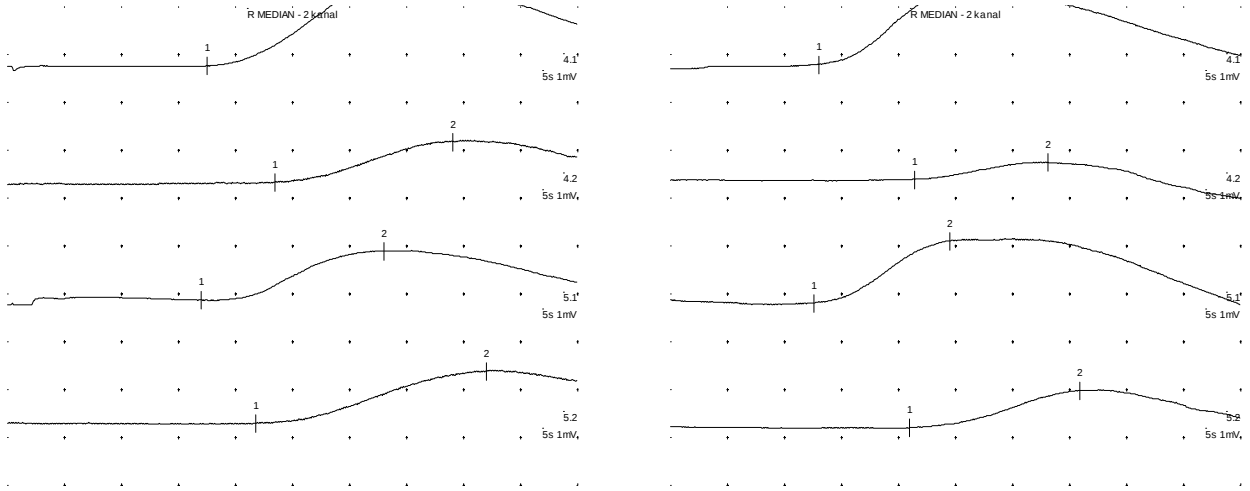
Tablo 3.1.5 Hasta gruplarının replasman tedavisi bakımından dağılımı

Replasman tedavisi	Ötiroid	Subklinik hipotiroid	p
Alan	29	5	< 0,001
Almayan	6	14	< 0,001

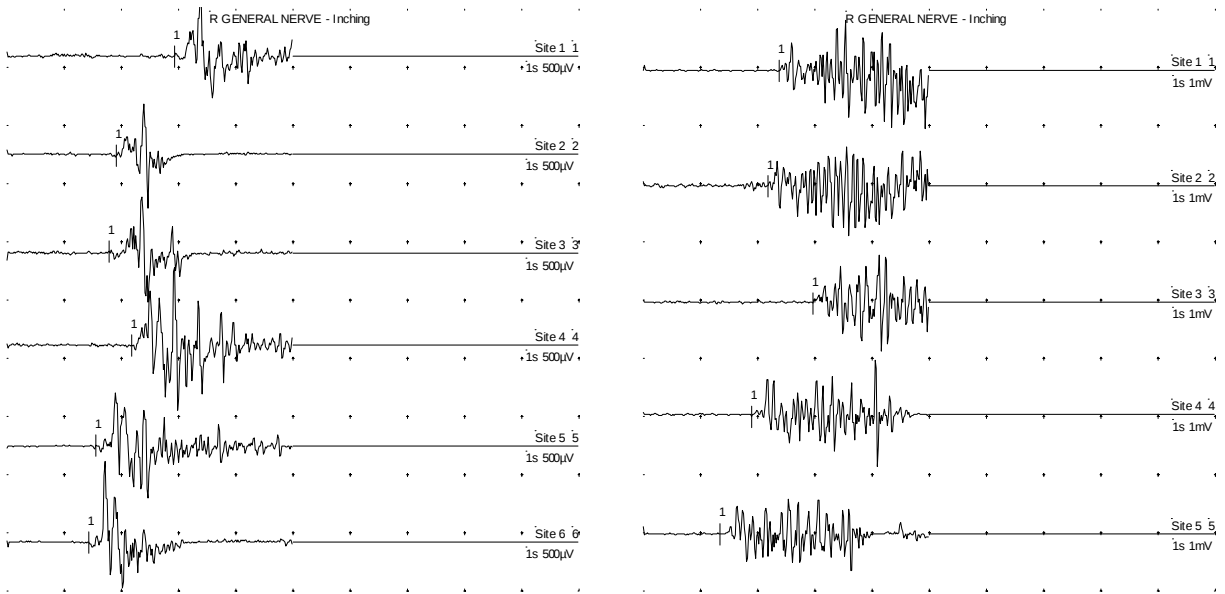
3.2. Elektrofizyolojik inceleme sonuçları

Sağ median sinir mikst iletim hızının kontrol grubunda hafif daha hızlı olması dışında grupların periferik sinir iletim hızları, amplitüdler, distal latanslar ve F yanıtı latansları açısından anlamlı fark saptanamadı. Global olarak değerlendirildiğinde ötiroid hasta grubunda 3 kişide (%8,6), subklinik hipotiroid hasta grubunda 1 kişide (%5,3), kontrol grubunda 4 kişide (% 11,4) karpal tünel sendromu saptanırken subklinik hipotiroid hastalardan birinde ılımlı sensörimotor polinöropati saptandı. Tüm gruplarda elde edilen periferik sinir iletim hızları, amplitüdler, distal latanslar ve F yanıtı latansları ile istatistik sonuçları Tablo 3.2.1.'de gösterilmiştir..

Kayıt edilen sempatik deri yanıtları ve reaksiyon zamanına ait trase örnekleri şekil 3.2.1. ve şekil 3.2.2.'de sunulmuştur.



Şekil 3.2.1. Kayıt edilen sempatik deri yanıtları örnekleri



Şekil 3.2.2. Kayıt edilen reaksiyon zamanı örnekleri

Tablo 3.2.1. Her üç grubun elektrofizyolojik parametreleri

	Ötiroid	Subklinik hipotiroid	Kontrol	p
Median mikst ampl (μV)	22,31 $\pm$ 7,57	30,36 $\pm$ 12,2	26,61 $\pm$ 16,47	0,092
Median mikst hız (m/sn)	53,35 $\pm$ 1,73	53,81 $\pm$ 3,104	54,87 $\pm$ 2,15	0,019
Radial duyu ampl (μV)	23,74 $\pm$ 8,63	25,56 $\pm$ 12,81	25,63 $\pm$ 14,56	0,989
Radial duyu hız (m/sn)	47,58 $\pm$ 3,33	47,45 $\pm$ 3,88	48,32 $\pm$ 3,67	0,593
Sural duyu ampl (μV)	14,61 $\pm$ 7,27	14,19 $\pm$ 5,68	13,99 $\pm$ 5,31	0,960
Sural duyu hız (m/sn)	40,26 $\pm$ 2,60	40,02 $\pm$ 2,52	41,16 $\pm$ 2,98	0,250
Peroneal süperfisyal duyu ampl (μV)	8,62 $\pm$ 5,11	8,33 $\pm$ 3,72	7,95 $\pm$ 3,60	0,888
Peroneal süperfisyal duyu hız (m/sn)	37,85 $\pm$ 2,13	37,10 $\pm$ 2,89	38,28 $\pm$ 2,62	0,231
Median motor latans (msn)	3,26 $\pm$ 0,46	3,34 $\pm$ 0,49	3,33 $\pm$ 0,48	0,853
Median motor ampl (mV)	7,50 $\pm$ 2,53	6,29 $\pm$ 2,51	9,22 $\pm$ 3,38	0,443
Median motor hız (m/sn)	56,80 $\pm$ 3,48	56,49 $\pm$ 4,68	57,0 $\pm$ 3,48	0,170
Ulnar motor latans (msn)	2,71 $\pm$ 0,25	2,76 $\pm$ 0,24	2,62 $\pm$ 0,26	0,091
Ulnar motor ampl (mV)	9,10 $\pm$ 1,96	8,22 $\pm$ 1,29	9,53 $\pm$ 2,16	0,115
Ulnar motor hız (m/sn)	65,01 $\pm$ 4,43	65,41 $\pm$ 6,86	64,26 $\pm$ 5,08	0,553
Peroneal motor latans (msn)	3,58 $\pm$ 0,50	3,92 $\pm$ 0,72	3,70 $\pm$ 0,61	0,102
Peroneal motor ampl (mV)	5,35 $\pm$ 2,03	5,29 $\pm$ 1,86	5,39 $\pm$ 4,16	0,430
Peroneal motor hız (m/sn)	49,66 $\pm$ 2,69	49,92 $\pm$ 3,52	49,40 $\pm$ 3,50	0,813
Tibial motor latans (msn)	3,41 $\pm$ 0,49	3,43 $\pm$ 0,56	3,38 $\pm$ 0,72	0,628
Tibial motor ampl (mV)	12,01 $\pm$ 4,07	11,76 $\pm$ 3,60	11,50 $\pm$ 3,82	0,884
Tibial motor hız (m/sn)	50,24 $\pm$ 3,79	49,53 $\pm$ 4,28	50,88 $\pm$ 4,06	0,552
Median F latansı (msn)	26,20 $\pm$ 1,70	25,91 $\pm$ 1,54	26,26 $\pm$ 1,04	0,642
Ulnar F latansı (msn)	25,56 $\pm$ 1,53	25,03 $\pm$ 1,77	25,70 $\pm$ 2,01	0,406
Peroneal F latansı (msn)	45,35 $\pm$ 3,19	44,92 $\pm$ 3,41	45,44 $\pm$ 3,84	0,851
Tibial F latansı (msn)	47,93 $\pm$ 3,14	47,19 $\pm$ 3,41	47,41 $\pm$ 3,24	0,658

Tüm gruplarda düzensiz aralıklarla, toplam 5 kez kaydedilen reaksiyon zamanları grupların kendi içlerinde incelendiğinde, ötiroid grupta ($p=0,265$), subklinik hipotiroid grupta ($p=0,180$) ve kontrol grubunda ($p=0,369$) istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Gruplar içinde yaş ve reaksiyon zamanı arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı ($p>0,05$). Tüm grupların reaksiyon zamanı ölçümleri ortalama değerleri tablo 3.2.2.'de gösterilmiştir.

Gruplar reaksiyon zamanları açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında, ötiroid ve subklinik hipotiroid hasta gruplarında reaksiyon zamanlarının kontrol grubuna göre daha uzun olduğu ve bu farkın 2.3.4.ve 5. reaksiyon zamanı kayıtlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştığı görüldü.

Tablo 3.2.2. Tüm grupların reaksiyon zamanı ölçümleri ortalama değerleri

	Ort±SS (msn)	p
1.Reaksiyon zamanı		
Ötiroid	186,17±54,02	0,163
Subklinik hipotiroid	187,36±62,040	
Kontrol	163,42±41,74	
2.Reaksiyon zamanı		
Ötiroid	182,75±50,68	0,012
Subklinik hipotiroid	188,84±47,36	
Kontrol	158,44±42,76	
3.Reaksiyon zamanı		
Ötiroid	180,98±42,20	0,009
Subklinik hipotiroid	196,31±52,45	
Kontrol	159,40±42,88	
4.Reaksiyon zamanı		
Ötiroid	188,15±43,43	0,013
Subklinik hipotiroid	181,05±39,29	
Kontrol	160,55±34,66	
5.Reaksiyon zamanı		
Ötiroid	179,32±59,05	0,014
Subklinik hipotiroid	172,84±38,66	
Kontrol	149,60±30,71	

Her üç grup için el ve ayaktan kayıtlarla elde edilen sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüd ortalamaları tablo 3.2.3. ve tablo 3.2.5.'de gösterilmiştir.

Elden kaydedilen yanıtlar için minimum latans ortalaması ötiroid hasta grubunda $1,26 \pm 0,22$ msn, subklinik hipotiroid hasta grubunda $1,22 \pm 0,30$ msn ve kontrol grubunda $1,35 \pm 0,18$ msn olarak saptandı. (tablo 3.2.4.)

Her grup kendi içinde değerlendirildiğinde elden kaydedilen 5 ardışık sempatik deri yanıtı latans ve amplitüd ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 3.2.3. Her üç grupta elden kaydedilen sempatik deri yanıtlarının (5 ardışık kayıt) latans ve amplitüdüleri

	Latans Ort $\pm$ SS (msn)	Amplitüd Ort $\pm$ SS (mV/ μ V)
1.SDY		
Ötiroid	$1,38 \pm 0,22$	$2114,57 \pm 1087,88$
Subklinik hipotiroid	$1,36 \pm 0,28$	$1990,27 \pm 1258,07$
Kontrol	$1,47 \pm 0,22$	$1423,97 \pm 894,84$
2. SDY		
Ötiroid	$1,42 \pm 0,16$	$2161,88 \pm 1496,35$
Subklinik hipotiroid	$1,48 \pm 0,14$	$1737,12 \pm 1099,69$
Kontrol	$1,50 \pm 0,14$	$1332,30 \pm 1007,85$
3. SDY		
Ötiroid	$1,43 \pm 0,18$	$1882,16 \pm 1239,78$
Subklinik hipotiroid	$1,42 \pm 0,23$	$1989,35 \pm 1237,84$
Kontrol	$1,54 \pm 0,17$	$1370,54 \pm 1024,02$
4. SDY		
Ötiroid	$1,41 \pm 0,25$	$2018,51 \pm 1183,76$
Subklinik hipotiroid	$1,40 \pm 0,25$	$1953,05 \pm 1083,43$
Kontrol	$1,52 \pm 0,19$	$1371,65 \pm 819,85$
5. SDY		
Ötiroid	$1,46 \pm 0,18$	$2084,31 \pm 1296,82$
Subklinik hipotiroid	$1,44 \pm 0,18$	$1920,33 \pm 1351,08$
Kontrol	$1,52 \pm 0,18$	$1382,11 \pm 933,67$

Tablo 3.2.4. Sempatik deri yanıtları minimum el latansları

	Ort±SS (msn)
Ötiroid	1,26±0,22
Subklinik hipotiroid	1,22±0,30
Kontrol	1,35±0,18

Ayaktan kaydedilen SDY'nın minimum latans değer ortalaması ötiroid hasta grubunda 2,04±0,32 msn, subklinik hipotiroid hasta grubunda 2,14±0,24 msn ve kontrol grubunda 2,17±0,27 msn olarak hesaplandı. Tüm gruplarda 5 ölçümün ayak için saptanan minimum SSR latansları, tablo 3.2.6'de gösterilmiştir.

Her grup kendi içinde değerlendirildiğinde, ötiroid ve kontrol grubuna ait 1. yanıtların latanslarının biraz daha kısa olması dışında ayaktan kaydedilen 5 ardışık sempatik deri yanıt latans ve amplitüd ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (tablo 3.2.5).

Tablo 3.2.5. Her üç grupta ayaktan kaydedilen sempatik deri yanıtlarının (5 ardışık kayıt) latans ve amplitüdleri

Sempatik deri yanıtları (SDY) ayak için latans değerleri	Latans Ort±SS (msn)	Amplitüd Ort±SS (mV/μV)
1. SDY		
Ötiroid	2,17±0,39	1258,50±899,06
Subklinik hipotiroid	2,28±0,26	794,92±549,94
Kontrol	2,30±0,26	836,43±779,45
2. SDY		
Ötiroid	2,25±0,34	1188,88±927,82
Subklinik hipotiroid	2,38±0,35	688,59±614,89
Kontrol	2,69±1,77	734,17±723,06
3. SDY		
Ötiroid	2,33±0,36	1051,56±829,58
Subklinik hipotiroid	2,37±0,34	755,87±756,77
Kontrol	2,43±0,29	856,48±803,01
4. SDY		
Ötiroid	2,33±0,33	1015,10±858,01
Subklinik hipotiroid	2,38±0,35	826,92±704,84
Kontrol	2,38±0,32	803,05±609,62
5. SDY		
Ötiroid	2,38±0,25	924,13±566,84
Subklinik hipotiroid	2,34±0,25	739,84±505,01
Kontrol	2,39±0,23	719,16±525,19

Tablo 3.2.6. Sempatik deri yanıtları minimum ayak latansları

	Ort±SS (msn)
Ötiroid	2,04±0,32
Subklinik hipotiroid	2,14±0,24
Kontrol	2,17±0,27

Varyans analizi ile sempatik deri yanıt latans ve amplitüdleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Tüm gruplarda yaş ile sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüdleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı ($p>0,05$).

Ötiroid gruptaki tiroid hormon replasman tedavisi alan (29 kişi) ve almayan (6 kişi) hastalar karşılaştırıldığında sempatik deri yanıtları arasında fark izlenmezken replasman tedavisi alanların iki ölçümde daha uzun reaksiyon zamanları olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Subklinik hipotiroid grupta tiroid hormon replasman tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında sempatik deri yanıtları arasında fark izlenmezken replasman tedavisi alanların reaksiyon zamanları almayanlara göre daha kısa bulundu ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Hastaların hormon replasman tedavisi alan ve almayanlar olarak gruplanması ile elde edilen minimum el ve ayak SDY latansları tablo 3.2.7.'de gösterimiştir.

Tablo 3.2.7. Hastaların hormon replasman tedavisi alan ve almayanların olarak gruplanması ile elde edilen minimum el ve ayak SDY latansları

	Replasman tedavisi	Ort±SS (msn)	p
Minimum el latansı	Alanlar	1,27±0,24	p=0,242
	Almayanlar	1,21±0,27	
Minimum ayak latansı	Alanlar	2,08±0,31	p=0,781
	Almayanlar	2,07±0,27	

Ötiroid ve subklinik hipotiroid hasta gruplarında, serum TSH düzeyi ile, sempatik deri yanıtları ve reaksiyon zamanı değişimi açısından anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Yine ötiroid ve subklinik hipotiroid hasta gruplarında, serum anti-TPO ve anti-tiroglobulin düzeyleri ile sempatik deri yanıtları ve reaksiyon zamanı değişimi açısından anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Ancak ötiroid grupta ayaktan kaydedilen minimum SDY latanslarının anti-TPO düzeyi ile negatif korele olduğu belirlendi ($r:0,609$, $p=0,004$). Hasta gruplarında yaş ile, minimum el ve ayak SDY latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir lineer ilişki saptanamadı ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise minimum SDY el latansı ile yaş arasında zayıf ancak anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı ($r:0,44$, $p:0,012$).

4. TARTIŞMA

Otoimmün hastalıklar arasında en sık görülenlerden biri şüphesiz kronik otoimmün tiroidittir (1). Hashimoto tiroiditi, kronik lenfositer tiroidit, kronik guatröz tiroidit ve kronik atrofik tiroidit gibi çeşitli isimlendirmelere sahip olan bu otoimmün hastalık, halen dünyada iyotdan yoksun bölgeler hariç olmak üzere, primer hipotiroidizmin en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (2,4). Hastalar bezin ağrısız olarak büyümesi, boğazlarında dolgunluk hissi ya da hipotiroidi semptomları ile birlikte başvurabilirler. Muayenede düz veya nodüler yapıda, sert kıvamı normale oranla biraz daha kauçuğu andıran ve hassasiyet göstermeyen bir guatr bulunur. Hastaların %20 kadarı, hekim tarafından ilk görüldüğünde hipotiroidizm durumuna girmişlerdir (4). Tanı için, serum TSH düzeyinin ölçümü ile primer tiroid hastalığı olup olmadığını ayırt edilebilmektedir. Primer hipotiroidizmde serum TSH düzeyi yükselir, serum total ve serbest T4 (tiroksin) düzeyi düşmüştür (8). Öte yandan hastalar ötiroid durumda da karşımıza gelebileceği için, serum TSH düzeyi normal bulunsa bile anti-TPO (antimikrozomal) ve anti-tiroglobulin antikorlarının ölçümü ile tanı doğrulanabilir. Anti-TPO antikorunun etkilenen bireylerin %95'inde, anti-tiroglobulin antikorunun ise daha az %60 oranında bulunduğu saptanmıştır (7). Hastalar aşık hipotiroidi gelişmeden önce subklinik hipotiroidizm olarak tanımlanan bir dönemde bulunabilmektedir. Subklinik hipotiroidizmin nedenleri de aşık hipotiroidi yapan nedenlerle aynıdır. Yine en sık neden olarak karşımıza kronik otoimmün tiroidit çıkmaktadır. Laboratuvar değerlerine baktığımızda, serum T4 ve T3 değerlerinin normal sınırlarda, serum TSH düzeyinin ise normalden hafif yüksek (5-15mU/l) olduğunu görürüz. Preklinik hipotiroidizm, hafif hipotiroidizm veya biyokimyasal hipotiroidizm olarak da isimlendirilen bu durumun erişkinlerde prevalansı %1 ile %10 arasındadır (1,29).

Hipotiroidizmin, erişkinlerde nöromusküler fonksiyonlarda reversible anormalliklere neden olduğu bilinmektedir. Özellikle proksimal kaslarda güçsüzlük, kas yorgunluğu, miyalji, ve kramplar sık görülen semptomlardandır. Son 50 yılda yayınlanan çalışmalara göre bu semptomların prevalansı %79 ile %100 arasında değişmektedir (1,11). Nöromusküler semptom ve bulguların derecesi hormon yetmezliğinin süresi ve ciddiyeti ile korele olduğunu savunan çalışmalar bulunmakla birlikte, tam tersi sonuçların elde edildiği çalışmalar da mevcuttur (9,12).

Mevcut literatür verilerine göre hipotiroidili hastaların %20-70'inde polinöropati, %35-88'inde miyopati varlığından söz edilmektedir. Ciddi hipotiroidili bir hastada serum kreatin kinaz yüksekliği ile birlikte iğne EMG'de yaygın, ancak proksimal kaslarda daha fazla olmak üzere miyopatik tutulum paterni ve daha çok aksonal tutulumun hakim olduğu sensöriyel polinöropati

saptanmıştır. Tedavi ile birlikte 6 yıllık takip sonucunda hasta ötiroid dönemde olsa bile nöromusküler bulgulara iyileşmenin inkomplet olabileceği vurgulanmıştır (9).

Günümüzde hipotiroidi ile ilişkili polinöropatide, ılımlı, sensöriyel daha çok da aksonal tutulumun hakim olduğu belirtilmektedir (1,10,11,12,). Diğer polinöropatilerde olduğu gibi, hastalarda ekstremitelerde distalinde ağrı, uyuşma ve derin tendon reflekslerinde azalma bulunabilmektedir. Bazı çalışmalar segmental demyelinizasyona dikkat çekmekte, bazıları ise primer prosesin aksonal hasar olduğunu savunmaktadır (1).

Khedr ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yeni tanı almış 23 hipotiroid hastadan ikisinde primer aksonal dejenerasyon ile uyumlu distal aksonal nöropati saptamışlardır. Bunu hipotiroidizmde gelişen enerji eksikliğinin neden olduğu, azalmış oksidasyon ve azalmış degradasyona bağlı olan azalmış glikojen depositleri ile açıklamışlardır. Ayrıca hipotiroidizmde ATP ve ATP enzim aktivitesinin azalmasına bağlı olarak Na-K pompa aktivitesinde de azalma ve bununla birlikte pompaya bağlı aksonal transportta değişiklik, aksonal dejenerasyona öncülük etmektedir. Sidenius ve arkadaşları tarafından hipotiroid farelerin siyatik sinirlerinde aksonal iletim hızında yavaşlama gösterilmiştir (11,13). Hipotiroidizmde meydana gelen bu metabolik değişikliklerin, sinir hasarında rol oynadığı ve bazı yapısal değişiklikleri tetiklediği kabul edilmektedir (13). Beghi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ve yapılan diğer çalışmaların da desteklediği bulgulardan biri hipotiroidiye bağlı nöropati daha sık olarak sensöriyel karakterde olmaya eğilimlidir (12). Bizim çalışmamızda ise subklinik hipotiroid grupta yer alan ve halen replasman tedavisi alan sadece bir erkek hastada, ılımlı sensörimotor polinöropati saptanmıştır. Kuşkusuz bu sonuç hipotiroidilerde bildirilen nöropati insidans rakamlarına göre çok düşüktür. Ancak bizim çalışma grubumuzu ötiroid ya da subklinik hipotiroid otoimmün tiroiditli olgular oluşturmaktaydı. Literatür verileri ise genellikle aşikar hipotiroidili olgulara yöneliktir. Subklinik hipotiroid olgularında nöromusküler tutulumun daha az olması beklenebilir. Nitekim bizim sonuçlarımızla paralel olarak subklinik hipotiroidi olgularında elektrofizyolojik olarak periferik sinir fonksiyonlarında ve beyin sapının işitsel uyartılmış potansiyellerinde belirgin bir patolojinin saptanamadığını belirten bazı çalışmalar rapor edilmiştir (11,38).

Ek olarak tuzak nöropati insidansının hipotiroidi varlığında arttığı, özellikle median sinirin el bilek seviyesinde tuzaklandığı karpal tünel sendromunun sık görüldüğü ortaya konmuştur (1,10,11,13). Nickel ve arkadaşları 1961'de periferik sinirlerde bulunan müsinöz infiltratların nöron için gerekli olan metabolitlerin değişimini ve yıkım ürünlerinin alandan uzaklaştırılmasını engellemelerine bağlı olarak tuzaklanmanın oluştuğunu belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar ise primer aksonal dejenerasyonu destekleyen kanıtlar bulmuşlardır (11). Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumsuz olarak otoimmün tiroiditli hastalarda karpal tünel sendromu insidansı kontrol

grubundan farklı değildi. Tıpkı periferik nöropati sıklığında olduğu gibi bizim çalışma grubumuzun ötiroid ya da subklinik hipotiroid hastalardan oluşması, literatür verilerini ise aşikar hipotiroidili hastalardan oluşması uyumsuzluğun nedeni gibi gözükmemektedir.

Tiroid hormon bozukluklarında santral ve periferik sinir sisteminin önemli bir komponenti olan otonom sinir sisteminin de etkilenebileceğini düşünmek doğaldır. Ancak literatürde, bu hasta gruplarının otonom sinir sistemi tutulumu, özellikle sudomotor fonksiyonları açısından değerlendirildiği çalışma sayılarının ve değerlendirilen hasta sayılarının azlığı dikkati çekmektedir.

Daha çok sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilen termoregülatuar fonksiyonları, tiroid hormonunun etkilediği bilinmektedir (19). Sempatik sudomotor lifler kolinerjik yapıda (nörotransmitter: Ach) olan tek sempatik postganglionik liflerdir. Bunlar ter bezlerini innerve ederek, buharlaşmayla oluşan ısı kaybını regüle ederler (17). Sempatik sinir sisteminin postganglionik myelinsiz lifleri tarafından uyarılan dış-ekrin ter bezleri ve çevresindeki epidermal dokunun refleks aktivitesini yansıtan sempatik deri yanıtlarının (SDY) tiroid bezinin hormonal statüsü ile değişip, değişmediği önceki yıllarda araştırılmıştır (21). Tümü replasman tedavisi alan ötiroid hastalar olmak üzere, primer otoimmün hipotiroidili 6 hasta, otoimmün vitiligo tanısı alan 9 hasta ve her iki hastalığın birlikte bulunduğu 6 hasta ile 20 kişilik kontrol grubunda toplam 4 kez ölçülen, sempatik deri yanıtları karşılaştırıldığında, her iki patolojinin birlikte bulunduğu hastalarda daha fazla olmak üzere, hem hipotiroid, hem de vitiligosu olanlarda sudomotor disfonksiyon bulmuşlardır. Hipotiroidizmde değişen plasma katekolamin seviyesi veya sempatik sudomotor aktiviteye tiroksin etkisi ya da genel immunolojik prosesin otonom sinir sistemine olabilecek etkisinin sorumlu olup olmadığı çok iyi bilinmemektedir. Plazma katekolamin düzeyinin hipertiroid hastalarda normal veya normalin alt sınırında bulunmasına karşın, hipotiroid hastalarda bu düzeyin artmasının, tiroid hormon aktivitesinin bir kompensasyonu olduğu düşünülmektedir (18,26). Sujata ve arkadaşları hipertiroid, hipotiroid ve sağlıklı kadın popülasyonunda parasempatik sistemi valsava manevrası ve ayakta durma tolerans testi ile sempatik sistemi ise sempatik deri yanıtları ile değerlendirmişler ve serum T3 ve T4 düzeyi arttıkça, parasempatik aktivitenin azaldığını buna karşın sempatik deri yanıtlarında belirgin bir değişiklik olmadığını belirlemişlerdir (18).

Literatürde subklinik hipotiroidili hastalarda sempatik deri yanıtlarının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda, sempatik deri yanıtlarına ait ölçülebilen parametreler açısından ötiroid, subklinik hipotiroid hasta grupları arasında fark yoktu. Bu sonuç, Sujata ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Çalışmamızda sempatik deri yanıtları ile yaş, hormon replasman tedavisi ve serum TSH düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Ötiroid hasta grubunda ayaktan kaydedilen minimum yanıt latansları ile anti-TPO düzeyi arasındaki zayıf negatif korelasyon rastlantısal bir istatistiksel sonuç gibi gözükmemektedir. Bu sonuç daha önceki çalışmalarda belirtilen, sempatik sinir sisteminin, antikor cevabında selektif modülasyonu ile çelişmektedir. Bu modülasyona bir örnek olarak, sempatektomi yapılan myastenia gravesli hastalarda sempatektominin, hastalığın otoimmunitesini güçlendirmesi verilebilir (26).

Yaş ve sempatik deri yanıt latansları arasındaki ilişki konusunda farklı görüşler ve çalışma sonuçlarından söz etmek olasıdır. Vivian ve arkadaşları yaş etkisi ile latans arasında bir değişim olmadığını belirtmiştir. Bu çalışmada yaşları 20 ile 91 arasında değişen 100 sağlıklı kontrol grubunda elde edilen sonuçlar karşılaştırılmış, ve 60 yaş üstü popülasyonda sempatik deri yanıtının elde edilebilirliğinde ve amplitüd düzeylerinde küçülme gözlenirken, latans değerlerinde yaş ile ilişkili anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (23). Ancak bazı kaynaklar da sempatik deri yanıtları latansının, yaş ile birlikte anlamlı şekilde arttığı vurgulamaktadır (31). Bizim çalışmamızda hasta gruplarında yaş ve SDY latansları arasında ilişki saptanamazken kontrol grubunda elden kaydedilen SDY minimum latanslarının yaş ile zayıf pozitif korele olması daha çok Vivian ve arkadaşlarının görüşlerine yakın bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Sempatik deri yanıtlarının amplitüdlerinin teorik olarak spontan aktive olabilen ter bezi yoğunluğunu gösterdiği düşünülse de, ter bezleri ile epidermal deri komponentleri arasındaki karşılıklı iletişimin zannedildiğinden daha karmaşık olması nedeniyle değerlendirmenin güç olduğu ve el için %42, ayak için %35 oranında değişkenlik gösterdiği, hatta günden güne değişkenlik oranının fazla olduğu belirtilmektedir. Bu nedenlerle bazı otörler sadece sempatik deri yanıtlarının mutlak yokluğunu patolojik olarak kabul etmektedir. (31). Bu değişkenlik göz önünde bulundurularak çalışmamızda kaydedilen bir parametre olmasına rağmen SDY amplitüdlere hakkında fazla tartışılmamıştır.

Öte yandan bazı araştırmacılar, sempatik deri yanıtlarının semikantitatif bir test olması sebebiyle otonom sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, kardiyovasküler testlerle kombine edilmesinin daha belirleyici olacağını belirtmektedir (17). Bu açıdan hipotiroidizmde özellikle kardiyak otonomik aktivitede zayıflama ve sempatovagal dengenin değiştiği yönünde bazı çalışmalar mevcuttur. Sahin ve arkadaşlarının kalp hızı değişkenliği ölçümü ile subklinik hipotiroidizmin kardiyak otonomik etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, serum TSH düzeyi ile kardiyak otonomik aktiviteye olan etkilerin korele olduğunu belirtmişlerdir (29). Benzer şekilde Sujata ve arkadaşları da serum T3 ve T4 düzeyi ile parasempatik aktivitenin negatif korele olduğu bildirmişlerdir (18). Bu nedenlerle çalışmamızda sempatik deri yanıtlarında patoloji bulunamamış olması otonom tutulumu ekarte ettirmez. Sudomotor akson refleksi testi, kardiyak R-R interval

değişkenliği analizi gibi kantitatif ve parasempatik sistemi de değerlendiren yöntemlerle otonomik tutulum daha duyarlı bir biçimde ortaya konabilir.

Hipotiroidin santral sinir sistemine yönelik etkileri ve bunun sonucunda ortaya çıkan bulgular üzerinde durulması gereken bir diğer önemli noktadır. Nitekim bazı çalışmalarda hipotiroidi ve subklinik hipotiroidizmde kognitif bozukluklara, özellikle subklinik hipotiroidisi olan hastalarda depresyon ve bipolar affektif bozukluklara dikkat çekilmektedir (1,14,15, 16, 37).

Subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidilerde P300 olaya bağlı uyartılmış endojen potansiyellerin ölçümü ile kognitif fonksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada tedavi ile P300 latansında düzelmenin, beklenenin aksine ciddi hipotiroid hasta grubunda, subklinik hipotiroidili hasta grubuna göre daha erken olduğu belirlenmiştir (16). Yine subklinik hipotiroidili hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, minör düzeyde subjektif şikayetleri olan hastalarda, tedavi öncesinde ve 6 aylık tedavi sonrasında kognitif fonksiyonları değerlendirildiğinde, hormon replasman tedavisi ile depresyon skorunda azalma ve konuşma akıcılığında artış gözlenmiş, serum TSH düzeyinin azalması ile bu bulguların korele olduğu bulunmuştur. Sonuçta özellikle yaşlı popülasyonda bu açıdan erken tedavinin önemi vurgulanmıştır (37). Subklinik hipotiroidizmde, nöropsikiyatrik bozukluklar arasında en sık görülenleri, depresyon, bipolar affektif bozukluklar ve antidepresan tedaviye daha dirençli olduğu gözlenen panik bozukluğudur (1).

Reaksiyon zamanı premotor ve motor komponentleri olan ve kognitif fonksiyonlar, algı ve diğer nörolojik fonksiyonlar hakkında doğrudan ya da dolaylı bilgi sağlayabileceği düşünülen son derece basit bir ölçüm yöntemidir. Premotor reaksiyon zamanı uyarının başlaması ile kası temsil eden elektromiyografik (EMG) aktivitenin ortaya çıkması arasındaki zaman intervalini temsil eder. Elektromiyografik reaksiyon zamanı, premotor zamandır ve uyarıyı fark etmek, seçmek ve uygun cevabı programlamak için gerekli olan süreyi temsil eder. Reaksiyon zamanı ölçümlerinde ölçüm yapılacak grupların arasında yaş, cinsiyet, motivasyon, alkol veya sigara kullanımının olup olmaması bakımından benzerlik göstermesi esastır (28). Reaksiyon zamanı ölçümlerinin pek çok faktörden etkilendiği bilinmektedir. Uyarı tipi (örn; sese ışıktan daha hızlı reaksiyon verilir) ve uyarı şiddeti (uyarı şiddeti arttıkça daha hızlı, azaldıkça daha uzun reaksiyon zamanı elde edilir) bunlardan bazılarıdır (27). Deneğin kas gerilimini de içeren uyanıklığı veya dikkat durumu bakımından, orta dereceli bir uyanıklık halinde reaksiyon zamanının en hızlı olduğu, denek çok rahat veya çok gergin olduğunda bu zamanın uzadığı belirtilmektedir (27,33). Reaksiyon zamanı, 50 ve 60'lı yaşlara dek hafifçe uzasa da , özellikle 70 yaş ve sonrasında daha belirgin bir uzama gösterir (27). Cinsiyetin de reaksiyon zamanını etkilediği belirtilmektedir. Buna göre her yaş grubu için, erkeklerde reaksiyon zamanının kadınlara göre daha kısa olduğu, savunulsa da bu sonucun

tam tersini bulan çalışmalar da mevcuttur. Günümüzde şartların değişmesi, kadınların daha fazla araba kullanması, hareketli sporlara katılması gibi pek çok etken bundan sorumlu olabilir (27).

Literatürde, parkinson hastalığı, prenatal alkol maruziyeti, beyin hasarı, ensefalit, demans, kallosektomize edilen epileptik hastalar, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve karpal tünel sendromu gibi pek çok durumda ya da tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılabildiği bilinmektedir. Ancak tiroid, subklinik hipotirod ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırıldığı basit reaksiyon zamanı ölçümleri ile ilgili bir çalışmaya ulaşılamamıştır ve çalışmamız bu konuda bir ilktir. Sonuçlarımız hem ötiroid, hem de subklinik hipotiroid hastalarda reaksiyon zamanlarının kontrol grubuna göre daha uzun olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada grupları oluşturan bireylerin tümü 60 yaş altında idi. Çalışma gruplarına ait demografik veriler benzerlik gösteriyordu. Ek olarak reaksiyon zamanını etkileyebilecek diğer faktörler de kontrol edildi. Be nedenlerle elde edilen sonuçları mevcut tiroid patolojisinin, santral sinir sistemine etkisi sonucu ortaya çıkan kognitif değişikliklere bağlamak olasıdır. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmasa da bir diğer önemli bulgu tiroid hormon replasman tedavisi alan subklinik hipotiroidili hastaların daha kısa reaksiyon zamanlarına sahip olmalarıdır. Bu sonuç subklinik ya da aşıkar hipotiroidi olgularında medikal tedavi ile kognitif fonksiyonların düzeldiğini ortaya koyan çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir (16,37). Bazı kaynaklarca serum TSH ve anti-TPO düzeyleri hastalık aktivitesini gösteren parametreler olarak kabul edilmektedirler (1). Ancak reaksiyon zamanı ile bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki ortaya konamamıştır. Tiroid hormon düzeyindeki düşüşün santral etkilerine yönelik patofizyolojik mekanizmayı çok iyi bildiğimiz söylenemez. Hipotiroidinin santral sinir sisteminde immunit ile ilişkili mekanizmaların rol oynadığı düşünülen, serebellar dejenerasyon ve kanlanmada bozulma sonucunda ataksi ile seyredabilen serebellar bulgulara neden olabileceği ve tiroksin tedavisi ile belirtilerin tama yakın düzeldiği vurgulanmıştır (43). Öte yandan tiroid hormonunun beyin metabolizması üzerine etkilerinin ölçülmesi mümkün olmasa da beynin görüntüleme yöntemleri ile serebral metabolizma ve tiroid statüsü arasındaki ilişki aydınlatılmaya çalışılmıştır (1). Pozitron emisyon spektroskopisi kullanılarak yapılan çalışmalarda, tiroid statüsü ile serebral kanlanma ve glikoz metabolizması arasında yakın ilişkiye dikkat çekilmektedir. Buna göre serum TSH konsantrasyonu ile hem global hem de bölgesel olarak serebral kanlanmada ve serebral glukoz metabolizmasında ters ilişki olduğu ifade edilmiştir (44).

Sonuç olarak bu çalışmada, ötiroid veya subklinik hipotiroid durumdaki kronik otoimmün tiroidit tanısı alan hastalarda, kontrol grubuna göre periferik sinir fonksiyonları açısından bir fark bulunmamıştır. Subklinik hipotirod hasta grubunda sadece bir hastada ılımlı sensörimotor polinöropati, ötiroid hastalardan 3'nde subklinik hipotiroid hastalardan ise 1 tanesinde karpal

tünel sendromu saptanmıştır. Sempatik deri yanıtları açısından subklinik hipotirod ve ötiroid hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanamamıştır. Elektrofizyolojik verilere göre periferik sinir sistemi tutulum sıklığı son derece düşük olmasına rağmen reaksiyon zamanındaki gecikme otoimmün tiroiditli hastalarda kognitif fonksiyonların etkilendiğini gösteren çok basit, rahat uygulanabilir ve ucuz bir değerlendirme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Reaksiyon zamanının tiroid hormon düzeyleri ile, replasman tedavisi ile, hastalık aktivitesi ile ve hastalığın uzun dönem seyri ile ilişkisi konusunda daha isabetli yorum yapabilmek ancak daha geniş serilerde yapılacak prospektif takip çalışmaları ile olası olacaktır.

5. SONUÇ

Bu çalışma ile aşağıda sıralanan sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışma grubumuzdaki ötiroid veya subklinik hipotiroid durumdaki kronik otoimmün tiroidit tanısı alan hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre periferik sinir fonksiyonları açısından klinik olarak anlamlı kabul edilen bir farklılık bulunmadı.
2. Genel popülasyonda tüm sıkışma nöropatileri içinde en yüksek prevalansa sahip olan karpal tünel sendromu, hipotiroidide de en sık saptanan periferik sinir nöropatisi olarak anılmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda, hasta gruplarında kontrol grubuna göre artmış bir sıklık görülmedi.
3. Subklinik hipotiroid ve ötiroid hasta grubunun sempatik deri yanıtları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin bir fark bulunamamıştır. Otonom sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde semikantitatif bir test olan sempatik deri yanıtlarının kardiyovasküler testler ve sudomotor akson refleksi testi gibi daha kantitatif testlerle kombine edilmesi daha yüksek tutulum oranları saptamamızı sağlayabilir.
4. Elektromiyografik basit reaksiyon zamanının ötiroid ve subklinik hipotiroid hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda daha uzun bulunması otoimmün tiroiditte primer hastalık sürecindeki kognitif değişiklikleri yansıtan bir parametre olarak kabul edilebilir.

6.KAYNAKLAR

1. Bravermann LE, Utiger RD(eds): Werner and Ingbar's The Thyroid, ed 9. Lippincott, Philadelphia, 2005
2. Çeviren Pekus R. Mehmet : Hashimoto Tiroiditi : in Berkow Robert (eds) : The Merck Manuel of Diagnosis and Therapy , ed 4. Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, 1982, çeviri baskı tarihi 1985, pp 767-768
3. Arıncı Kaplan,Elhan Alaittin. Anatomi.İç organlar,İç salgı bezleri.Güneş Kitabevi.Ankara: 1995: 442-443
4. Odeke S: Hashimoto Thyroiditis, Erişim: [http:// www.freebooks4doctors.com](http://www.freebooks4doctors.com) Erişim tarihi: 10/9/07
5. Ganong William F.Ganong Tibbi Fizyoloji. Tiroid Bezi Barış Kitabevi. İstanbul: 1996:391-410
6. Hammond L. J., Lowdell M.W., Cerrano P.G., Goode A. W., Bottazzo G.F. and Mirakian R.. Analysis of Apoptosis in Relation to Tissue Destruction Associated with Hashimoto's Autoimmune Thyroiditis. Journal of Pathology 1997 Vol. 182: 138-144
7. Roberts C.G.P., Ladenson P.W., Hypothyroidism. The Lancet 2004 Vol 363. March 6:793-803
8. Wartofsky L., Van Nostrand D., Burman D. K., Overt and 'Subclinical' Hypothyroidism in Women. Obstetrical and Gynecological Surgery 2006 Vol 61(8): 535-542
9. Torres C.F., Moxley R.T.. Hypothyroid neuropathy and myopathy: clinical and electrodiagnostic longitudinal findings. Journal of Neurology 1990 Vol 237: 271-274
10. Dick D.J., Nogues M.A., Lane R.J.M., Fawcett P.R.W.. Polyneuropathy in occult hypothyroidism, Postgraduate Medical Journal, August 1983 Vol 59:518-519
11. Khedr E.M., El Toony L.F., Tarkhan M.N. Peripheral and Central Nervous System Alterations in Hypothyroidism: Electrophysiological Findings. Nueropsychobiology 2000 Vol 41: 88-94
12. Beghi E., Delodovici M.L., Bogliun G., Crespi V., Paleari F., Gamba P., Capra M, , Zarelli M.. Hypothyroidism and Polyneuropathy. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1989 Vol 52: 1420-1423
13. Nemni R., Bottacchi E., Fazio R., Mamoli A., Corbo M., Camerlingo M., Galardi G., Erenbourg L., Canal N.. Polyneuropathy in Hypothyroidism: clinical, electrophysiological and morphological findings in four cases . Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1987 Vol 50: 1454-1460
14. Özkardeş A., Özata M., Beyhan Z., Çorakçı A., Vural O., Yardım M., Gündoğan M.A.. Acute hypothyroidism leads to reversible alterations in central nervous system as revealed by somatosensory evoked potentials. Electrencephalography and Clinical Neurophysiology 1996 Vol 100: 500-504
15. Avramides A., Papamargaritis K., Mavromatis I., Saddic Gh., Vyzantiadis A. and Milonas I.. Visuel evoked potentials in hypothyroid and hyperthyroid patients before and after achievement of euthyroidism. Journal of Endocrinological Investigation 1992 Vol 15: 749-753
16. Tütüncü N. B., Karataş M., Sözü S. Prolonged P300 Latency in Thyroid Failure: A Paradox. P300 Latency Recovers Later in Mild Hypothyroidism Than in Severe Hypothyroidism. Thyroid 2004 Vol 14: 580-585
17. Ravits M. J. AAEM MINIMONOGRAPH # 48: AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM TESTING. Muscle & Nevre August 1997: 919-937
18. Gautam S., Tandon O.P., Awashi R., Sekhri T., Sircar S. Correlation of Autonomic Indices With Thyroid Status Indian Jouurnal of Physiology and Pharmacology 2003 Vol 47(2) : 164-170
19. Enrique Silva J. The Thermogenic Effect of thyroid Hormone and Its Clinical Implications. Annals of Internal Medicine 2003 August Vol 139,3: 205-213
20. Vetrungo R., Liguori R., Cortelli P., Montagna P. Sympathetic Skin Response Basic mechanisms and clinical applications. Clinical Autonomic Research 2003 Vol 13: 256-270

21. Argyriou Andreas A., Tsolakis İ., Papadoulas S., Polychronopoulos P., Gourzis P., Chroni E. Sympathetic skin response in patients with peripheral arterial occlusive disease *Clinical neurophysiology* (2005): 1-6
22. Uncini A., Pulman S. L., Lovelace R. E., Gambi D. The sympathetic skin response : normal values, elucidation of afferent components and application limits *Journal of Neurological Sciences* (1988) 87: 299-306
23. Drory V. E., Korezyn A. D. Sympathetic skin response: Age effect. *Neurology* 1993 Vol 43: 1818-1820
24. Donadio V., Lenzi P., Montagna P., Falzone F., Baruzzi A., Rocco L. Habituation of sympathetic sudomotor and vasomotor skin responses: neural and non-neural components in healthy subjects. *Clinical Neurophysiology* 2005 Vol 116: 2542-2549
25. Deltombe T., Hanson P., Jamart J., Clérin M. The Influence of Skin Temperature on Latency and Amplitude of the Sympathetic Skin Response in Normal Subjects. *Muscle & Nerve* January 1998 : 34-39
26. Merello M., Nogues M., Leiguarda R., Saubidet L. C., Florin A. Abnormal sympathetic skin response in patients with autoimmune vitiligo and primary autoimmune hypothyroidism , *Journal of Neurology* (1993)240: 72-74
27. Kosenski R. J. A Literature Review on Reaction Time. Erişim: [http:// www.google.com](http://www.google.com). Erişim Tarihi: 28/03/2006
28. Günendi Z., Ozyemişçi Taşkıran Ö., Beyazova M. What is the optimal repetition number in electromyographic reaction time studies? *Clinical Biomechanics* 2005 Vol 25: 754-758
29. şahin İ., Turan N., Koşar F., Taşkoparan C., Günen H. Evaluation of autonomic activity in patients with subclinical hypothyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation* 2005 Vol 28:209-213
30. Verghese J., Galanopoulou A.S., Herskovitz S. Autonomic Dysfunction in Idiopathic Carpal Tunnel Syndrome *Muscle&Nerve* 2000 August Vol 23:1209-1213
31. Ertekin C. Otonom Sinir Sistemi In Ertekin C, editör Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik birinci baskı 884-909 Meta Basım, İzmir, 2006
32. Tokoyura M. Sympathetic skin responses: the influence of electrical stimulus intensity and habituation on the waveform *Clinical Autonomic Research* 2006
33. Kimura K., Imanaka K., Kita I. The effects of different instructions for preparatory muscle tension on simple reaction time. *Human Movement Science* 2002 Vol 21:947-960
34. Goodin D., Aminoff J. Nonrandom Behavior in a Reaction-Time Time Series. *Muscle&Nerve* 1996 Vol 19:1183-1185
35. Cheng-Pei C., Yu-Chien S., Jhi-Joung W., Shung-Tai H. Chia-Hung K. Decreased Salivary Gland Function in Patients with Autoimmune Thyroiditis *Head&Neck* February 2003 : 132-137
36. Changlai S.P., Chen W. K., Chiou S. M. Objective Evidence of Decreased salivary Function in Patients with Autoimmune Thyroiditis (chronic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis) *Nuclear Medicine Communications* 2002 Vol 23: 1029-1033
37. Bono G., Fancellu R., Blandini F., Santoro G., Mauri M., Cognitif and affectif status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment *Acta Neurologica Scandinavia* 2004 Vol 110:59-66
38. Özata M., Özkardeş A., Çorakçı A., Gundogan M.A. Subclinic Hypothyroidism Does Not Lead Alterations either in Periphreal Nerves or in Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEPs). *Thyroid* 1995 Jun; 5 (3): 201-205
39. Tunbridge WMG., Evered DC., Hall R., The spectrum of thyroid disease in the community: The Whickham Survey. *Clinical Endocrinologist* 1977 Vol 7: 481-491
40. Vanderpump MPJ., Tunbridge WMG., French JM., The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinologist* 1995 Vol 43:55-69

41. Hollowell JG., Staehling NW., Flanders WD., Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinologia and Metabolism* 2002 Vol 87:489-499
42. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126
43. Timiras PS: Thyroid hormones and nervous system development. *Biological Neonatel* 1989 Vol 55: 376
44. Marangell LB., Ketter TA., George MS. Inverse relationship of peripheral thyrotropin-stimulating hormone levels to brain activity in mood disorders. *American Journal of Psychiatry* 1997 Vol 154: 224