T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLANLARDA TİROİD FONKSİYON TESTLERİ, ULTRASONOGRAFİ ÖZELLİKLERİ VE İDRAR İYOT DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aybüke UYAR

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLANLARDA TİROİD FONKSİYON TESTLERİ, ULTRASONOGRAFİ ÖZELLİKLERİ VE İDRAR İYOT DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aybüke UYAR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR

Ankara, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri geçen, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, eğitimimde katkısı olan çok değerli hocalarım Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Osman Ersoy'a, Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. ReyhanERSOY'a, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a, Prof. Dr. Şemnur BÜYÜKAŞIK'a, Prof. Dr. Şükran ERTEN'e, Doç. Dr. Kamile SILAY'a ,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, örnek aldığım, tez danışmanım ve sayın hocam Prof. Dr.Didem ÖZDEMİR'e,

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, eğitimimde büyük katkısı olan ve bana yol gösteren, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, sayın hocam Doç. Dr. Öykü TAYFUR YÜREKLİ'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Salih BAŞER, Uzm. Dr. Nuray YILMAZ ÇAKMAK'a ve Uzm. Dr. Emin GEMCİOĞLU'na,

Beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve diğer klinik çalışanlarına,

Dört yıl beraber çalışmaktan keyif aldığım her konuda desteklerini hissettiğim, canım meslektaşlarım başta eş kıdemlim Ceren TUFAN olmak üzere Remzi EKİCİ ve İbrahim BAYRAK'a

Bugüne kadar sahip olduğum ve bundan sonraki başarılarımın mimarı olan, her zaman desteklerini hissettiğim, her zaman bana yol gösteren beni bu zorlu yolda yalnız bırakmayan canım annem, babam ve kardeşim Oğuz Burak UYAR'a,

Her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen canım kardeşim Canan DEMİRCİ'ye

Teşekkürlerimi sunarım. **Dr. Aybüke UYAR**

Ankara, 2020

ÖZET

Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) sıklığı dünya çapında giderek artan, gastrointestinal traktta relaps ve remisyonlarla giden kronik inflamasyonun hakim olduğu ve ekstraintestinal tutulumları ile de sistemik bir hastalık grubudur. Başlıca ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığından (CH) oluşmaktadır ve patogenezi net olmamakla birlikte otoimmün paterni olduğu düşünülmektedir. Otoimmün tiroid hastalıkları ve tiroid hormon bozuklukları ile İBH birlikteliği daha önce belirtilmiştir ancak arasındaki ilişki net olarak ortaya konmamıştır. Tiroid hormon sentezi için esansiyel olan iyot gıdalardan elde edilir ve diğer emilim bozukluğu oluşturan hastalıklar gibi İBH'da da iyot eksikliğinin normal popülasyona göre daha fazla izlendiği görülmüştür. Bu çalışmada İBH tanılı hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin, tiroid antikorlarının ve idrar iyot atılımının değerlendirilmesi amaçlandı. Aynı zamanda bu hastalarda tiroid ultrasonografi ile morfolojik özellikler ve nodül varlığı araştırıldı.

Materyal ve Yöntem: Bu çalışmada Mayıs 2019- Ekim 2019 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran ÜK ve CH tanısıyla takip edilen hastalar ve kontrol grubu olarak Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine rutin kontrole başvuran sağlıklı erişkinler değerlendirmeye alındı. Gebeler, 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar, kronik hastalığı olan, bilinen tiroid hastalığı olup bu nedenle daha önce ilaç kullanan hastalar, son 6 ayda tiroid metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı ve son 1 yılda iyotlu kontrast alımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Her grup için hastaların demografik özellikleri klinik ve patolojik bilgileri, tiroid stimülan hormon (TSH), serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), anti tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti tiroglobulin (anti-Tg) ve idrar iyot atılımı ve tiroid ultrasonografisi değerlendirilerek kaydedildi. İBH tanılı gruplarda ayrıca C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, hemoglobin (Hb), ferritin değerlerine bakıldı ve fizik muayeneleriyle değerlendirilerek hastalık aktivite skorları hesaplandı.

Bulgular: Araştırma popülasyonu 31 ÜK, 30 CH ve 31 sağlıklı kontrol grubundan oluştu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi. İBH tanılılarda hastalık aktiviteleri değerlendirildiğinde ÜK'da mayo skoruna göre ortanca hastalık aktivitesi

1 (min:0, max:7), Truelove Witts kriterine göre ise hastaların %77.4'ü hafif, %19.4'ü orta ve %3.2'si şiddetli aktivite olarak değerlendirildi. CH'da ise ortanca Crohn hastalık aktivite indeksi (CDAI) 88,5 (min:29, max:283) olarak belirlendi. İBH hastalarında sedimentasyon, CRP, Hb ve demir eksikliği anemisi varlığı açısından fark izlenmedi (p=0.384). Gruplar arasında TSH, sT3, sT4 düzeyleri benzer bulundu. ÜK grubunda 1 hastada hipotiroidi saptandı, CH ve kontrol grubunda ötiroidi mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ortanca anti-TPO düzeyi ÜK ve CH grubunda kontrol grubundan yüksek bulundu (sırasıyla p=0.043ve p=0.001). Anti-TPO pozitifliği ise CH grubunda %16,7, ÜK grubunda % 3.2 idi ve kontrol grubunda anti-TPO pozitif olan birey yoktu. Buna göre anti-TPO pozitifliği CH'da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek izlendi (p=0,019). ÜK ve CH hastalarında ortanca anti-Tg düzeyi benzer olup kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (sırasıyla p=0.022 ve p=0.004). Ortanca idrar iyot düzeyi ÜK grubunda 91.6 ug/L, CH grubunda 86 ug/L ve kontrol grubunda 89 ug/L idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.943). İyot eksikliği oranı her üç grupta da benzer şekilde %61 oranla düşük iyot alımı olarak bulundu (p=0.999). Hasta ve kontrol grubunda bakılan tiroid ultrasonografisinde gruplar arasında ortanca tiroid hacmi, ve color flow doppler patern dağılımları anlamlı farklılık göstermedi. Ancak parankim heterojenitesi açısından anlamlı fark izlendi (p=0.021). ÜK tanılı 7 (%22.6), CH tanılı 9 (%30) hastada parankim ileri derecede heterojen iken kontrol grubunda hiçbir hastada ileri derecede heterojenite yoktu. ÜK olan 12 (38.7%) hastada toplam 26, CH olan 14(46.7%) hastada toplam 32 ve kontrol grubunda 10 (%32.3) hastada toplam 14 adet nodül saptandı. Gruplar arasında nodül varlığı ve ortanca nodül sayısı ve nodüllerin bulundukları lob açısından fark saptanmadı (p=0.714). Nodül yapısı, ekojenite, kenar düzensizliği, sınır düzeni ve periferik halo varlığı açısından gruplar arasında fark yoktu (sırasıyla p=0.686, p=0.617, p=0.361, p=0.665, p=0.626 ve p=0.356). ÜK ve CH'da yaş, cinsiyet ve hastalık tutulum tipi ile hastalık aktiviteleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ÜK ve CH'da ultrasonografik olarak tiroid hacmi, parankim heterojenitesi ve tiroid kanlanma paterni ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. CH'da nodül olanlarda olmayanlara kıyasla ortanca CDAI skoru daha düşük saptandı (65 ve 138.5; p=0.048), ve nodül sayısı ile CDAI skoru arasında negatif korelasyon saptandı (r =-0,408; p=0,042).

Sonuç: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları bağırsaklarda kronik inflamasyon ile seyreden, emilim bozukluğu ve ekstraintestinal tutulumlar ile seyreden sistemik bir hastalıktır. ÜK ve CH otoimmün hastalıklarla sıklıkla birliktelik göstermektedir, ancak tiroid hastalıkları kesin ekstraintestinal tutulum olarak henüz kabul edilmemiştir. Çalışmamızda hafif ve orta şiddetli hastalık aktivitesi olan İBH'lılarda tiroid fonksiyonlarında kontrole göre farklılık gözlenmediğini saptadık. Özellikle CH'da belirgin olmak üzere anti-TPO, anti-Tg gibi otoimmün tiroid hastalık belirteçlerini anlamlı yüksek saptadık. Bağırsak florasındaki bozulma, protein kaybettiren enteropatiye neden olması, yardımcı T lenfosit (Th1)/ sitotoksik T lenfosit (Th2) aracılıklı immünite hakimiyeti gibi sebepler nedeni ile İBH'da özellikle CH'da otoimmün tiroid hastalığının eşlik ettiği söylenebilir. İBH tanılı hastalarda özellikle CH'da tiroid otoimmünitesi eşlik edebileceğinden periyodik olarak tiroid fonksiyon testleri ve antikorları değerlendirilmeli, hastalarda iyot alımı sorgulanarak beslenme önerilerinde bulunulmalıdır. İBH ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi detaylandırmak ve İBH hastalık aktivitesinin bu konudaki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla, tiroid fonksiyon bozuklukları ve tiroid morfolojisi ile ilgili daha geniş popülasyonlarda daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, Otoimmün tiroid hastalıkları, idrarda iyot atılımı, tiroid ultrasonografi

ABSTRACT

Aim: Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of diseases with an increase in worldwide prevalence, characterized by chronic inflammation in gastrointestinal tract with relapses and remissions, also considered as a systemic disease due to its extraintestinal involvements. IBD, although it is not clear, is considered to have an autoimmune pattern in its pathogenesis and mainly consisted of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The coexistence of IBD with autoimmune thyroid disease and thyroid hormone disorders is expressed by other studies yet a certain coherence couldn't be stated. The iodine which is essential for the production of thyroid hormones, is obtained by food intake and is shown to be more deficient than normal population in conditions which cause malabsorption such as IBD. In this study we examined thyroid hormones, thyroid antibodies and urine iodine excretion in patients diagnosed with IBD. We also examined thyroid morphology and characteristics including thyroid nodule properties in IBD patients.

Materials and Methods: In this study, IBD patients who were referred to Gastroenterology policlinics and were admitted in Gastroenterology wards of Ankara City Hospital, and control group of healthy adults applying for routine control to Endocrinology policlinics were examined between May 2019 and October 2019. Pregnant patients, patients younger than 18 years old and older than 65 years old, patients with chronic diseases, patients with known thyroid disorders that required medication, intake of any drugs in the last 6 months that could affect thyroid metabolism and iodinated contrast uptake in the recent year were not included in the study. Demographic features, clinical and pathologic data, thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodithyronine (fT3), free thyroxin (fT4), anti thyroid peroxidase (anti-TPO), anti thyroglobuline (anti-Tg), urinary iodine excretion levels and thyroid ultrasound properties were recorded in each group. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate, hemoglobine (Hb), and ferritine is also analyzed in IBD group and recorded along with their physical examination notes in order to calculate their disease activity.

Results: The study consisted of 31 UC, 30 CD and 31 healthy control group. Age and gender distribution between the groups were similar. The disease acitivity in UC according to mayo score system was found 1 in mean (min:0, max:7), whereas according to Truelove

and Witts' %77.4 patients were considered mild, %19.4 were moderate and %3.2 were found to have severe activity. Crohn disease activity index (CDAI) was found 88.5 in mean (min:29, max:283) in patients with CD. No statistical significance was found between IBD patients with sedimentation, CRP, Hb and iron deficiency anemia (p=0.384). TSH, fT3, fT4 were found similar between groups. Only one patient was diagnosed with hypothyroidism in UC group whereas all patients in CD and control groups were euthyroid but not found statistically significant. Mean anti-TPO levels were found higher than controls in patients with UC and CD (respectively p=0.043ve p=0.001). Anti-TPO was found positive in %16.7 of CD and %3.2 of UC patients whereas there were none in the control group. Due to this finding positive anti-TPO was significantly higher than the control group (p=0,019). Mean anti-Tg levels were similar in UC and CD patients and also higher than found in the control group (respectively p=0.022 ve p=0.004). Mean urine iodine excretion found in UC group was 91.6 ug/L, in CD group 86 ug/L and in the control group 89 ug/L with no statistical significance (p=0.943). İodine deficiency rate was also similar between the groups and detected in %61 of the patients in all groups (p=0.999). According to the thyroid ultrasonography examination in IBD and control patients, mean thyroid volume and color flow doppler patern showed no statistical significance between any of the groups. However significant difference in parenchymal heterogenity was observed (p=0.021). Thyroid parenchyma was found severely heterogenous in 7 patients(%22.6) with UC, 9 patients with CD (%30), whereas none found in the control group. Thyroid nodules were detected in 12 patients with UC (38.7%) in a total number of 26, in 14 patients with CD (46.7%) in a total number of 14 and in 10 patients in control group(%32.3) had 14 nodules as total. There were no significance found between the groups in presence, number and the location of the nodules (p=0.714). Also the structure, echogenity, margin irregularity, border regularity and peripheral halo presence in the nodules were found similar between the groups (respectively p=0.686, p=0.617, p=0.361, p=0.665, p=0.626 ve p=0.356). Age, gender and disease involvement type was not found relatable to the disease activity in UC and CD. Similarly thyroid volume assessed with ultrasonography, parenchymal heterogenity, thyroid blood flow pattern and disease activity was not found significant. Mean CDAI was found lower in the CD patients which thyroid nodules were detected than CD patients without nodules (65 and 138.5; p=0.048),and a negative correlation was found between CDAI and nodule number (r =-0,408; p=0,042).

Conclusion: Inflammatory bowel disease is characterized by chronic inflammation in gastrointestinal tract, causing malabsorption and also a systemic disease with its extraintestinal involvements. UC and CD are often related with autoimmune diseases but thyroid diseases are yet considered as an extraintestinal involvement of the IBD. In this study we detected no significal difference in thyroid hormones between IBD patients with mild to moderate disease acitivity and control group. We also stated that autoimmune thyroid disease indicators such as anti-TPO and anti-Tg were higher in the IBD group than the control group being more evident especially in CD. Because of causes such as disruption in the gut flora, causing protein losing enteropathy and helper T lymphocyte (Th1) / cytotoxic T lymphocyte (Th2) mediated immunity dominance, autoimmune thyroid diseases can be said to accompany IBD especially CD. According to this, thyroid functions and antibodies should be assessed periodically in IBD patients especially in CD and iodine intake should be questioned and nutrition suggestions should be given to those individuals. To elaborate the relationship between IBD and thyroid diseases and evaluate the impact of IBD disease activity on this issue, more extensive studies should be conducted about thyroid dysfunctions and thyroid morphology in larger populations.

Key words: Inflammatory bowel disease, autoimmune thyroid diseases, urine iodine excretion, thyroid ultrasonography

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
ÖZET ..... **ii**
ABSTRACT ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **viii**
KISALTMALAR ..... **x**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **xiii**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **xiv**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tiroid Anatomisi 3
2.2. Tiroid Histolojisi 4
2.3. Tiroid Embriyolojisi 4
2.4. Tiroid Fizyolojisi 5
2.4.1. Tiroid Hormon Biyosentezi ve Sekresyonu 5
2.4.2. Tiroid Hormon Taşınması 8
2.4.3. Tiroid Hormon Üretiminin Regülasyonu 9
2.4.4. İyot Metabolizması 10
2.4.5. Dünyada ve Türkiye'de İyot Eksikliği ve Önemi 11
2.5.1. Konjenital Anomalileri 12
2.5.2. Tiroid Hastalıkları 13
2.5.2.1. Subklinik Hipotiroidizm 13
2.5.2.2. Hipotiroidi 14
2.5.2.3. Subklinik Hipertiroidi 15
2.5.2.4. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz 16
2.5.3. Tiroiditler 18
2.5.3.1. Hashimoto Tiroiditi 19
2.5.3.2. Akut tiroidit (Süpüratif tiroidit) 20
2.5.3.3. Ağrısız Postpartum Tiroidit 20
2.5.3.4. Subakut Granülomatöz Tiroidit (de Quervain tiroiditi) 21
2.5.3.5. Riedel Tiroiditi 22

2.5.3.6. Diğer Tiroiditler (Radyasyon/İlaç/Travma İlişkili) 22
2.5.4. Nodüler Tiroid Hastalıkları 23
2.5.4.1. Tiroid Bezi Hastalıklarında Ultrasonografi 23
2.5.4.2. Benign Tiroid Nodülleri 25
2.5.4.3. Malign Tiroid Nodülleri 27
2.5.4.4. Tiroid Kanserleri 27
2.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanım 29
2.7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Epidemiyolojisi 30
2.8. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Etiyopatogenezi 30
2.9. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Klinik Özellikleri 32
2.9.1. Ülseratif Kolit 32
2.9.2. Crohn Hastalığı 32
2.9.3. Ekstraintestinal Tutulumları 33
2.10. Tanı ve Hastalık Aktivite Sınıflandırması 37
2.11. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tedavisi 41
3. MATERYAL VE YÖNTEM 43
3.1. Hastalar ve Yöntem 43
3.2. Çalışma Tasarımı 44
3.3. İstatiksel Analiz 46
4. BULGULAR 48
5. TARTIŞMA 56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 64
7. KAYNAKLAR 65
8. EKLER 84
EK-1. Etik Kurul Raporu 84
9. ÖZGEÇMİŞ 85

KISALTMALAR

İBH	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
ÜK	Ülseratif kolit
CH	Crohn hastalığı
T4	Tiroksin
T3	Triiyodotironin
TBPA	Tiroksin bağlayıcı prealbumin
TBG	Tiroksin bağlayıcı globülin
sT3	Serbest T3
sT4	Serbest T4
Anti-TPO	Anti tiroid peroksidaz
Anti-Tg	Anti tiroglobulin
TSH	Tirotropin/ Tiroid stimülan hormon
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
NIS	Na/I simporter
rT3	Reverse T3
TPO	Tiroid peroksidaz
mRNA	Mesajcı Ribonükleik asit
PTU	Propiltiyourasil
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
LT4	Levotiroksin
IL-2	İnterlökin-2
TA	Toksik adenom
TMNG	Toksik multinodüler guatr
ATA	Amerikan tiroid derneği/American thyroid
HLA	Human lökosit antijen
TRAb	TSH reseptör antikoru
RAİ	Radyoaktif iyot
ATİ	Antitiroid ilaç

İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
CRP	C-reaktif protein
IgG4	İmmünglobulin G4
AP	Ön-Arka
T	Transvers
ÖBA	Önemi belirsiz atipi
ÖBFL	Önemi belirsiz foliküler lezyon
PTK	Papiller tiroid kanseri
FTK	Foliküler tiroid kanseri
MTK	Medüller tiroid kanseri
DTK	Diferansiye tiroid kanseri
MEN	Multipl endokrin neoplazi
Th1	Yardımcı T hücresi-1(lenfosit)
Th2	Sitotoksik T lenfosit
EİT	Ekstraintestinal tutulum
Anti-TNF	Anti tümör nekrozis faktör
PSK	Primer sklerozan kolanjit
VTE	Venöz tromboembolizm
CDAİ	Crohn hastalığı aktivite indeksi
SPSS	Statistical package for social sciences
IL-18	İnterlökin-18
Th17	Yardımcı T hücresi 17
HLA B27	Human lökosit antijen B27
IF alfa	İnterferon alfa
CD40	Cluster of differantiation (Başkalaşım
CTLA4	Sitotoksik T lenfosit antijeni 4
PTPN22	Protein Tirozin Fosfataz Non reseptör Tip 22
FCRL3	Fc reseptör benzeri protein 3
Hb	Hemoglobin
IL-17	İnterlökin-17

IL-4	İnterlökin-4
DEA	Demir eksikliği anemisi
IL-23	İnterlökin-23
IL-10	İnterlökin-10

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. İdrarda iyot değerleri ve iyot durumu sınıflandırması. 11
Tablo 2.2. Tiroiditler ve özellikleri 19
Tablo 2.3. ATA 2015 nodül risk sınıflaması. 26
Tablo 2.4. Truelove/Witts ülseratif kolit aktivite sınıflaması. 40
Tablo 2.5. Ülseratif kolit mayo skoru. 40
Tablo 2.6. Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAİ). 41
Tablo 4.1. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda demografik ve klinik özelliklerin dağılımı. 48
Tablo 4.2. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda laboratuvar bulguları ve idrar iyot düzeyi. 49
Tablo 4.3. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda tiroid ultrasonografi bulguları 50
Tablo 4.4. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri. 51
Tablo 4.5. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olanlarda hastalık aktivitesi ile demografik bulgular arasındaki ilişki. 52
Tablo 4.6. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olanlarda hastalık aktivitesi ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki. 53
Tablo 4.7. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olanlarda hastalık aktivitesi ile tiroid ultrasonografi bulguları arasındaki ilişki 55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Tiroksinden triiyodotironin ve reverse triiyodotironin oluşumu. 6
Şekil 4.1. Crohn hastalarında Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi ile tiroid nodül sayısı arasındaki ilişki..... 54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) başlığı altında iki majör hastalık bulunur; bunlar ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığıdır (CH). ÜK ve CH'nın kendilerine özgü patolojik ve klinik özellikleri olmasına rağmen patogenezleri hala net değildir.

Ülseratif kolit kolonun mukozal tabakasında relaps ve remisyonlarla karakterize epizodlarla giden kronik inflamatuar bir hastalıktır. Hemen hemen her zaman rektumu tutar ve tipik olarak kolonun proksimal segmentlerine doğru ilerleyici tarzda seyir gösterir (1). Crohn hastalığı ise tüm gastrointestinal traktı tutabilen fakat en sık ileum ve proksimal kolon tutulumu ile seyreden, transmural inflamasyon ve atlayıcı lezyonlarla karakterize bir hastalıktır. CH'da transmural inflamasyon sebebi ile ÜK'da izlenmeyen fibrozis, striktürler ve obstrüktif klinik prezentasyonlar izlenmektedir (2). Yılda 100.000 kişide bir görülen insidans ve prevelans oranları Avrupa'da ÜK için 24.3/505 kişi, CH için 12.7/322 kişi iken; Asya ve Orta Doğu'da ÜK için 6.3/114 kişi, CH'da 5/29 kişi; Kuzey Amerika'da ÜK için 19.2/249 kişi, CH için 20.2/319 kişi olup azımsanamayacak ölçüde tüm dünyada görülmektedir (3).

Tiroid bezi yaklaşık 10-20 gram ağırlığında, tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) sentezleyen, ultrasonografik olarak erkeklerde kadınlardan biraz daha büyük gözlenen ve büyüklüğü yaş ve vücut ağırlığı ile artan, iyot alım artışı ile azalan bir endokrin bezdir (4, 5). İyot, normal tiroid fonksiyonu için esansiyeldir ve iyot içeren gıdalardan elde edilir. Önerilen günlük iyot alımı adölesan ve erişkinlerde 150 mcg, gebe kadınlarda 220 mcg, laktasyondaki kadınlarda 290 mcg'dir. İyot eksikliği üriner iyot atılımı ile tanımlanıp, idrarda iyot seviyesi 50-99 mcg/L ise hafif, 20-49 mcg/L ise orta ve <20 mcg/L ise ciddi iyot eksikliği olarak sınıflandırılmaktadır. Üriner iyot değerleri genelde oral alımın %70-80'ini göstermektedir. İyot eksikliği çocuklarda öğrenme eksikliğine ve tiroid bezi büyümesine neden olmaktadır. Ciddi iyot eksikliğinde fetüs ve bebeklerde ciddi mental ve büyüme geriliği görülür (6).

Tüm dünyada tiroid kanserlerinin insidansı artmaktadır. Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) en sık görülen tiroid kanseri subtipidir ve iki kategoriye ayrılır:

Bunlar papiller tiroid kanseri (PTK) (%85) ve foliküler tiroid kanseridir (FTK) (%15) (7). Tiroid bezinin benign hastalıkları arasında ise; bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı (tiroid hormon direnci), subklinik hipotiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, tirotoksikoz, akut tiroidit, subakut granülomatöz tiroidit, De Quervain tiroiditi, sessiz (ağrısız, postpartum) tiroidit, kronik tiroidit (Hashimoto tiroiditi), Riedel tiroiditi (Ig G4 aracılıklı) ve ötiroid diffüz guatr bulunmaktadır.

İBH ve tiroid hastalıklarının patofizyolojisinde otoimmünite yer aldığı için bu hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır. Örneğin ÜK ve Hashimato hastalığı birlikteliği, ve CH ve amiloid guatr birlikteliğinin sık olduğu bildirilmiştir (8). Konjenital hipotiroidizmli hastalarda İBH riski normal popülasyona göre daha fazladır (9). Bu hastalıkların beraberliğinin yanı sıra İBH tanılı hastalarda hormon seviyelerinde de farklılıklar izlenmiştir. Bazı çalışmalar ÜK ve CH hastalarında bakılan tiroksin binding prealbumin (TBPA) ve albümin düzeylerinin sağlıklı popülasyona göre anlamlı düşük, tiroksin binding globülinin (TBG) ise sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğunu göstermiş olup; İBH'lılarda T4 ve T3 düzeylerinin yanlış olabileceği ve bu sebeple hipertiroidi yanlış tanısının sık olabileceği belirtilmiştir (10). Hatta İBH ve tiroid hastalığı olan hastalarda tiroid fonksiyonlarının İBH aktivitesi ile direkt ilişkisi olabileceği öngörülmüştür. Yapılan bir çalışmada ÜK ile birliktelik gösteren tirotoksikozlarda; hastaların kolitleri tirotoksikoz tabloları düzelmeden gerilememiş bunda da immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmüştür (11). İBH hastaları ile ilgili yapılan bir başka çalışmada ise; İBH'lı hastalarda normal popülasyona göre daha fazla tiroid nodülü izlenmiş ve nodül sayısı ile İBH belirteçleri (eritrosit sedimentasyon hızı-fekal kalprotektin) arasında pozitif korelasyon olduğu, İBH aktivitesi ve ciddiyeti arttıkça serbest T3 (sT3), serbest T4'ün (sT4) azaldığı; anti tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti tiroglobulin (anti-Tg) ve nodül sayısının arttığı görülmüştür (12). Tiroid hormonlarının sentezi için esansiyel olan iyotun emildiği bağırsak sisteminin inflamasyonu ile giden İBH'da iyot eksikliği normal popülasyona göre daha fazla izlenmektedir (13). Yaptığımız bu çalışma ile İBH tanısıyla takip edilen hastaların tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikorları, tiroid ultrasonografisi ve idrarda iyot değerlerini tespit ederek İBH ile tiroid hastalıkları ve iyot düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik ve bu ilişki çerçevesinde İBH tanısı olan hastalarda belirtilen tetkiklerin tanı esnasında ve/veya takipte uygulanmasının faydasını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Anatomisi

Tiroid bezi boynun ön bölümünde, larinksin yarı alt-ön ve trakeanın üst-ön bölümünde yer alan, görünüşü kelebek şeklinde olan bir endokrin organdır. Kıvamı oldukça yumuşaktır, bu nedenle normal bir tiroid dokusunu palpe etmek zor olabilir. Sağ lob, sol lob, istmus ve piramidal lob olmak üzere 4 kısımdan oluşur (14). Tiroid bezinin ağırlığı normal erişkinlerde 10-20 gram arasında değişmektedir (4). Ultrasonografi ile ölçülen tiroid volümü ise erkeklerde kadınlara göre biraz daha büyük ölçülmekte olup, bu ölçüm yaş ve vücut ağırlığı ile artarken artmış iyot alımı ile azalır (5).

Asimetrik koni şeklinde olan lobların boyutları uzunluk x genişlik x derinlik olarak sırasıyla 45 x 18 x 15 mm kadardır; her bir değer için kabaca ±5 mm gibi farklılıklar düşünülebilir. İki lob eşit boyutta olmayabilir. İstmus 20 x 5 x 5 mm'dir. Bezin yüzeyi hafifçe mikrolobüle, kahverengi kırmızı renktedir (15, 16) .

Normal tiroid bezi larinksin hemen kuyruğundan başlayarak trakeanın anterolateral bölümünü çepeçevre sarar. Tiroid trakea ve özefagus ile medial olarak, karotid kılıfla ise lateral olarak sınırlanır. Tiroid bezi sternokleidomastoid kası ve üç adet boyun kası (sternohyoid, sternotiroid ve omohiyoid kasın üst bölümü) ile de önden ve lateralden sınırlandırılmıştır (14).

İstmus adı verilen ve genelde ikinci ve üçüncü trakeal halkaların üstünde bulunan ince bir tiroid dokusu ile sağ ve sol loblar birleşir. Bazen istmus normalden geniş olabilir ve küçük bir piramidal lob içerebilir. Piramidal lob istmustan yukarı hyoid kemiğin seviyesine kadar uzanabilir (17). Piramidal lobdan hyoid kemiğe uzanan fibröz bir trakt (oblitere tiroglossal kanal) kalabilir ve bu yapıdan tiroglossal kanal kisti gelişebilir (18).

Kanlanma

Tiroid bezi ağırlığı ile oranlandığında vücudun en fazla kanlanan organlarındandır; 6 ml/gr tiroid/dk ile beyinden sonra ikinci sıradadır. Tiroid bezinin arteryel kan kaynağı başlıca sağ superior, sol superior ve inferior tiroid arterlerdendir

ki bu arterler tiroservikal trunkus ve eksternal carotid arterlerden köken alır. Venöz drenajı ise superior, orta ve inferior tiroidal venlerle sağlanır ve bu venler internal juguler vene ve innominat vene drene olurlar (14).

Sinirleri

Superior laringeal sinirler: Sağ ve sol superior laringeal sinirler kafatasından çıkan sağ ve sol vagus sinirinden köken alırlar. Eksternal-internal dallara ayrılırlar. Krikotiroid kaslar üzerinde motor ve larinksin duyu fonksiyonunu yerine getirir (19).

Rekürren Laringeal sinir: Sağ ve sol rekurren laringeal sinir larinksin hem motor hem duyu fonksiyonlarını yerine getirir. Bu sinir krikotiroid kas dışında tüm larinksin kaslarını innerve ederken subglottik alanında duyusundan sorumludur. Rekurren laringeal sinir aynı zamanda vokal kordların abduksiyon ve adduksiyon motor fonksiyonlarını sağlar (20, 21).

2.2. Tiroid Histolojisi

Mikroskopik olarak tiroid bezi her biri tek kat folikül hücreleri ile çevrili ortası kolloid dolu (çoğunlukla tiroglobulin) sferik foliküllerin birleşmesinden oluşmaktadır. Foliküller 100-300 mμ çapında olup çeperi tek sıra tirositten (tiroid parankim hücresi) oluşur. Tirositler kuboidal veya kolumnar şekillidir (16). Hücre şekli fonksiyonel uyarı ile değişir. Uyarılmamış foliküllerde hücre yüksekliği az olur (daha yassılaşmış) ve lümende kolloid artar. Buna karşın uyarılmış foliküllerde hücre yüksekliği artar, kolumnar özellik kazanır ve lümende kolloid azalır. Onbeş-otuz tirosit etrafındaki mezankimal doku, arteriol, venül ve lenfatik damarları ile bir ünite oluşturur; buna tiroid lobülü denir (16, 22).

2.3. Tiroid Embriyolojisi

Tiroid bezi başlıca endodermden köken alıp, tiroid gelişimi gestasyonun üçüncü haftasında saptanabilir. On haftadan önceki safha prekolloid safha olarak adlandırılır ve bu safhada tiroid hücreleri birbirinden ayrıdır, sitoplazmada iz halinde kolloid izlenebilir. On-onbirinci haftalar kolloid safha olarak nitelendirilir. Bu safhada

hücreler birbirlerine daha yaklaşırlar ve kolloid içerikleri artar. Onbir haftadan sonrası foliküler safha olarak nitelendirilir. Tiroid hücreleri follikül oluşturacak şekilde birbirlerine eklenerek bir küresel yapı oluştururlar ve ortadaki boşlukta kolloid oluşmaya başlar. Dokuz-onuncu haftalarda iyot alım fonksiyonu ve 10-11. haftalarda hormon sentezi başlar. Ancak sentez edilen hormon minimaldir, salgılanma ve fonksiyone olma dinamiği yoktur. Yirmi-yirmidört haftalardan itibaren hipotalamo-hipofizer sistemin gelişmesi, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve tiroid stimülan hormon – tirotropin (TSH) salgısının etkinleşmesiyle, tiroidden aktif hormon salgısı başlar. Bu andan itibaren fetüs kendi hormon salgısını yapabilir. TRH 9. haftada, TSH 10. haftada görülür, ancak henüz salgılanma düzeyinde değillerdir; yani hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında etkin değillerdir. Bu aks 20-24. haftada etkinleşir (22-24). Yüzde elli beş hastada görülen piramidal lob foramen çekumdaki farinksden alçalan tiroglossal kanalın göçünden köken alır. Tiroglossal kanal bu göçünden sonra oblitere olarak kapanır, eğer kapanmazsa tiroglossal kanal kisti olarak karşımıza çıkar (18).

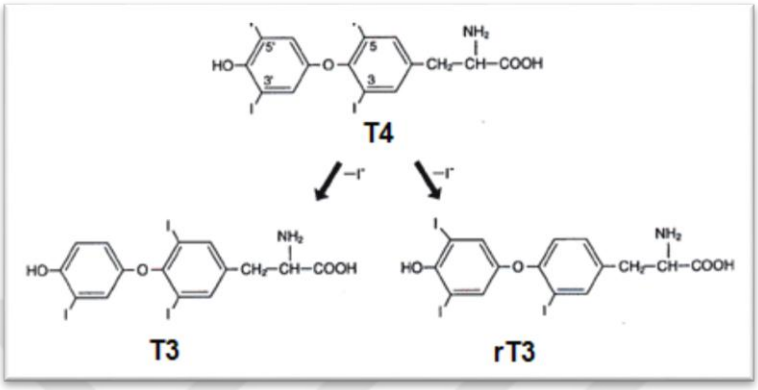
Ultimobrankial cisimler dördüncü ve beşinci brankial ceplerden köken alan nöral krest hücrelerinden oluşur ki bunlar tiroid bezinin üst üçte birlik kısmını oluşturur. Kalsitonin sentezleyen C hücreleri tiroidin binde birlik bir kısmını oluşturmakla birlikte tiroid loblarının üst kesimlerinde yoğun olarak bulunmaktadır (25).

2.4. Tiroid Fizyolojisi

2.4.1. Tiroid Hormon Biyosentezi ve Sekresyonu

Biyolojik olarak aktif olan iki tane tiroid hormonu bulunur; bunlar tiroksin (T4) ve 3,5,3’-triiyodotironin (T3) dür (Şekil 2.1). Bir tirozin molekülüne eter bağı ile fenil halkasının bağlanması sonucu oluşurlar. Her iki hormonda da tirozin(iç) halkasında ikişer iyot atomu bulunur. Birbirinden farkı ise T4’de fenil(dış) halkasında iki iyot atomu varken T3’de fenil halkasında tek iyot atomu bulunmasıdır. T4 ün iç halkasındaki iyotun biri çıkarıldığında oluşan bileşim ise 3,3’,5’-triiyodotironindir [reverse T3 (rT3)] ki bu form herhangi bir biyolojik aktiviteye sahip değildir. (Şekil 2.1)

T4 sadece tiroid bezinin bir ürünü iken, T3 tiroid dışı dokulardan T4'ün deiyodinizasyonu ile de oluşabilmektedir. Tiroid bezinin içinde hem sentezde hem depolamada görev alan tiroglobulin içinde büyük miktarlarda T4 ve T3 bulunmaktadır, tiroid hormonlarının bu şekilde depolanması sebebiyle gerekli hallerde sentezlenmeden direk salınabilmektedirler (26).



Şekil 2.1. Tiroksinden triiyodotironin ve reverse triiyodotironin oluşumu.

Tiroid hormonu tiroid bezinde aşağıdaki aşamalardan geçerek sentezlenir (27):

1. Tiroid içine iyot transportu (tuzaklama): İyot tiroidin foliküler hücrelerine kimyasal ve elektriksel gradiente karşı taşınır. Bu taşınma sodyumun taşınmasına bağımlı enerji ve oksidatif metabolizma gerektiren bir işlemdir, bu sayede tirositlerin içinde plazmaya oranla 30-40 kat daha fazla iyot konsantrasyonu oluşur (28). Tirositlere iyotu taşıyan Na/I simporter (NIS) membrana bağlı olup fizyolojik olarak TSH ile stimüle edilirken patolojik olarak Graves hastalığındaki TSH reseptör antikoru ile uyarılır. Yüksek miktarlardaki iyot hem NIS aktivitesini hem de NIS gen ekspresyonunu inhibe ederek otoregülasyonu sağlar (26).

2. İyot oksidasyonu ve tiroglobulin içindeki tirozil rezidülerinin iyodinizasyonu (organifikasyonu): Tiroid foliküler hücrelerinde iyot hızlıca hücrelerin apikal membranına diffüze olarak pendrin adı verilen iyot-klor taşıyıcı bir membran proteini ile apikal hücre membranındaki ekzositotik veziküle taşınır. Bu veziküllerde iyot hemen okside edilerek tiroglobulinden arta kalan tirozil molekülüne kovalent bağlanır. İyotun bu oksidasyonu hidrojen peroksit gerektiren bir reaksiyonla tiroid peroksidaz (TPO) tarafından katalizlenir (26).

3. Tiroglobulin içindeki iyodotirozil rezidülerinin çiftlenmesi:

Tiroglobulin içindeki iyodotirozil rezidülerinin çiftlenmesi de TPO tarafından katalizlenir. T4 iki tane diiyodotirozin molekülünün birleşmesi ile oluşurken T3 bir adet monoiyodotirozin ve bir diiyodotirozinin birleşiminden oluşur.

4. Kolloidin endositozu ve hormon salınımı: T4 ve T3 ün serbestleştirilebilmesi için tiroglobulin tiroid foleküler hücrelerine kolloid damlacıkları olarak geri emilir. Bu damlacıklar lizozomlarla füzyon oluşturup fagolizozomları meydana getirirler. Oluşan fagolizozomların içinde tiroglobulin T4, T3 ve yapıtaşı olan aminoasitlere hidrolize edilir, aynı zamanda bir kısım T4 de T3'e çevrilir. Hormonlar daha sonra dolaşıma katılmak üzere ekstraselüler sıvıya sekrete edilir.

5. İyot geri dönüşümü: Tiroglobulinden serbestlenen iyodotirozinler iyodotirozin deiyodinaz enzimi ile deiyodinize edilir. Bu iyotun çoğu daha sonra tiroid hormon sentezi için geri dönüştürülür. İyodotirozin deiyodinazı kodlayan DEHAL1 genindeki homozigot mutasyonlar iyodotirozin deiyodinidaz eksikliği ve herediter bazen de ciddi hipotiroidizim ve guatr ile sonuçlanır (29).

Tiroglobulin: Tiroglobulin 660 kilodaltonluk, iki tane subunitten oluşan bir glikoproteindir. En çok tiroid folikül lümeninde bulunan tiroglobulin, 140 tirozil rezidüsü içerir ve her birinin ağırlığının %0.1-%1 kadarı iyottur (30). Tiroid bezinden günde yaklaşık 100 mcg tiroglobulin salınmaktadır. Bu miktar her gün salınan 100 mcg T4'ü karşılamak için hidrolize edilmesi gereken 25 mg tiroglobulinin sadece küçük bir bölümüdür.

Tiroid Peroksidaz (TPO): TPO membran bağımlı 102 kilodaltonluk bir glikoprotein olup hem iyot oksidasyonunu hemde tiroglobulinin tirozin rezidülerine iyodun kovalent bağlanmasını katalizlaeyen bir enzimdir.

Ekstratiroidal T3 üretimi: T3 hormonunun yaklaşık %80'i ekstratirodial dokudaki T4'ün 5' -deiyodinizasyonu ile üretilir. T4 den T3 oluşumunu sağlayan bu reaksiyon tip 1 ve tip 2 T4-5'-deiyodinaz adı verilen, plazma membranı ve mikrozomda bulunan bu enzimler ile sağlanır (31). Karaciğer ve böbreklerde bol

miktarda deiyodinaz aktivitesi mevcuttur, bu nedenle bu organlar serum T3'ün başlıca kaynağıdır.

Tip 1 T4-5'-deiyodinaz karaciğer, böbrek ve tiroid bezinde daha fazla bulunmaktadır. Tip 2 T4-5'-deiyodinaz kas, beyin hipofiz bezi, cilt ve plasentada fazla bulunmaktadır.

Genele bakıldığında ekstratiroidal olarak üretilen serum T3 ün yaklaşık %65'i tip 2 deiyodinaz ile oluşturulur iken %35'i tip 1 deiyodinaz ile oluşturulmaktadır. Hipotiroidizmde tip 2 deiyodinazın katkısı daha fazla iken hipertiroidizmde daha azdır (32).

Tiroksin (T4): T4'ün günlük üretimi 80-100 mcg'dır ve hepsi tiroid bezinde üretilmektedir. Tiroid dışı T4 havuzunda ise 800 -1000 mcg T4 bulunmaktadır ki çoğu ekstraselülerdir. T4 ün T3'e deiyodinizasyonu artmış biyolojik aktiviteye neden olur ancak T4'ün diğer metabolitleri biyolojik olarak inaktiftir (33, 34).

Triiyodotironin (T3): T3 ün büyük kısmı (yaklaşık %80'i) T4 ün ekstratiroidal dokularda deiyodinizasyonu ile, geri kalanı tiroid bezinden üretilmektedir. Günlük T3 üretimi 30-40 mcg arası değişmektedir. Ekstratiroidal T3 havuzunun (yaklaşık 50 mcg) çoğunluğunu intraselüler olan T3 oluşturur.

2.4.2. Tiroid Hormon Taşınması

Her iki tiroid hormonu da dolaşımda plazma proteinlerine bağlı halde bulunurlar. T4ün yalnızca %0.04'ü, T3ün ise %0.4'ü hedef dokularda görev almak üzere serbest formda bulunurlar. Tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesini serbest T4 ve serbest T3 belirler. Bağlayıcı proteinler ise serbest formların konsantrasyonunun belirli sınırlarda kalmasını sağlarken aynı zamanda T4 ve T3'ün devamlı ve anında dokulara ulaşabilmesini sağlar. Bu proteinlerin hem depolama hem tampon görevleri vardır. Tiroid hormonlarını taşıyan üç esas protein bulunur. Bunlar; tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), transtiretin (eski adıyla tiroksin bağlayıcı prealbumin -TBPA) ve albümindir(26, 35).

Serum serbest T4 ve T3, hücre içine taşıyıcı aracılıklı transportla ve bazen difüzyon ile girer. Tiroid hormonları metabolizma üzerine olan etkilerini genelde

nükleer reseptörlerine bağlanarak mesajcı RNA(mRNA) sentez kontrolüyle sağlarlar(36).

2.4.3. Tiroid Hormon Üretiminin Regülasyonu

Tiroid glandının büyümesi ve fonksiyon göstermesi hipotalamik-hipofizer-tiroid aksının ve otoregülasyonu sağlayan iyot gibi elementlerin kontrolündedir. TRH ön hipofizdeki hücreleri uyararak TSH salgılanmasını sağlayarak tiroid glandında büyüme ve hormon sekresyonunu sağlar. Buna ek olarak pituiter ve periferal dokulardaki deiyodinazlar T4'ü daha aktif bir iyodotironin olan T3'e doku spesifik dönüşümünü sağlayarak tiroid hormon etkilerini modüle ederler (26).

Tiroid hormonunun üretimi iki şekilde regüle edilir.

1. T4 ve T3'ün tiroidal biyosentez ve sekresyonunun TSH ile regülasyonu.

TSH, ön hipofizdeki tirotrop hücrelerden sentezlenerek salınan 28 kilodaltonluk bir glikoproteindir ve non kovalent olarak bağlanmış alfa ve beta subünitlerden oluşmuştur. TSH'nın alfa subüniti luteinize edici hormon, folikül stimüle edici hormon ve koryonik gonadotropin hormonlanın alfa subuniti ile aynıdır. Ancak beta subuniti TSH'ya özel olup hormonun biyolojik spesifitesi olmasını sağlar. TSH tiroid hormonlarının sentez ve sekresyonu ile ilgili tüm basamakları stimüle eder (37). TSH aynı zamanda intermedier metabolizmayı ve tiroid dokusundaki birçok genin ekspresyonunu stimüle ederek tiroid hiperplazisine ve hipertrofisine neden olur.

TSH sekresyonu normal insanlarda 75'den 150 mU/gün arası değişim gösterir ve pulsatil olup TSH konsantrasyonları sabaha göre akşamüstü saatlerinde %50-%100'e kadar daha yüksek görülür. TSH sekresyonu serum T3 ve T4 konsantrasyonlarındaki çok küçük artışlarında bile inhibe edilirken, T3 ve T4'ün serum konsantrasyonlarındaki az miktardaki düşüşlerde TSH sekresyonu artar. Bu TSH sekresyonundaki sıkı kontrol sonucu tiroid hormon sekresyonu sınırlı limitler arası kalmaktadır. T4 ve T3, TSH ve TRH'nın hem sentezini hem de salınmasını inhibe ederler (38).

TRH 26 kilodaltonluk bir tripeptiddir. Ön hipofizdeki hücreleri uyararak TSH salgılanmasına neden olur ve tiroid bezinde büyüne ve hormon sekresyonunu uyarır.

TRH hipotalamusta en çok median eminans ve paraventriküler nükleusta bulunur (39). TRH daha düşük oranlarda santral sinir sisteminin başka bölgelerinde, hipofiz bezinde, gastrointestinal sistemde, pankreatik adacıklarda ve üreme sisteminde bulunur ancak bu bölgelerdeki TRH'nın fonksiyonu bilinmemektedir. TRH sekresyonunun da TSH sekresyonu gibi pulsatil olduğu düşünülmektedir. TRH yokluğunda da hipotiroidizm izlenir. TRH'nın fizyolojk rolü TSH sekresyonunun tiroid hormonları tarafından regülasyonunun kontrol noktalarını belirlemektir (40). Hipotalamik lezyonu olan hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda tiroidektominin TSH sekresyonunda az artışa neden olduğu ve normal insanlara ve hayvanlara göre daha az miktarlardaki T3 ve T4'ün TSH sekresyonunu inhibe etmek için yeterli olduğu izlenmiştir.

2. Ekstratiroidal T4'ün T3'e dönüşümünün nütrisyonel, hormonal ve hastalık ilişkili faktörlerle regülasyonudur ki bu faktörlerin farklı dokular üzerindeki etkinliği değişkenlik göstermektedir.

İlk mekanizma tiroid sekresyonu için çok sensitif bir defans mekanizması oluştururken ikinci mekanizma nontiroidal hastalıklara karşı dokulara olan tiroid hormon ulaşılabilirliği açısından hızlı değişikliklerin olmasını sağlamaktadır. T4'ün T3'e dönüşümünü katalizleyen ekstratiroidal T4-5'-deiyodinaz birçok faktörden etkilenir. Karaciğer ve böbrekde daha fazla bulunan Tip 1 T4-5'-deiyodinaz aktivitesinin hayvanlarda yapılan çalışmalarda açlıkta, hipotiroidik durumlarda, diyabette, üremide ve diğer tiroid dışı hastalıklarda azalmış olduğu gösterilmiştir (31, 41). Propiltiyourasil (PTU), glukokortikoidler, beta blokörler ve çeşitli iyodotironin analogları ve rT3 de bu enzimin aktivitesini azaltır. Tip 1 T4-5'-deiyodinaz aktivitesi hipertiroidizm ile, glukoz ve insülinle ve yüksek kalorili beslenmede artar (42).

Kemirgenlerde yapılan deneylerde beyin, hipofiz ve kasta daha fazla bulunan Tip 2 T4-5'-deiyodinaz regülasyonu daha farklı olup; aktivitesi tiroid yetmezliğinde, beslenme yetersizliğinde ve PTU ile artarken hipertiroidizmde azalır (41).

2.4.4. İyot Metabolizması

İyot, beyin gelişimi ve büyümenin düzenlenmesinde çok önemli olan tiroid hormonlarının yapımı için gerekli bir mineraldir (43). İyot eksikliği hastalıkları tüm dünyada önlenebilir zeka geriliği ve beyin hasarının en önemli nedenidir. İyot

alımındaki yetersizlik en başta gelen guatr nedenlerindendir (44). İyot genel olarak deniz ürünlerinde yüksek miktarda, daha az miktarda süt, yumurta ve ette, çok az miktarda da sebzelerde ve meyvelerde bulunur**.** Besinlerle alınan iyodun %30'u tiroid bezinde kullanılırken %70'i böbrekler yoluyla atılır. İyot eksikliğinin belirlenmesi için en iyi yöntem idrarda iyot miktarının tayinidir (45). İyot eksikliği olmadığını söylemek için idrarda iyot atılımı en az 100 mikrogram/gün olmalıdır. İyot durumunu gösteren idrarda iyot miktarları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenmiştir (tablo 1). Bir toplumda iyot yetmezliğine bağlı olarak oluşan ve yeterli iyot alımıyla önlenebilen veya düzelen tüm hastalıklara "iyot yetmezliği hastalıkları" denir (46).

Günlük alınması önerilen iyot miktarı (Food and Nutrition Council, National Academy of Medicine): 0-6 ay arası bebeklerde 110 mcg, 7-12 ay arası bebeklere 130 mcg, 1-8 yaş arası çocuklarda 90 mcg, 9-13 yaş arası çocuklarda 120 mcg, adolesan ve erişkinlerde 150 mcg, gebe kadınlarda 220 mcg, laktasyon dönemindeki kadınlarda ise 290 mcg olarak belirtilmiştir (46, 47).

Tablo 2.1. İdrarda iyot değerleri ve iyot durumu sınıflandırması.

İdrarda iyot (mcg/l)	İyot alımı	İyot durumu
<20	Yetersiz	Ciddi iyot eksikliği
20-49	Yetersiz	Orta iyot eksikliği
50-99	Yetersiz	Hafif iyot eksikliği
100-199	Yeterli	Optimal
200-299	Gerekenden fazla	Hassas kişilerde iyotlu tuz alımından 5-10 yıl sonra iyoda bağlı hipertiroidi riski
≥300	Fazla	Sağlık açısından zararlı durumlar (iyoda bağlı hipertiroidi, otoimmun tiroid h.)

2.4.5. Dünyada ve Türkiye'de İyot Eksikliği ve Önemi

İyot yetmezliği dünyada önemli sağlık problemlerinden biridir. Son tahminlere göre dünya nüfusunun yaklaşık %30'u iyot eksikliği bölgelerinde yaşamakta ve sonuçları ile karşı karşıya kalmaktadır. 2004 DSÖ raporuna göre iyot eksikliğinden en çok etkilenen bölge 96 milyon çocuğun iyot eksikliği ile karşı karşıya olduğu Güneybatı Asya'dır (47). Dünyada 43 ülkede iyot alımı yeterli iken 56 ülkede hafif, orta veya ciddi iyot eksikliği olduğu bilinmektedir. Türkiye'de bölgelere göre değişmek üzere %5-45 oranında guatr vardır. Guatr oluşmasında en

büyük etken toprak ve suda yetersiz iyot olmasıdır. Türkiye'de iyot yetmezliğine bağlı olarak gelişen guatr en fazla Karadeniz, Doğu Anadolu ve İç Anadolu bölgelerinde saptanmıştır. İçme sularında şiddetli iyot eksikliği ise Burdur, Bayburt ve Erzurum illerinde saptanmıştır. İyot yetersizliğinin olduğu bölgelerde alınacak başlıca önlem, kişilerin günlük iyot alımlarını arttırmaktır (48). Bunu sağlamak için farklı yöntemler kullanılmaktadır:

1) Tuzun iyotlanması

2) Ekmeğe iyodür veya iyodat katılması

3) İyot tabletleri kullanılması (potasyum iyodür veya sodyum iyodür)

4) İyotlu yağ enjeksiyonu ya da iyotlu yağ kapsülleri kullanılması

5) İçme suyunun iyotlanması

2008 yılında Erdoğan ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada 24 ilde 900 okul çağı çocuğundan idrar örnekleri alınmıştır. Bu çalışmada ortalama idrar iyot konsantrasyonu 107 mcg/L, ciddi iyot eksikliği oranı %7.2, orta iyot eksikliği oranı %20.6 ve hafif iyot eksikliği oranı %19.3 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar daha önceki verilerle karşılaştırıldığında belirgin iyileşme olduğunu göstersede, Türkiye'de halen %27.8 oranında orta-ciddi iyot eksikliğinin olduğu saptanmıştır (48).

2.5. Tiroid Patolojileri

2.5.1. Konjenital Anomalileri

Tiroglossal duktus anomalileri ve ektopik tiroid dokusu en sık görülen iki gelişimsel anomalisidir (49).

- Tiroglossal Duktus Anomalileri

Embriyonel bir yapı olan tiroglossal duktusun gerilemeyip, varlığını kısmen veya tamamen sürdürmesidir. Foramen çekumdan piramidal loba kadar uzanan kesintisiz bir tüp ya da kısmen kapanmış bir tüp şeklinde olabilir veya döşeyici epitelin salgıları ile genişleyip, kistik hal almış bir kese şekline gelebilir (18). En sık hyoid

kemik önünde, orta hatta kistik bir nodül şeklinde saptanır. En sık komplikasyonu sekonder infeksiyondur. Duvarda bulunan tiroid dokusu nadiren malign transformasyon göstererek papiller karsinom gelişebilir (50, 51) .

- Heterotopik Tiroid dokusu

Tiroid dokusu, tiroglossal duktusun herhangi bir yerinde bulunabilir. En sık dil kökünde görülür (lingual tiroid). Normal lokalizasyonundaki tiroid glandında görülen bütün patolojilerin heterotopik tiroid dokusunda da görülebileceği unutulmamalıdır (16, 51).

2.5.2. Tiroid Hastalıkları

2.5.2.1. Subklinik Hipotiroidizm

Subklinik hipotiroidi TSH'nın yüksek, sT4'ün normal olarak saptandığı biyokimyasal bir tanımlamadır (52, 53). Toplumda görülme sıklığı %4-20 arasıdır ve iyot eksikliği, iyot fazlalığı, yaş, cinsiyet ve ırk gibi bazı faktörler görülme sıklığında belirleyici rol oynamaktadır. Kadınlarda ve yaşlılarda sıklık artmıştır (54). Subklinik hipotiroidinin en sık nedeni vakaların %60-80'inde Hashimoto (otoimmün) tiroidittir ve bu vakalarda genelde TPO antikorları (anti-TPO) mevcuttur. Subklinik hipotiroidisi olan hastaların %70'inde herhangi bir semptom izlenmemektedir (55).

Hastaların 10-20 yıllık izlemlerinde aşikar hipotiroidiye ilerleme insidansı %33-55 olduğundan 6 ayda bir takip edilmelidir. Subklinik hipotiroidide tedavi konusu tartışmalıdır. Bu hastalarda tedavi endikasyonunu belirlemek için tiroid otoantikor düzeyleri ölçülmeli ve tiroid ultrasonografi yapılmalıdır. TSH ve anti-TPO düzeyleri yükseldikçe hastanın aşikâr hipotiroidiye progresyon hızı da artar. TSH≥10 mU/mL olan tüm hastaların tedavi edilmesi gerektiği kabul edilir. Bu seviyedeki TSH yüksekliği kardiyometabolik, nöromusküler, bilişsel ve psikiyatrik yan etkiler ile ilişkilendirilmiş olup levotiroksin replasmanı ile vakalarda düzelmeler olduğu gösterilmiştir (56). Ancak, TSH 4.5-10 mU/mL olanları tedavi etmenin faydalı olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Bu gruptaki gibi ılımlı TSH yüksekliği olanlarda, aşağıdaki durumlar varsa tedavi lehine karar verilir(57).

- TSH değeri 1-3 ay arayla (2 kez>8 mU/mL)
- Progresif TSH artışı
- Gebelik, emzirme veya gebelik planı olması
- Evre II, guatr varlığı
- Yüksek titrelerde antikor pozitifliği
- Çocuk ve adölesan hasta
- Belirgin klinik semptomlar
- Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı
- Dislipidemi
- Bipolar bozukluk, depresyon
- İnfertilite, ovulatuar disfonksiyon

2.5.2.2. Hipotiroidi

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile giden bir hastalıktır. Hipotiroidi; tiroid hormon eksikliğine bağlı olarak primer, TSH eksikliğine bağlı sekonder, TRH eksikliğine bağlı tersiyer ve ekstratiroidal nedenlere bağlı periferal olarak sınıflandırılır. Sekonder ve tersiyer hipotiroidiye, santral sinir sisteminden kaynaklandığı için santral hipotiroidi adı da verilmektedir (58).

Hipotiroidide en sık yorgunluk, letarji, kilo alımı, seste değişiklik, kuru cilt, konstipasyon, saç dökülmesi gibi semptomlar görülür ancak bu semptomlar cinsiyet, yaş, hastalık başlangıcından geçen süre ile değişiklik gösterebildiği gibi bazen semptom görülmeden biyokimyasal olarak da tanı konulur (59).

Primer aşikar hipotiroidide serum sT4 düzeyi düşük, serum TSH yüksektir. Santral (sekonder, tersiyer) hipotiroidi de ise serum sT4 düzeyinin düşük olmasına karşın, serum TSH düzeyi buna uygun olarak yükselmemiştir.

İyot tiroid hormonu için esansiyel bir mineral olup eksikliğinde guatr, tiroid nodülleri ve hipotiroidizm gelişebilir. İyot eksikliği dünya genelinde hipotiroidinin en sık nedeni iken iyot eksikliği olmayan bölgelerde primer tiroid eksikliğinin en sık nedeni otoimmün tiroiditttir (Hashimoto) (57, 60).

İyot alımı ve hipotiroidi 'U eğrisi' şeklinde bir seyir gösterir: hipotiroidi prevelansı hafif iyot eksikliği olan toplumlarda ciddi iyot eksikliği olanlara göre azalırken ; iyot alımı yeterli düzeye hatta fazla miktara çıkan toplumlarda otoimmün hipotiroidi sıklığının arttığı izlenmiştir (61).

Hipotiroidinin iyot eksikliği ve otoimmün tiroid hastalığı dışında birçok nedeni bulunabilir. Bunlardan bazıları; postpartum, sessiz, subakut veya sitokin aracılıklı tiroiditler sırasında kalıcı veya gecici oluşan hipotiroidi, infiltratif ve infeksiyoz hastalıklar, boyun bolgesinin dışarıdan ışınlanması, antitiroid ilaclar, lityum, doğal veya sentetik guatrojenik kimyasallar, tirozin kinaz inhibitörleri, IL-2 ve IF-α gibi ilaçların kullanımı, hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofarinjioma vs.), cerrahisi veya ışınlanması ve hemorajik nekrozdur (Sheehan sendromu) (57, 61).

Aşikar hipotiroidisi olan hastaların tedavisinde LT4 (levotiroksin) kullanılır ve optimal tedavi dozu 1.2-1.8 µg/kg/gündür; ancak hastadan hastaya tanı anındaki TSH'den bağımsız olarak ihtiyaç çok farklı olabilir. Tedavi hedefine 6-8 hafta aralıklarla ölçülen TSH düzeyi ile ulaşılır. Genç ve orta yaşlılarda TSH hedefi 0,4-2,5 mU/mL; yaşlılarda (≥65-70 yaş) hedef TSH 3-6 mU/mL, >80-85 yaş ise TSH ≤10 mU/mL hedef olarak belirlenmelidir (62).

2.5.2.3. Subklinik Hipertiroidi

Subklinik hipertiroidi, serum tiroid hormonları normal düzeyde iken, TSH'nın normal sınırların altındaki düzeylerdeki serum konsantrasyonunu ifade eden biyokimyasal bir tanımlamadır. Subklinik hipertiroidi TSH seviyesine göre kabaca ikiye ayrılır, grade 1'de TSH seviyesi düşük ancak ölçülebilir düzeylerde (TSH 0.1-0.39 mIU/L) iken grade 2'de serum TSH düzeyi süprese olmuştur ve <0.1 mIU/L olarak ölçülür (63, 64). Subklinik hipertiroidinin en sık nedeni tiroid hormon tedavisinde doz aşımıdır. Endojen nedenler içinde ise en sık nedenler Graves Hastalığı, toksik adenom (TA) ve toksik multinodüler guatrdır (TMNG). Graves Hastalığı, iyot

eksikliği olmayan bölgelerde <65 yaş olan hastalarda en sık subklinik hipertiroidi nedeni iken TA ve TMNG iyot eksikliği olan bölgelerde ve >65 yaş hastalarda en sık subklinik hipertiroidi sebeplerindendir (65, 66). Hastalar genelde asemptomatiktir. Subklinik hipertiroidi tanısı konulan hastalarda o an süpresyonu açıklayacak bir neden yoksa (sıcak-ılık nodül, LT4 doz aşımı vs.) geçici durumlardan ayırt etmek üzere 1-3 ay sonra TFT tekrarlanarak teyit edilmelidir. Reprodüktif çağdaki kadınlarda gebelik mutlaka akla getirilmelidir. ATA (American Thyroid Association), TSH seviyesi persistan olarak 0.1 mIU/L altı olup >65 yaş olan hastalarda; kalp hastalığı, osteoporoz, hipertiroidi semptomları olan <65 yaş hastalarda; postmenapozal ancak <65 yaşında ve bifosfonat ya da östrojen replasmanı almayan kadınlarda subklinik hipertiroidi için tedavi önermektedir (56, 67). Tedavi subklinik hipertiroidi etyolojisinde rol oynayan alttaki hastalığın tedavisidir.

2.5.2.4. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz

Tirotoksikoz, kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir. Hipertiroidi ise tiroid bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder, aşikar (klinik) hipertiroidide TSH baskılanmış, sT4 ve/veya sT3 yüksektir (68).

Hastalarda fazla tiroid hormonuna bağlı: halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, polidipsi , terleme ve diyare ; ya da basıya bağlı görülen: nefes darlığı, disfaji, ortopne, göz belirtileri, vb görülebilir. Bu belirtilerle gelen hastalarda öncelikle TSH ve sT4 bakılmalı, sT4 normal ise sT3 bakılmalıdır. Normal TSH ve yüksek sT4 bulunması, hipofizer TSH salgılayan adenomu veya tiroid hormon direncini düşündürür.

İyot eksikliği olmayan bölgelerde en sık (%80) hipertiroidi nedeni olan Graves Hastalığı immüntolerans kaybı, tirositlerin TSH reseptörüne bağlanmasını sağlayan otoantikor gelişimi gibi sebeplerden ötürü multifaktöryel bir hastalıktır (69). Gravesin genetik geçişinin olduğunu gösteren çalışmalar olup immünregülatuvar genler (HLA bölgesi, CD40, CTLA4, PTPN22 ve FCRL3); tiroglobulin gibi tiroid otoantijenleri ve TSH reseptör genlerinin Graveste rol oynadığı gösterilmiştir (70).Gravesin diğer risk faktörleri arasında stres, kadın cinsiyet ve sigara içmek yer alır.

İyot eksikliği olan bölgelerde ise hipertiroidisi olan vakaların %50'sinin etyolojisinde TMNG ve TA görülmüştür ve sıklığı yaşlı insanlarda daha fazladır. Bu hastalarda tiroid nodülleri otonom özellik kazanarak TSH veya TSH reseptör antikorlarından bağımsız olarak kendileri tiroid hormonu üretmektedir (71). TSH salgılayan hipofiz adenomu ve koriyonik gonodotropin hormon artışına bağlı olarak görülen trofoblastik hastalıklar (koriyokarsinom, mol hidatiform) ve gestasyonel hipertiroidizm de daha nadir görülen hipertiroidi nedenlerindendir.

Hipertiroidi olmaksızın tirotoksikoz nedenleri ise genelde geçici ve daha az sıklıkta görülen nedenlerdir. Bu subakut ağrılı tiroidit, postpartum tiroidit, sessiz tiroidit gibi tirosit harabiyeti sonucu önceden depolanmış hormonların dolaşıma çıkmasıyla ya da tiroidittekine benzer mekanizmayla ilaç ilişkili (amiodaron, interferon, lityum vb) tirotoksikoz olarak izlenebilir.

Ekzojen tirotoksikoz ise faktisyöz veya iyatrojeniktir ve bunlarda serum tiroglobulin seviyesi düşük izlenir. Ektopik hipertiroidi ise son derece nadir olup tiroid kanser metastazlarında, struma ovarii gibi fonksiyone tiroid dokusu içeren over tümörlerinde görülür.

ATA ve American Association of Clinical Endocrinologists Graves hastalığının tanısı klinik olarak konulamaz ise radyoaktif iyot (RAİ) uptake testi yapılmasını önermektedir. Tiroid ultrasonografisi, TSH reseptör antikoru (TRAb) bakılması Avrupa, Japonya ve Kore'de önerilmektedir. Amerika'da Graves tanısı konurken TRAb bakılması ancak RAİ uptake testi yoksa veya kontraendike ise tercih edilmektedir. Tiroid ultrasonografi ve tiroid RAİ tutulumu Graves hastalığı için benzer sensitivite ve spesifitededir (%95.2 ve %97.4). Ayrıca Colour Flow Doppler ultrasonografide Graves hastalığında artmış kan akımı, diffüz olarak büyümüş hipoekojenite görülürken yıkıma bağlı görülen tirotoksikozlarda azalmış kan akımı görülerek ayırıcı tanı yapılabilmektedir. Gravesli hastalarda RAİ testinde tiroidde diffüz tutulum görülür ancak TMNG olan hastalarda normal veya yüksek tutulumla birlikte asimetrik ve irregüler tutulum saptanır. Toksik adenomda ise lokalize ve fokal tutulum varken tiroid bezinin diğer kısımlarında azalmış tutulum izlenir. Ekstratiroidal tirotoksikoz nedenlerinde ya da daha önce üretilmiş tiroid hormonlarının salındığı sessiz ya da ağrılı tiroidit gibi durumlarda RAİ tutulumu çok az izlenir (68, 72).

Hipertiroidili hastaların tedavisinde üç yöntem bulunur; bunlar antitiroid ilaçlar (ATİ), radyoaktif iyot ablasyonu ve cerrahidir. Graves hastalığında üç yöntem de kullanılabilirken toksik adenomlu ya da TMNG'li hastalarda remisyon ihtimali düşük olduğundan RAİ tedavisi ya da cerrahi tercih edilmelidir. ATİ olarak ilk tercih metimazol olup, özel durumlarda PTU kullanılmalıdır. PTU gebelikte veya gebelik planlayıp tedavinin bitmesini bekleyecek zamanı olmayan hastalarda veya tirotoksik krizde seçilmesi gereken ilaçtır. Bunlara ek olarak tirotoksikoz semptomlarının giderilmesi için hastalara kontrendikasyon yoksa beta blokör tedavisi verilmelidir (72, 73).

2.5.3. Tiroiditler

Tiroiditler tiroid bezinin inflamasyonunu ifade eden bir grup hastalık olup altta yatan etyolojiye, klinik bulgulara ve başlangıç semptomlarına göre sınıflandırılabilirler (74).

a) Kronik Otoimmün (Hashimoto) tiroidit

b) Akut tiroidit (Süpüratif tiroidit)

c) Sessiz (Ağrısız, Postpartum) tiroidit

d) Subakut granulomatoz tiroidit (De Quervain tiroiditi)

e) Riedel tiroiditi (Ig G4 aracılıklı)

f) Diğer tiroiditler (Radyasyon ilişkili, ilaç ilişkili)

Tablo 2.2. Tiroiditler ve özellikleri (75)

Tip	Başvuru Şekli	Etiyoloji
Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)	Hipotiroidizm,Nadiren tiroid otoantikorlarının değişken inhibisyon-stimülasyon özelliğine bağlı tirotoksikoz	Otoimmün
Süpüratif Tiroidit (Enfeksiyöz Tiroidit, Akut Tiroidit)	Ağrılı tiroid, ateş, lökositoz, servikal lenfadenopati,fokal inflamasyon ve buna bağlı bası semptomları, boyun bölgesinde eritem, fluktuans	Genelde bakteriyel mikroorganizmalar (en sık Streptococcus pyogenes,Staphylococcus aerus ve Pneumococcus)
Postpartum Tiroidit	İzole hipertiroidizm, hipertiroidi ardından hipotiroidizm, ya da doğum sonrası bir yıl içinde izole hipotiroidizm	Otoimmün
Radyasyon ilişkili Tiroidit	Ağrılı tiroid ve geçici tirotoksikoz	Radyasyon
Riedel Tiroiditi (Fibröz Tiroidit)	Çok sert guatr, bası semptomları (dispne, disfaji, stridor), paratiroid fibrozisine bağlı hipokalsemi görülebilir	Otoimmünite etkili olabilir
Sessiz Tiroidit (Ağrısız Sporadik Tiroidit, Subakut Lenfositik Tiroidit)	İzole hipertiroidizm, hipertiroidi ardından hipotiroidizm ya da izole hipotiroidizm	Otoimmün
Subakut Tiroidit (Granülomatöz Tiroidit, De Quervain Tiroiditi)	Ağrılı tiroid, hipertiroidiyi izleyen geçici hipotiroidi	Postviral

2.5.3.1. Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi, yüksek serum tiroid antikoru ve lenfositik infiltrasyonla giden diffüz guatr tablosunun eşlik ettiği otoimmün tiroidit tipidir (76). Görülme sıklığı 0,3-1,5/1.000 olup, kadın cinsiyette daha sık (5-20 kat), ve en sık 30-50 yaş arası görülmektedir. Etiyolojisi net olarak bilinmemekle beraber genetik faktörler ve çevresel tetikleyicilere (iyot, enfeksiyon vb) bağlı olduğu düşünülmektedir (77).

Hashimoto tiroiditinde tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile lenfoid folliküller oluşur, bu folliküller zamanla hücre membranında hasara yol açarak ve /veya otommüniteye bağlı tiroid parankiminde atrofiye neden olur. Bazı hastalarda tiroid stimüle edici ve tiroid bloke edici antikorların aralıklı

varlığı nedeni ile hipertiroidi ve hipotiroidi klinikleri ardı sıra görülebilir. Hashimoto tiroiditili hastaların %90'ında yüksek serum anti-TPO bulunurken, %20-50 arasında yüksek konsantrasyonda serum anti-Tg bulunur. TSH yüksek veya normal olabilir. Tiroid bezi ultrasonografide hipoekojenik görünür. HT subklinik hipotiroidi veya aşikar hipotiroidi ile prezente olabilir, aşikar olduğunda tedavi için LT4 kullanılır. TSH normal olup antikor pozitifliği olan hastalar 6-12 ay aralıklarla takip edilir (74, 77).

2.5.3.2. Akut tiroidit (Süpüratif tiroidit)

Akut tiroidit, süpüratif tiroidit, septik tiroidit olarak da adlandırılabilir ve oldukça nadirdir. Süpüratif tiroidit genelde bakteriyel bir enfeksiyon (sıklıkla akut üst solunum yolu enfeksiyonu) sonucu ortaya çıkar ancak bu enfeksiyon fungal, mikobakteriyal veya parazitik de olabilir. En sık izole edilen etkenler hemolitik streptokoklar, stafilokokus aureus ve streptokokus pnömonidir (78). Apse formasyonu olabilir ve hastalarda ateş, disfaji, disfoni, boyun ön yüzde ağrı, eritem ve tiroid bezinde hassasiyet izlenir. Tanı için tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile sitolojik değerlendirme ve etken için kültür bakılmalıdır. Önceden bilinen bir tiroid hastalığı olanlarda (tiroid kanseri, Hashimoto tiroiditi, MNG gibi) veya priform sinüs fistülü gibi konjenital anomalilerde, immünsüpreselerde, yaşlılarda görülme riski artmıştır. Tedavide geniş spektrumlu antibiyotikler, abse oluşmuşsa drenaj, gerekirse cerrahi uygulanabilir. Bezde tahribat kalıcı olur ise aşikar hipotiroidi oluşabilir ve bu hastalarda devamlı LT4 tedavisi gerekebilir (77).

2.5.3.3. Ağrısız Postpartum Tiroidit

Ağrısız postpartum tiroiditin tiroid bezinin kendi kendini sınırlayan T hücre kökenli otoimmün destrüktif tiroid hasarı görülen kronik otoimmün tiroiditin bir şekli olduğu düşünülmektedir. Doğumdan sonra birkaç ay içinde lenfositik inflamasyon ile oluşur(79). Hastalık en sık yüksek serum anti-TPO seviyesine sahip kadınlarda ve Tip 1 diyabet, otoimmün bir tiroid hastalığı zemini olan kadınlarda görülmektedir.

Hastalarda trifazik bir patern izlenir, başta tirosit hasarına bağlı dolaşıma çıkan tiroid hormonları nedeni ile geçici tirotoksikoz görülürken zamanla depo tiroid hormonlarının azalması nedeni ile ötiroid safha ve ardından da hipotiroidizm gelişir.

Yaklaşık 3-6 ay süren bu safhalar esnasında hastalar klinik belirti vermeyebilir, rutin tetkik esnasında saptanabilir veya geçici hipertiroidi döneminde çarpıntı, terleme vb semptomlarla başvurduğunda saptanabilir. Bu vakalar genelde aylar içinde tirositlerin tekrar fonksiyon kazanması ile ötiroid safhaya ulaşırlar. Kadınların %80'i bir yıl içinde normal tiroid fonksiyonlarına dönerler ve genelde tiroid replasmanına ihtiyaç duymazlar (74, 77, 79).

2.5.3.4. Subakut Granülomatöz Tiroidit (de Quervain tiroiditi)

Subakut granülomatöz tiroidit, ağrılı tiroid bezinin en sık nedeni olup, subakut nonsupuratif tiroidit, granülomatöz, dev hücreli, De Quervain tiroiditi veya migratuar tiroidit gibi isimlerle de karşımıza çıkabilir. Genelde viral bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben (2-8 hafta sonra) ortaya çıkar ve kendini sınırlayan bir hastalıktır (80). Ağrılı subakut tiroiditin viral bir nedeni öne sürülmüş olup net bir kanıt bulunamamıştır (81). Genç erişkinlerde, orta yaşlarda ve kadınlarda daha sık izlenmektedir. Boyun ön bölgesinden kulağa yayılan, palpasyonla şiddeti artan ağrı kliniği ve hipertiroidi bulguları ile hastalar karşımıza gelebilir. Subakut granülomatöz tiroiditte seyir tirotoksikoz-ötiroidi-hipotiroidi ardından genelde tekrar ötiroididir, ancak %10 olguda kalıcı hipotiroidizm gözlenebilir.

Laboratuvar olarak eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği spesifiktir (82). Lökosit sayımı normal ya da yüksek olabilir, serbest T4 ve T3 düzeyleri yüksek olup T4/T3 oranı Graves hastalığının aksine <20 olarak görülür. Serum TSH konsantrasyonu düşük veya tespit edilemez düzeydedir. Serum antiTPO genelde normaldir. T4 ve T3'ün birlikte yükselmesi ve tirotoksikoz evresinde tirositlerdeki harabiyete bağlı RAI tutulumunun azalması hastalığın tipik başlangıç şeklidir (74). Patoloji genellikle bezin tamamını tutar; asimetrik büyüme paterni tipiktir. Mikroskopik olarak yabancı cisim tipi kolloid fagosite etmiş dev hücreler içeren değişik boyutlu granülom yapılarının varlığı ve belirgin inflamatuar değişiklikler tipiktir. Tedavide nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar ilk seçenek olup yanıt alınamazsa kortikosteroidler kullanılır ve sedimentasyon ve CRP düşüşü başlayınca doz azaltılarak kesilir. Tirotoksikoz evresinde bulguları hafifletmek adına beta blokör verilmelidir (74, 77).

2.5.3.5. Riedel Tiroiditi

Riedel tiroiditi etyolojisi tam olarak bilinmeyen ancak otoimmün bir süreçle oluştuğu düşünülen sistemik fibrotik bir sürecin lokal görüldüğü bir hastalıktır. Bu hastalarda tiroid bezinde progresif fibrozisle birlikte tiroid dokusunda IgG4 pozitif plazma hücreleri ve lenfoplazmositik doku infiltrasyonu izlenmesi nedeni ile Riedel tiroiditinin IgG4 ilişkili hastalıklar arasında olduğu düşünülmektedir (83).

Serum tiroid antikorları hastaların %67'sinde yüksek olup bu antikorların fibrotik tiroid yıkımına sebep olup olmadığı bilinmemektedir (74). Riedel tiroiditi olan hastalarda hızlı büyüyen, sert, ağrısız, fikse guatrları olup trakeal veya özefageal basıya bağlı semptomlar veya paratiroidde fibrozise uğraması nedeniyle hipoparatiroidizm, tüm tiroid bezi fibrozise uğradığında ise aşikar hipotiroidizm ile karşımıza çıkabilirler. Riedel tiroiditi tanısı biyopsi ile konulur (77). Esas tedavisi cerrahi olup hastalığın erken döneminde metotreksat, tamoksifen, glukokortikoidin faydaları gösterilmiştir (84).

2.5.3.6. Diğer Tiroiditler (Radyasyon/İlaç/Travma İlişkili)

Radyasyon tiroiditi; RAİ tedavisi uygulanan hastalarda tedavi uygulanmasından 5-10 gün sonra tiroid bezinde hassasiyet ve ağrıya neden olan ve kendiliğinden düzelen geçici bir tiroidit sebebidir. Tiroid bezinde boyun bölgesine alınan darbe-kaza veya boyun cerrahisi sonrası geçici tirotoksikoz ve ağrı görülebilir, bu duruma travmaya bağlı tirodit denir (77).

Amiodaron, lityum, interferon alfa, tirozin kinaz gibi ilaçlar farklı mekanizmalarla tiroidite yol açabilir. İnterferon alfa kullananlarda antitiroid antikorlar gelişmesine bağlı otoimmün tiroidit benzeri klinik izlenir(85). Antiaritmik bir ilaç olarak kullanılan ve yüksek miktarda iyot içeren amiodaronun tiroid üzerinde Wolf Chaikoff benzeri etki ile ve tiroid bezi üzerinde direkt toksik etkisi ile tiroid harabiyetine ve tirotoksikoza yol açabilir (86).

2.5.4. Nodüler Tiroid Hastalıkları

Tiroid nodülleri, ATA tarafından "tiroid bezi içinde ayrık ve radyolojik olarak kendini çevreleyen tiroid parankiminden farklı lezyonlar" olarak tanımlanmıştır (87). Epidemiyolojik çalışmalarda palpable nodüllerin kadınlarda %5 erkeklerde ise %1'lik bir prevelansta olduğu görülmüştür (88). Nodüller fizik muayene esnasında palpasyonla saptanabileceği gibi (%4-7 oranda), bazı medikal değerlendirmelerde yapılan radyografik incelemelerde (carotid doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi) tesadüfen de saptanabilir (89). Tiroid nodülleri çok sık görülmesine rağmen tiroid fonksiyon bozukluğu, bası semptomları oluşturabilmesi ve tiroid kanseri göstergesi olabilmesi nedeni ile klinik öneme sahiptir. Tiroid nodüllerinde nodül boyutundan bağımsız olarak %5 malignite prevelansı belirtilmiştir.

2.5.4.1. Tiroid Bezi Hastalıklarında Ultrasonografi

Tiroid ultrasonografi nodüllerin tespiti, nodül boyutu, yapısı ve tiroid parankim değerlendirilmesinde dünya genelinde kullanılan non invaziv, kolay, maliyeti düşük ve güvenilir bir yöntemdir. Her tiroid nodülü için gri-skala ve renkli Doppler ya da "power" Doppler ultrasonografi yapılmalıdır (90). Yüksek rezolüsyonlu bir ultrasonografi ile rastgele seçilen kişilerin %19-68'inde tiroid nodülleri tespit edilebilir, bu kadınlarda ve ileri yaşta daha sık saptanabilmektedir.

Ultrasonografik olarak mikrokalsifikasyon varlığı, irregüler sınırlı nodül, hipoekojenite, artmış nodül içi vaskülarite, genişliğinden uzun nodül olması gibi özellikler artmış malignite riski ile ilişkilidir. Bu ultrasonografi özelliklerinin hiçbiri tek başına malign- benign ayrımı yapmak için yeterli değildir ancak en az 2 özelliğin birlikte izlenmesi o nodül için malignite riskinin arttığını göstermektedir (90). İzoekojenite ve süngerimsi yapı (nodülün %50 sinden fazlasının birden çok mikrokistlerden oluşuyor olması), düzgün sınır, periferik halo varlığı, ince duvarlı kist, yoğun kalsifikasyon içermesi ise benign nodül göstergeleridir (91).

Tiroid ultrasonografi ile nodül saptandığında bazı özelliklerin belirtilmesi gereklidir. Bu özellikler için kullanılan terminoloji aşağıda belirtilmiştir (92);

Homojen eko: Eko dağılımı aynı, benzer olan yapılar için kullanılır,

Heterojen eko: Eko dağılımı farklı, benzer olmayan yapılar için kullanılır

Anekoik (ekolüsen): Eko yansıması olmayan yapılar.

Kompleks (karışık) eko paterni: Hem kistik hem solid yapılar içeren heterojen yapı.

Hiperekojen (ekojenik): Sesi yansıtabilen yapılar. Tiroide göre beyaz, parlak, açık tonlar.

Hipoekoik (ekopenik): Sesi az yansıtabilen yapılar. Tiroide göre siyah, koyu tonlar.

İzoekoik: Çevre tiroid dokusu ile benzer eko yoğunluğuna sahip yapı.

Kistik: Sesi tam olarak tutup geri yansıtmayan tamamen siyah oluşumlar, arkalarında sesin hızlanması ile arka duvar parlaklığı bırakırlar.

Kalsifikasyonlar: Dokuda kalsiyum çökmesine bağlı bembeyaz ve genellikle arkasında, sesin kesilmesine bağlı koyu sonik kuyrukları olan parlak beyaz yapılar (mikro-noktasal-lineer yumurta kabuğu).

Makrokalsifikasyon: >1mm geniş, posterior akustik gölgelenmesi olan kaba kalsifikasyon.

Mikrokalsifikasyon: <1 mm küçük yuvarlak kalsifikasyon.

Solid: Nodülün tama yakınının yumuşak dokudan oluşması, sıvı kısmın %10'dan az olması.

Kistik: Nodülün tamamen sıvı olması.

Kenar düzeni: Tiroid nodülünün sınırları; düzgün/düzensiz/iyi sınırlı/belirsiz sınırlı şeklinde ayrılır.

Biçim: İrregüler/oval/yuvarlak ve genişliğinden uzun şeklinde ayrılır.

Genişliğinden uzun: Ön-arka (AP) çapı, transvers (T) çapından büyük olan nodül (AP/T >1).

Süngerimsi görünüm: Solid doku içerisinde küçük kistik alanların septalarla ayrıldığı ve nodül hacminin yarısından fazlasının bu şekilde olduğu nodüllerdir.

Renkli Doppler ultrasonografi ile de nodüllerin vaskülaritesi değerlendirilir;

Tip I: İntranodüler veya perinodüler akım olmaması

Tip II: Hafif intranodüler ve belirgin perinodüler akım olması

Tip III: Belirgin intranodüler ve hafif perinodüler akım olması olarak sınıflandırılır. Nodülün merkezinde olan Doppler sinyallerinin periferinde olandan fazla olmasının maligniteyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

2.5.4.2. Benign Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülleri genellikle benign hiperplastik (kolloid) nodüller veya benign folliküler adenomlar olup sadece %5-10'u karsinomdur (93).

Benign tiroid nodül etyolojisinde fokal tiroidit, foliküler adenom, Hürtle hücreli adenom, tiroid kistleri, paratiroid kistler ya da tiroglossal kistler ana başlıklar olarak belirtilebilir. Tiroid lobunun agenezisi, cerrahi sonrası ya da radyoiyot ablasyon sonrası kalan hiperplastik doku ve nadiren teratom, lipom ve hemanjiom da benign tiroid nodülü olarak karşımıza çıkabilir (94).

Nodül saptandıktan sonra hastanın öyküsü, aile öyküsü , fizik muayenesi (ağrılı-ağrısız-hızlı büyüyen nodül gibi) ve bası semptomları varlığı (ses kısıklığı, yutkunma güçlüğü) da değerlendirilerek hastanın tiroid fonksiyon testlerine bakılmalı ve tiroid ultrasonografi yapılmadı ise yapılmalıdır (90).

TSH düzeyi nodülü olan hastalarda mutlaka bakılmalıdır. TSH düşük olan vakalarda hiperfonksiyone nodül varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. TSH düşük ve nodül 1,5 cm üzerinde ise nodülün fonksiyonunu belirlemek için radyonüklid tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Nodüllerde benign-malign ayrımında kullanılan altın standart test tiroid İİAB'dir. Tiroid ultrasonografi ile nodülün benign ya da malign özellik

göstermesine göre hastalarda tiroid İİAB endikasyonu belirlenebilir (88, 89, 93). Nodüllerdeki malignite riski ve hangi nodüllere İİAB yapılması gerektiğine dair farklı kuruluşlarca farklı öneriler olsa da en sık kullanılan risk sınıflandırması ATA tarafından önerilen sınıflandırmadır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. ATA 2015 nodül risk sınıflaması.

Risk Kategorisi	USG özellikleri	Malignite riski (%)	TİİAB için boyut önerisi
Benign	Tamamen kistik nodül (solid komponent içermeyen)	<1	Yok
Çok düşük şüphe	Süngerimsi veya kısmi kistik nodül olup orta ve yüksek ultrasonografi risk özelliklerini taşımayan nodül	<3	≥20 mm ya da gözlem
Düşük şüphe	İzoekoik ya da hiperekoik solid nodül, veya kısmi kistik nodül olup mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır,genişliğinden uzun olma özelliği olmayan nodül	5-10	≥15 mm
Orta şüpheli	Düzenli kenarları olan hipoekoik solid nodül olması ve şüpheli ultrasonografi özellikleri olmaması	10-20	≥10 mm
Yüksek şüpheli	Solid hipoekoik nodül ya da kısmi kistik olan nodüldeki solid hipoekoik kısımda şüpheli ultrasonografi özelliklerinden ≥ 1 varlığı	70-90	≥10 mm

* Şüpheli ultrasonografi özellikleri: düzensiz sınırlı nodül, mikrokalsifikasyonlar, nodülün genişliğinden uzun olması, ekstratiroidal yayılımın kanıtı, nodül çeper kalsifikasyonu

Tiroid İİAB sonucu benign olan hastalar spesifik bir tedavi gerektirmezler ancak ultrasonografi 6-12 ay sonra tekrarlanmalıdır. Nodülde anlamlı boyut artışı varsa, sonografik risk kategorisi değişirse İİAB tekrarlanmalıdır. Nodül büyük ve bası semptomlarına neden oluyorsa cerrahi gerekebilir. Toksik nodüllere ise medikal tedavi ve/veya radyoaktif iyot girişimi ya da cerrahi müdahale gerekir (95).

İİAB; nodüle 20-25 kalibreli ince iğne ile girilerek aspire edilen hücrelerin boyanarak incelenmesi yöntemidir ve sonuçlarını değerlendirmek için Bethesda sınıflandırma sistemi kullanılır (96).

- Tanı için yetersiz (non-diagnostik)
- Benign sitoloji
- Önemi belirsiz atipi (ÖBA) / Önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBFL)

- Folliküler neoplazi icin şüpheli / Hurthle hücreli neoplazi icin şüpheli
- Malignite icin şüpheli (genellikle papiller kanser)
- Malign

İİAB sonucu, ÖBA/ÖBFL olan hastalarda takip gereklidir ve üç ay sonra tekrar biyopsi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (94).

2.5.4.3. Malign Tiroid Nodülleri

Mikrokalsifikasyon, düzensiz kenarlı nodül, ekstratiroidal yayılım, patolojik lenfadenopati oluşu, kesintili periferal kalsifikasyon, genişliğinden uzun nodül, hipoekojenite, nodül içi artmış vaskülarite gibi kriterler malignite riskini artırır (93). Bu nodüllerde İİAB sonuçları en sık papiller tiroid kanseri (PTK) olmak üzere, folliküler karsinom (FTK), medüller tiroid kanseri (MTK), tiroid lenfoma, anaplastik karsinom ve metastatik kanser şeklinde olabilir. Malign sonuç cerrahiyi gerektirir (88).

2.5.4.4. Tiroid Kanserleri

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserlerdir ve nodüler guatrlı olgular ele alındığında erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla saptanır. En sık PTK (%80) olmak üzere , FTK (%10), MTK (%5), anaplastik karsinom (%3), lenfoma, teratom ve metastik karsinomlar (%1) görülebilir (97). Tiroid kanseri etyolojisinde radyasyonun rolü vardır ve 200-700 rad radyasyon almış kişilerde 20-25 yıl sonra tiroid kanser insidansının arttığı saptanmıştır.

HLA-DR1 ve HLA-DR7 antijenlerinin de diferansiye tiroid kanserli hastalarda daha sık bulunduğu saptanmıştır. Tiroid karsinomu Cowden hastalığı (hamartoma, multinodüler guatr, tiroid, meme, kolon ve akciğer kanseri), familyal adenomatöz polipozis ve Gardner sendromu gibi familyal sendromlarla birlikte sıklıkla bulunur (98, 99).

Diferansiye Tiroid Kanserleri (DTK)

DTK, tiroid follikül epitelinden kaynaklanan karsinomlar papiller, folliküler ve az diferansiye ana gruplarında sınıflandırılır ve tüm tiroid kanserlerinin %80-90'ını oluşturur.

PTK'nin; enkapsüle folliküler varyant, onkositik, yüksek silendirik hücreli (tall-cell), prizmatik (kolumnar) hücreli, "hobnail" hücreli, insüler, solid, berrak hücreli, diffüz sklerozan tip olmak üzere ondan fazla mikroskobik histopatolojik alt tipi tanımlanmıştır. FTK'nın (konvansiyonel ve Hurthle hücreli karsinoma histopatolojik alt tipi olmak üzere) minimal invaziv ve yaygın invaziv formları vardır (97).

Papiller karsinom: Tiroid ultrasonografide sert, solid ve içinde kalsifikasyonlar içeren nodüller olarak görülürler. PTK'ların %10 unda (özellikle çocuklarda) büyümüş servikal lenf nodları eşlik edebilir. Daha çok kadınlarda ve sıklıkla 20 yaş altı ve 70 yaş üstünde rastlanır. Tümör genellikle yavaş gelişir ve nispeten iyi prognoz gösterir. Çoğu papiller karsinomlar tiroglobulin sentezler ve kanser metastazı ya da rekürrensinde bir gösterge olarak kullanılabilir.

Foliküler Karsinom: Daha çok kadınlarda ve yaşlı bireylerde saptanan FTK'nın eski folliküler adenom üzerinde geliştiği düşünülmektedir. Tiroid ultrasonografide solid ağırlıklı, homojen yapıda, hiper ya da izoekoik büyük nodüller olarak görülürler. Gerek sonografik, gerekse patolojik olarak, benign bir folliküler adenomdan ayırt edici tek özellik kapsüler ve/veya vasküler invazyonun gösterilmesidir (88). Bu tümörler genelde RAİ konsantre etme özelliğine sahiptir bu nedenle RAİ tedavisine cevap verirler. Foliküler karsinomun bir varyantı Hürtle hücreli karsinom olup mitokondri dolu sitoplazmaları ile birbirinden ayrılır ve büyük hücreleri ile karakterizedir (88).

Anaplastik Karsinom: Andiferansiye tiroid kanseri de denir, bunlar küçük hücreli, dev hücreli, ve iğ hücreli karsinomlar olarak gözlenebilir. Daha çok yaşlılarda görülür ve 5 yıllık mortalite oranı %95'lere ulaşan en ölümcül tiroid neoplazisidir (100). Hızla büyüyen, tiroid dışına uzanarak çevreye invaze olan büyük kitleler oluşturur. Sonografik olarak büyük, diffüz hipoekoik iç yapida solid kitleler halinde gözlenir. Sınır düzensizlikleri, erken tiroid kapsülü invazyonu ve komşu dokulara

invazyon görüldüğünde anaplastik karsinom akla getirilmelidir (97). Günümüzdeki tedavilerin çoğuna dirençlidirler.

Medüller Tiroid Kanseri (MTK)

MTK, parafoliküler C hücrelerinin kanseridir ve tipik olarak kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) salgılayan bir tümördür. Olguların 1/5'i ailesel dağılım göstermekte olup "Multipl Endokrin Neoplazi" (MEN II A) (medüller tiroid karsinomu, feokromasitoma, hiperparatiroidizm) ile bağlantılıdır. Bu olgularda lezyonlar %90 oranında çok odaklı ve/veya iki taraflıdır. MEN sendromlarında RET protoonkogen mutasyonu önemli rol oynar. MTK tipik olarak FTK ve PTK'ne göre daha agresif seyreden bir tümördür ve tercihen yakın lenf nodlarına metastaz yapan bir tümördür. Ultrasonografide papiller karsinoma benzer görünüm oluşturur. Düzensiz kenarlı, içinde papiller karsinom gibi kalsifikasyon odakları bulunabilen hipoekoik nodüllerdir (101).

Tiroid kanserlerinde tedavi cerrahidir. PTK ve FTK tedavisinde (tümör-nodül-metastaz) TNM'ye göre sınıflandırma yapılarak subtotal-total tiroidektomi ve lenf nodu invazyonu varlığına göre boyun lenf nodu diseksiyonu yapılır. Cerrahi sonrası orta ve yüksek riskli vakalara RAİ tedavisi uygulanabilir. MTK'da ise progresif ve sistemik metastazı olan, cerrahi ve radyoterapi kullanılamayan vakalarda tirozin kinaz inhibitörü, sitotoksik ajanlar gibi sistemik tedaviler kullanılabilir (88, 101).

2.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanım

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) idiyopatik, kronik ve sistemik inflamasyonla seyreden bir grup hastalıktır. İki ana kategorisi bulunur bunlar Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolitdir (ÜK); her iki hastalık da tedavide kullanılan ilaçlar bakımından benzerdir. Aynı zamanda patolojik, klinik, radyolojik bulgularla birbirinden ayrılabilmektedir (3). Ayırt edilemeyen durumlarda indetermine kolitten söz edilir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları birçok bağırsak dışı tutulumları ile gastrointestinal sisteme özgü olmayan sistemik hastalıklardır. İBH patogenezi tam olarak anlaşılamamış olup; genetik, lüminal bakteri değişimi ve artmış bağırsak geçirgenliği gibi bazı çevresel faktörlerin intestinal immünitenin disregülasyonunda rol oynayarak gastrointestinal hasara yol açtığı düşünülmektedir (3, 102).

2.7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Epidemiyolojisi

Dünyada insidans ve prevalansı bölgesel, etnik yapılar, sosyoekonomik durumlar, yaş ve cinsiyet ile farklılıklar gösterir. Ülkemizde İBH insidansı ÜK için 2.6/100.000 ve CH için 1.4/100.000 olarak bildirilmiştir. Crohn hastalığı ve Ülseratif Kolit görülme sıklığı ve prevalansı Asya ve Orta Doğu'da daha düşük görünmektedir. En yüksek insidans Batı Avrupa ve Kuzey Amerikada izlenmektedir. Tüm dünyada ÜK insidansı 0.5-24/100.000, CH insidansı 0.1-16/100.000 olarak bildirilmiştir (103).

İBH her yaşta görülebilmesine rağmen birçok hasta için başlangıç yaşı 15 ile 30 yaş arasındadır. Bazı çalışmalar, her iki hastalık için 50 ila 80 yaş arasında olası bir ikinci pik noktası olan iki modlu bir yaş dağılımını göstermektedir. Kadınlarda CH, erkeklerde ise daha çok ÜK görülmektedir (3, 104).

2.8. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Etiyopatogenezi

İBH etiyopatogenezini açıklamak için pek çok teori öne sürülmüştür. Bugün için net bir etiyolojik neden gösterilememekle beraber ortak fikir multiple genetik varyasyonlar, çevresel faktörler, barsak mikroflorasındaki değişiklikler ve anormal doğal ve edinsel immün yanıtın etiyopatogenezde rol almasıdır (105).

- Genetik faktörler

Çalışmalarda İBH hastalarının birinci derece akrabalarında ÜK sıklığı %5.7-15.5, CH sıklığı %10.9 olarak gösterilmiş olup İBH da genetik yatkınlık olduğu gösterilmiştir. Şu ana kadar İBH ilişkili toplam 201 gen lokusu tanımlanmıştır. Bunların 41'i CH için özgün iken 30'u ÜK için özgündür. Geri kalan lokuslar her iki tipte de görülebilmektedir. Bu 201 lokusun %70 kadarı diğer otoimmün hastalıklarda (ankilozan spondilit, psöriasis, Çölyak hastalığı, tip 1 diyabet, Romatoid artrit vb) da görülebilmektedir (106). Bu bulgu bize İBH'nın ekstraintestinal tutulumlarının patogenezi ve İBH'nın diğer otoimmün hastalıklarla sık birlikteliğinin nedenini anlamaya ışık tutmaktadır.

- İmmün yanıt

İBH'daki mukozal inflamasyon; bakteriyel toksinler ya da bilinmeyen bir antijen tarafından yapılan bir uyarıya cevap olarak gelişen bir seri reaksiyonun sonucudur. İnflamatuvar yanıt, bilinmeyen bir patojene karşı geliştirilmiş normal bir yanıt olabileceği gibi bilinen bir ajana verilen sıradışı bir yanıt da olabilir (107). İBH'daki defektlerden biri ve belki de en önemlisi barsak epitel geçirgenliğinin artmasıdır (108). Normalde bu bariyeri geçemeyen antijenler ve proinflamatuvar moleküller barsak epitelini geçerler. Bu antijenler lamina propriaya ulaşır ve antijen sunan hücrelerce değerlendirilerek T helper lenfositlere sunulur. Hücrelerarası etkileşimde tümör necrosis faktör-alfa, interferon gama, bir dizi sinyalizasyon molekülü rol oynar. IL-17, IL-23, IL-4, IL-10 aracılığıyla yardımcı T lenfositler (T helper) Th1, Th2 veya Thr olarak farklılaşır. Farklılaşma Th1 yönünde ise hücresel immun yanıtın daha baskın olduğu CH fenotipi, farklılaşma Th2 yönünde ise hümöral immün yanıtın baskın olduğu ÜK fenotipi gelişir. Eğer farklılaşma Thr yönüne olursa immün yanıt azalarak söner (107-109).

- Enfeksiyon

Distal ileum ve kolon yüksek konsantrasyonda mikroorganizma içermektedir. Doğal bağırsak florası çevresel faktörler, diyet, antibiyotik kullanımı gibi faktörlere bağlı değişebildiği gösterilmiştir. Örneğin, erken çocukluk döneminde antibiyotik kullanımındaki artış, İBH gelişme olasılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (110). Bağırsak bakteri topluluklarındaki değişikliklerin, İBH ile ilişkili enflamasyonun başlatılmasına ve/veya sürdürülmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (111).

- Çevresel faktörler

İBH etiyopatogenezinde risk faktörleri araştırılmış ancak sigara dışında hemen hiçbiriyle kesin bağlantı kurulamamıştır (112). Yapılan çalışmalarda CH rekürrensi ile sigara arasında pozitif, fakat ÜK ile arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir (113). ÜK gelişme riski sigara içmeyenler arasında sigara içenlere oranla daha fazla görülür. Sigara içmeye devam edenlerde ÜK riski %40 azalırken, sigarayı bırakmış bireylerde, hiç içmeyenlere göre risk 2-3 yıl boyunca 1.5-2 kat arttığı izlenmiştir. Aynı zamanda sigara içmek CH riskini 2 kattan fazla arttırmaktadır (113, 114).

2.9. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Klinik Özellikleri

İBH kronik ve aralıklı seyreden bir hastalıkdır. Semptomlar hafiften relapslar sırasında ciddiye ulaşırken remisyonlarda azalabilir veya kaybolabilir. İBH semptomları esas olarak intestinal traktta tutulan bölgeye ve inflamasyonun şiddetine göre değişmektedir. Ekstraintestinal tutulumları ile de sistemik bir kronik hastalık olma özelliklerini korurlar (102).

2.9.1. Ülseratif Kolit

ÜK, kalın bağırsağın immün aracılıklı inflamasyonla giden bir hastalığı olup çoğunlukla rektumun inflamasyonu ile ilişkilendirilmiştir ancak kolonun diğer proksimal kısımlarını da tutabilen akut alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Tanı alma yaşı her yaşta olabilir ancak en sık görülen yaş aralığı 15-30 yaş arasıdır (115, 116). Hastalık semptomları inflamasyon şiddetine ve kolonun tutulum yerine göre değişiklik gösterir. Karın sol alt kadranda kramp şeklinde ağrı, kanlı ve mukuslu ishal, tenesmus, acil dışkılama ihtiyacı en sık görülen semptomlardır. Hastalığın daha şiddetli seyrinde ateş ve kilo kaybı da ön planda görülebilir (104). Sol tutulumlu ÜK'de ağrı sol alt kadranda lokalizeyken pankolitte tüm karın kadranlarında ağrı hissedilir. Belirgin kramp tarzında karın ağrısı şiddetli ÜK tablosunun göstergesidir (117). Bu ağrının kolonun proksimal ve distal segmentleri arasında bozulmuş motiliteden kaynaklandığı düşünülmektedir. En sık klinik bulgusu rektal kanama olan ÜK'te intestinal kan kaybı ve inflamasyona bağlı sitokinlerin kemik iliğini baskılamasına bağlı olarak anemi sık görülen bir laboratuvar bulgusudur (118).

2.9.2. Crohn Hastalığı

CH alevlenmeler ve remisyonlarla karakterize gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar hastalığıdır. Vakaların %50'sinde ileokolonik tutulum görülür ve transmural tutulum olması ÜK'ten en önemli farkıdır. Hastaların %30'unda hastalık ince bağırsakta görülürken, %25 oranında sadece kolon tutulumu şeklindedir. CH'da nadiren, treitz ligamentinin proksimalinde tutulum görülür. CH'da semptomlar heterojendir ancak genellikle karın ağrısı, kilo kaybı ve kronik ishal görülür. Buna ek olarak yorgunluk, anoreksiya ve ateş semptomları izlenebilir. En sık görülen semptom kronik ishal olup 6 haftadan uzun süren feçeste kıvam azalması olması bu durumu

kendini sınırlayan enfeksiyöz ishallerden ayırmada yardımcı olabilir (119). Ciddi terminal ileal CH gibi akut durumlar akut apandisit ile karışabilirken, kronik nonspesifik semptomlar irritabl barsak sendromunu taklit edebilir. İrritabl barsak sendromu CH dan daha sık izlenmektedir ancak dışkıda kan ve veya mukus izlenmesi, kilo kaybı ve eşlik eden sistemik semptomlar nedeni ile bu tip hastalara ileri tetkik yapılmakta ve tanı konmaktadır (120). Crohn kolitinde %40-50 hastada dışkıda kan ve veya mukus görülür, bu oran ÜK'de daha yüksektir (121). Hastalığın lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddeti hastanın semptomlarını belirler. CH davranış açısından 3 tipte tanımlanmıştır: inflamatuar, striktüran ve fistülizan tip (122, 123).

Transmural tutulum gösteren CH, serozayı aşarak tutulum bölgesinde perforasyona neden olabilir ve generalize perionit nadir de olsa gelişebilir. Coğu zaman perforasyonlar akut abdomenden çok lokalize apse ve apsenin komşu organlara fistülizasyonuyla seyreder. Bu durumda hastanın şikayetleri fistülün açıldığı organa göre değişiklik gösterir (124). CH'da ÜK'den farklı olarak perianal hastalık sıklığı fazladır. %24 hastada perianal bölge tutulumu görülür (125). CH'da en sık görülen perianal hastalıklar anal fissür, perianal fistül, anorektal apse ve anal kanalda darlık olarak sıralanabilir. Hastalar henüz gastrointestinal semptomları görülmeden ekstraintestinal tutulumlarla da karşımıza çıkabilir. CH'da ekstraintestinal tutulumlar en sık kolon tutulumu olduğunda görülür (3).

2.9.3. Ekstraintestinal Tutulumları

İBH'lı hastaların yaklaşık %50' si en az bir kere ekstraintestinal tutulum (EİT) ile karşılaşır, hatta belirtileri İBH tanısı henüz konmadan ortaya çıkabilir(126, 127). EİT hastanın yaşam kalitesini etkilediği gibi aynı zamanda primer sklerozan kolanjit (PSK) ve venöz tromboembolizm (VTE) gibi yaşamı tehdit eden durumlarda olabilir. EİT gelişme olasılığı, İBH'nın süresine ve halihazırda var olan bir EİT varlığında artmıştır (128). EİT, CH'da ÜK'ya göre daha fazladır. Çoğu EİT intestinal hastalık aktivitesi ile korele seyreder (129).

- Artropati ve artrit

ÜK'da ve CH'da hem spondiloartropati grubuna dahil olan periferal ve aksiyal artropatiler izlenebilir. Bunlar daha sık olan artraljiden ayrılması gereken durumlar

olup aksiyal hastalık prevelansı İBH hastalarında, cinsiyetler ve İBH formu ayırt etmeksizin benzerdir (130, 131). Ancak periferal artropatiler CH'da (özellikle kolonik CH) ve kadınlarda daha sık izlenir (132). Aksiyal spondiloartropati tanısı klinik olarak inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileit uyumlu radyolojik görüntüleme ile konur (131). Human lökosit antijen B27 (HLA-B27) aksiyal artrit ile ilişkilendirilmiştir, ancak İBH ile görülen artritte idiopatik ankilozan spondiloartropatiden daha az prevelansta izlendiği için bu test İBH'lılarda görülen artropatide tanısal amaçlı kullanılamamaktadır (131, 133).

- Metabolik Kemik Hastalığı

Düşük kemik dansitesi ve osteoporoz İBH'lı hastalarda her iki cinsiyette de yaygın olarak izlenir (%20-50). Metabolik kemik hastalığını İBH'lılarda kolaylaştıran faktörler arasında kortikosteroid içeren tedaviler, ekstensif ince barsak tutulumu veya rezeksiyonu, kronik inflamasyon hali, yaş, sigara içimi, azalmış fiziksel aktivite ve nütrisyonel eksiklikler (D vit gibi) yer alır (134, 135).

- Göz tutulumu

İBH'lılarda göz tutulumu olarak en sık anterior üveit ve episklerit izlenir. Bazı göz tutulumları intestinal hastalığın kendisine veya tedavisine sekonder olarak izlenebilir. En sık kuru göz, blefarit, episklerit ve anterior üveit bildirilmiştir (136). Sklerit ve posterior üveit (%1 gibi bir sıklıkta) daha nadir görülür ancak tedavisiz kalırsa görmede kalıcı hasar oluşturabilirler (135).

- Oral, nazal ve kulak ile ilgili tutulumlar

Oral CH'da derin ülserasyonlar, psödopolipler , labial ya da bukkal şişme olabilir(137). Metastatik CH'da nazal mukoza tutulumu , ve ÜK'da aseptik nazal septal abse varlığı daha önce bildirilmiştir (138). Sensorinöral işitme kaybı İBH'da EİT olarak kabul edilmiş olup özellikle ÜK'lı hastalarda gösterilmiştir. Cogans sendromu nonsifilitik keratit ve sağırlığa ilerleyen vestibüler ve işitsel semptomlarla seyreden nadir bir otoimmün hastalık olup daha önce İBH'lı hastalarda izlenmiştir (139).

- Cilt tutulumu

İBH'da eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, sweet sendromu, Anti-TNF(anti tümör nekrozis alfa) in oluşturduğu cilt inflamasyonu cilt tutulumuna örneklerdir. Eritema nodozum tanısı klinik olarak konur, atipik vakalarda cilt biyopsisine ihtiyaç duyulabilir. Tedavisi genelde altta yatan İBH'nın tedavisidir (140). Ciddi vakalarda sistemik steroid kullanımı gerekirken relapslarda ya da dirençli vakalarda anti -TNF /immünmodülatörler ile tedavi etmek gerekebilir (135). Piyoderma gangrenozum en sık stoma ağızlarında ya da bacaklarda görülen ancak vücutta her yerde meydana gelebilen, başlangıçta ciltte tek veya bitişik birkaç püstül ile başlayıp derin ve büyük ülserlere (2-20 cm arası değişen çaplara ulaşabilen) dönüşen lezyonlardır(141). Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatozis); genelde yüz ve boyun bölgesinde bulunan hassas, kırmızı, inflamatuvar, nodül veya papüller ile karakterize, ateşin eşlik edebildiği bir akut nötrofilik dermatozisdir. Bu sendrom İBH'lı hastalarda yakın zamanda ilişkilendirilmiş olup özelikle kolonik tutulumu olan İBH lı kadınlarda izlenmektedir (142). İBH tedavisinde de kullanılan immünomodülatör ve anti-TNF'ler enfeksiyon, malignite, alerjik reaksiyonlar ve paradoksal inflamasyon gibi kutanöz yan etkilere sebep olabilirler.

- Hepato-pankreato-bilier hastalık

Primer sklerozan kolanjit (PSK)

İBH hastalarının yaklaşık %30'unun karaciğer fonksiyon testleri yüksektir. Bu hastalarda PSK, ilaç ilişkili karaciğer hasarı ve İBH'da bağımsız başka bir elik eden karaciğer hastalığı araştırılmalıdır (143). PSK İBH'ya özgü en sık görülen hepatik tutulum olup hastaların yaklaşık %4-5' inde görülür (144). PSK'da kaşıntı, yorgunluk, ateş, üşüme, terleme, gece terlemesi ve sağ üst kadran ağrısı görülür. Sekonder nedenlere bağlı kolestaz hastalarda dışlandıktan sonra PSK tanısı manyetik rezonans kolanjiografi ile konulur (135).

PSK dışında İBH'lı hastalarda non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, ilaç ilişkili karaciğer hasarı, hepatik ve portal ven trombozu, hepatik abseler, karaciğer amiloidozu, ve granülomatöz hepatit izlenebilir (135).

a) Akut pankreatit

Akut pankreatit genelde safra taşı, alkol alımı, ilaç yan etkileri (özellikle azatiyopürin ve 6-merkaptopürin), ve duedonal CH ile ilişkilendirilir(145). İBH'lı hastalarda pankreatite bağlı ağrı tablosu nadirken; pankreatik ekzokrin yetmezlik ve pankreatik kanal anomalileri daha sık izlenmiştir.

b) Kronik pankreatit

Morfolojik olarak İBH'lılarda kronik panreatit pankreatik kanal anomalisi varlığı ile seyreder. Bu anomaliler ana kanal obstrüksiyonu, ciddi kanal şekil bozukluğu veya dilatasyonu, duktal dolum defektleri vb. şeklinde olup endoskopik retrograd kolanjio pankreotografi ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografi ile bakıldığında ÜK'lıların %16 sında CH'larının %8 inde izlenmiştir (135, 146).

- Nörolojik tutulum

Santral sinir sistemi tutulumu İBH'lılarda normal popülasyona göre daha sık görülmüştür. Bu tutulumlar arasında venöz sinüs trombozu, inme ve santral demiyelinizasyon gösterilmiş olup bu durumlar anti-TNF tedavisi verildiğinde kötüleşebilir ve hatta bu durumlarda anti-TNF verilmesi kontraendikedir (135).

- Kardiyovasküler tutulum

İBH'lı hastalarda özellikle de kadın cinsiyetinde iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, ve mezenterik iskemi riski artmıştır. İBH'da bulunan sistemik inflamasyon prematür ateroskleroza yol açması nedeni ile bu riskin arttığı belirtilmiş, ancak kardiyovasküler mortalitenin İBH lılarda normal popülasyonu göre arttığı gösterilememiştir (135, 147).

- Pulmoner tutulum

İBH da glottisden küçük hava yollarına kadar bronşial ağaçtaki tüm bölümler tutulabilir, ancak en çok büyük hava yollarının etkilendiği izlenmiştir.

İBH ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı arası bir ilişki mevcuttur(148). Yine İBH'lılarda enfeksiyonlar ya da ilaçlar (metotreksat, tiyopürinler, anti-TNF, salisilatlar) parankimal akciğer hastalığına yol açabilir.

- Ürogenital tutulum

CH olanlarda böbrek yetmezliği prevelansı %2 iken başka bir çalışmada ÜK ve CH olanlarda %15'lere varan böbrek yetmezliği görüldüğü bildirilmiştir(149). Böbrek yetmezliğine yol açan nedenler arasında İBH'nın süresi, yaş, böbrek taşı öyküsü, tedavi amaçlı rezeke edilmiş ince barsak uzunluğu yer almaktadır. İBH'lı hastalar, özellikle CH olanlarda ürik asit veya kalsiyum oksalat içeren nefrolitiazis yatkınlığı gözlenmiştir.

- Koagülopati

Venöz tromboembolizm (VTE) İBH aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir ve İBH olanlarda VTE riski genel popülasyona göre en az iki kat fazladır. Hastanede yatmakta olan tüm İBH tanılı hastalarda özellikle cerrahi sonrası ve ayaktan takip edilen ancak aktif hastalık döneminde olan İBH'lılarda VTE için profilaksi uygulanması önerilmektedir (150).

- Endokrin tutulum

Yapılan bazı çalışmalarda tanı konmuş ÜK'lı ve CH olan bireylerde daha fazla Tip 1 diyabet izlenmiştir. CH ve Tip1 diyabetli hastalarda Th1 hücrelerini uyaran ve mukozal bariyer fonksiyonunu da etkileyen IL-18 yüksek izlenmiştir. Öte yandan PTPN2 gibi (paylaşılan risk genlerinden biri) tip 1 diyabette beta hücre apoptozunda, bağırsaklarda ise bariyer disfonksiyonuna, düzeltilmeyen otofagositoza ve İBH'lılarda Th17 inhibisyonunda rol oynar(151). Ayrıca İBH'da barsak mikrobiyotasındaki değişimlerinde Tip 1 diyabeti tetiklediği varsayılmaktadır. Otoimmün tiroidit ile İBH ilişkisi halen araştırma aşamasında olup yapılan bazı çalışmalarda az sayıda risk genleri İBH ve otoimmün tiroiditte benzer görülmüş. Bu çalışmalarda CH ile hipotiroidi sıklığı , ÜK ile Graves sıklığı dikkati çekmektedir (8).

2.10. Tanı ve Hastalık Aktivite Sınıflandırması

CH ve ÜK tanısı klinik, biyokimyasal, endoskopik, dışkı incelemesi, radyolojik görüntüleme ve histolojik incelemelerin hepsinin kombinasyonu ile konur. Tanı için tüm hastalardan tam kan sayımı, inflamatuvar belirteçler CRP, elektrolitler, karaciğer enzimleri, C.difficile de bakılmak üzere mikrobiyolojik değerlendirme için dışkı

örneği istenmelidir. Tam kan sayımında inflamatuvar yanıta bağlı olarak trombositoz, anemi ve lökositoz görülebilir (122, 152). CRP değerindeki artış CH'larında klinik ciddiyet ile korele izlenirken, akut ciddi kolit tutulumu ile gidenler hariç ÜK hastaları için çok korele seyretmemektedir (153). Fekal kalprotektin (nötrofil kaynaklı bir protein) İBH'lılarda intestinal inflamasyonun en sensitif belirteçlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Fekal kalprotektin değerleri hastalık aktivitesini değerlendirmede faydalı olduğu gibi tanı, hastalık relapsı ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde de kullanılmaktadır (154, 155).

Hastalığın tipi (ÜK veya CH) histopatolojik olarak konduktan sonra hastalık tutulum yaygınlığı ve alanı için görüntüleme tetkikleri (invaziv ve noninvaziv) yapılır, ardından EİT varlığı araştırılır.

İBH şüphesi olan bir hastada kullanılan en önemli yöntem endoskopi ve histopatolojik incelemedir. Kolonoskopi sonucunda yapılan histopatolojik bazı bulgular, İBH'nın en çok karıştığı enfeksiyöz kolit gibi diğer kolitlerden ayırt edilmesine yardımcı olabilir (156). Endoskopide CH'nı destekleyen özellikler; hastalığın yama tarzında tutulumu, aftöz ülserler ve kolon duvarında derin inflamasyon ve yama tarzı tutulum nedeni ile görülen kaldırım taşı görünümüdür. CH'da inflame mukozal alanlar (vasküler yapıların kaybolduğu) arasında, vasküler yapıların kolaylıkla seçilebildiği normal mukozal alanlar izlenebilir. CH destekleyen diğer bulgular kolon, ileoçekal veya terminal ileumdaki striktürlerin varlığıdır. Endoskop ile geçilemeyen striktür varlığında radyolojik tetkiklerle görüntüleme yapılmalıdır (156, 157).

Endoskopi ile ÜK'de inflamasyonun şiddeti ve yaygınlığı hakkında fikir sahibi olunabilir ve bu bulgulara göre hastalık kategorize edilebilir. ÜK'de inflamasyon rektumdan başlayarak proksimale doğru kesintisiz olarak seyreder, ancak nadiren yeni tanı veya tedavi altındaki ÜK'lılarda yamalı tutulum, rektum ve sol kolonun hafif tutulumu görülebilir ve CH ile karışabilir(158). Benzer olarak ciddi ÜK'li hastalarda CH'nı düşündürebilecek derin, fissüre ülserler, yamalı tutulum ve ileal tutulum gibi endoskopik özellikler gözlenebilir (156, 159).

ÜK'de hafif dereceli inflamasyonda vasküler yapıların kaybolması, eritem ve mukozada granüler görünüm olurken; orta şiddetli hastalıkta erozyonlar, temas ile

kolay kanama, eritem ve ödem görülür. Şiddetli hastalıkta ise ülserler, eksudalar ve spontan kanama odakları gözlenir (156). ÜK intestinal tutulumlara göre; proktit (rektuma sınırlı hastalık), sol kolon tutulumlu hastalık (splenik fleksuraya kadara uzanan hastalık) veya yaygın (ekstensif) kolit (splenik fleksuranın proksimaline doğru yayılan hastalık) şeklinde sınıflandırılmaktadır (110). Hastalık yalnızca kolonu tutsa da çekuma kadara yayılırsa, backwash ileit olarak adlandırılan ileumda eritemli ve bazen de erozyone mukozal alanlar izlenebilir. ÜK'de bu şekilde ileal tutulum %17 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların yaklaşık %94'ü pankolitli hastalardır (160).

İBH'lı hastalarda eşlik eden üst gastrointestinal tutulum için bazı merkezlerde rutin üst gastrointestinal endoskopi yapılmaktadır (156). Buna göre İBH'da özofagus, mide ve duodenumda, eritem, ödem ve granülarite ön planda olmak üzere birtakım bulguların CH'ında yaklaşık %13 oranında görüldüğü rapor edilmiştir. İlginç olarak sadece kolonu etkileyen bir hastalık olan ÜK'de de nadiren duodenal inflamasyonun gözlenebildiği bildirilmiştir.

Histopatoloji

Biyopsi örneklerinde CH'da nonkazeifiye granulomlar ve transmural lenfoid agregatlar görülür. ÜK'de histopatolojik olarak mukozal ve submukozal inflamasyon, kriptit ve kript apsesi, bazal lenfoid agregatlar ve kolonda Paneth hücresi izlenir.

Radyolojik görüntüleme

Görüntüleme yöntemleri, CH şüphesi olanlarda endoskopi ile değerlendirilemeyen Treitz ligamenti ve ileoçekal valf arasında kalan ince bağırsak kısımlarının değerlendirilmesinde özellikle faydalıdır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi tetkikler, semptomlarla birlikte değerlendirilerek İBH'nın extraintestinal bulguları ve akut müdahale gerektiren ekstralüminal hastalık komplikasyonları (apse, fistül, bağırsak perforasyonu gibi) tespit edilebilir.

Sınıflandırma

İBH'da tedavi seçimi, tedavinin izlemi ve tedavi yanıtı açısından hastalık sınıflaması yapılmaktadır. Truelove ve Witts 1955 yılında, ÜK hastalarını aktivitelerine göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç gruba ayırmıştır. Truelove-

Witts aktivite indeksi ÜK'de hastalık aktivitesinin belirlenmesi için günümüzde en çok kullanılan indeks olmuştur (3) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Truelove/Witts ülseratif kolit aktivite sınıflaması.

Aktivite	Hafif	Orta	Şiddetli
Kanlı dışkılama sayısı/gün	4	Hafif ve şiddetli arasındaki bulgular	>6
Ateş (°C)	<37,5		>37,5
Nabız sayısı/dakika	<90		>90
Hemoglobin (g/dl)	>10,5		<10,5

Klinik Mayo skoru ya da Parsiyel Mayo skoru, Mayo skorunda kullanılan non invaziv üç başlığı değerlendirir ve endoskopik bulguların skorlamasını dışlayarak hesaplanan 0-9 arası puanlanan basitleştirilmiş bir puanlama sistemidir (102). Mayo skoru ise endoskopik bulguları da içeren bir skorlama sistemidir. (Tablo 2.5)

Parsiyel Mayo skoru: < 2 Remisyon, (2-4) Hafif, (5- 7) Orta, >7 Ciddi olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 2.5. Ülseratif kolit mayo skoru.

Parametre	Puanlama (0-3)
Dışkılama sıklığı	**0:** normal dışkılama sayısı **1:** normalden 1-2 daha fazla dışkılama **2:** normalden 3-4 daha fazla dışkılama **3:** normalden 5 ve daha fazla dışkılama
Rektal kanama	**0:** kan yok **1:** dışkıda çizgi şeklinde kan **2:** dışkıda çoğunlukla aşikar kan görmek **3:** sadece kan
Endoskopi bulguları	**0:** normal ya da inaktif hastalık **1:** hafif hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite) **2:** orta hastalık (belirgin eritem, vaskülarizasyon kaybı, frajilite ve erozyonlar) **3:** ciddi hastalık (spontan kanama ve ülserasyonlar)
Klinik global değerlendirme	**0:** normal **1:** hafif hastalık **2:** orta hastalık **3:** ciddi hastalık

Crohn hastalığının aktivitesini belirlemede Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAİ) kullanılmaktadır (Tablo 2.6). CDAİ 150'nin altında olan CH inaktif olarak kabul edilmiştir.

Aktif CH da CDAİ'ye göre; CDAİ 150-220 arasında hafif, CDAİ 221-450 arasında orta, CDAİ >450 ağır aktiviteli şeklinde alt gruplara ayrılmıştır (102).

Tablo 2.6. Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAİ).

Klinik veya Laboratuvar Değişkenleri	Faktör Ağırlık Katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiyat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0: yok; 2: şüpheli; 5: kesin)	x10
Hematokrit (erkek için <%47 / kadın için <%42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

2.11. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tedavisi

İBH tedavisi temelde inflamasyonun baskılanması esasına dayanır ve medikal tedavi küratif değildir. Tedavide öncelikle hastanın remisyona (semptomların tamamn gerileyip endoskopik olarak mukozanın iyileştiği durum) sokulması, daha sonra nükslerin engellenmesi için remisyon idamesi hedeflenir (3). Hastalarda tedavi başlangıcında veya tedavi değişikliği öncesinde hastalığın; başlangıç yaşı, süresi, yaygınlığı (proktit, sağ taraflı kolit, pankolit), paterni (relaps sıklığı, hastalık seyri), aktivitesi (hafif, orta, ciddi aktiviteli) belirlenmesi ve hastanın daha önce ve şimdi kullandığı ilaçlar ve bu ilaçlara alınan yanıtları ve yan etkileri, bağırsak dışı tutulumun varlığı ve mevcut semptomları iyice sorgulanmalıdır.

İlaçlar

Sulfasalazin İBH'nın tedavisinde yaygın kullanılmış tarihsel ilaçtır. Aktif ve remisyondaki ÜK ile kolon tutulumu olan inaktif CH'da etkili olduğu gösterilmiştir. Kortikosteroidler ise şiddetli ÜK ve CH olan hastalarda remisyonu sağlamak için uzun

zamandır kullanılmaktadır. Relapsı önlemediğinden ve önemli yan etkileri olduğundan idame tedavisinde önerilmez.

İmmünmodülatörler arasında azotioprine veya aktif metaboliti 6-Merkaptopürin etkili ve emniyetlidir. Metotreksat refrakter ve steroid bağımlı CH'nın tedavisinde etkili olup ÜK'de etkili değildir. Siklosporin, şiddetli, steroide dirençli ÜK'de, uzun süreli immünomodulatör tedaviye köprü oluşturacak şekilde başarıyla kullanılır. İnfliximab CH'nın patogenezinde önemli rolü olan proinflamatuvar sitokin insan tümör nekrozis faktör-2'ye karşı kimerik monoklonal antikor olup Adalimumab, Certolizumab, Ustekinumab, Vedolizumab gibi başka monoklonal antikorlarda genelde CH'da olmak üzere diğer tedavilere yanıtsız durumlarda kullanılabilen seçeneklerdir. Adalimumab ve Tofacitinib ÜK'da da kullanılmaktadır (3, 122).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmaya Mayıs 2019- Ekim 2019 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran ÜK ile takip edilen 31, CH ile takip edilen 30 hasta alındı. Tedavi için anti TNF kullanımı olmayanlar ve steroid preparatı olarak yalnızca lokal etkili olan suppozituvar ya da lavman şeklinde tedavi kullanan hastalar dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine genel kontrol için başvuran bilinen tiroid hastalığı ve İBH tanısı olmayan 31 hastadan oluşturuldu.

Dışlanma kriterleri

- <18 yaş ve > 65 yaş
- Gebeler
- Bilinen tiroid hastalığı
- Hipotiroidi veya hipertiroidi nedeniyle tedavi alıyor veya daha önce almış olmak
- Son 1 yılda iyotlu kontrast alımı
- Son 6 aydır tiroid metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanıyor olmak (steroid, lityum, amiodaron, vb)
- Kronik hastalık varlığı (kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, vb) veya malign hastalık varlığı
- ÜK ve CH tanısı dışındaki bağırsak hastalıkları (örn divertikülit gibi)
- Anti-TNF alan ÜK ve CH tanılı hastalar

Hastalar belirlenen dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine göre analiz edildiğinde çalışmaya 92 hasta dâhil edildi. Hastaların laboratuvar bulguları,

demografik, klinik ve patolojik bilgileri ve Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniğinde bakılan tiroid ultrasonografi özellikleri SPSS veritabanına yüklenerek analiz edildi.

Çalışma protokolü Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunularak 09.05.2019 Tarih ve 59 Sayılı Kurul Kararı ile araştırma onayı aldı.

3.2. Çalışma Tasarımı

Çalışma planlandıktan ve etik kurul izni alındıktan sonra Mayıs 2019 ve Ekim 2019 tarihleri arasında hastanemiz Endokrinoloji polikliniğine başvurmuş ve Gastroenteroloji polikliniğinde ve servisinde takip edilen hastalara ait veriler alındı. Hastalar çalışma ve yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi ve onam alındıktan sonra hastalarda tiroid ultrasonografisi Endokrinoloji polikliniğinde bakıldı.

İBH tanısı almış, çalışma tasarımında belirlenen dahil olma ve dışlanma kriterlerine uygun 61 hasta tetkik edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, İBH tipi ve tutulum yaygınlığı en son endoskopik değerlendirmelerine göre kaydedildi, fizik muayenede özellikle batın muayenesi not edildi.

İBH tanılı hastaların dışkılama sıklığı, dışkıda kan olup olmaması, karın ağrısı varlığı ve şiddeti, ile en son kontrollerinden başvuru anına kadar olan kilo değişimleri hastaların başvurusu esnasında rutin olarak sorgulanarak not edildi.

Hastaların yapılan biyokimyasal tetkiklerinde CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, hemoglobin (Hb), demir eksikliği için bakılan serbest demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin değerleri çalışma için kaydedildi. Tüm gruplarda TSH, sT3, sT4, anti-TPO, anti-Tg, ve idrar iyot atılım ve tiroid ultrasonografisi değerlendirildi. Ölçümler için kanlar tüm hastalarda sabah 8.30-10.00 arası en az 8 saatlik açlıktan sonra alındı.

İBH aktivite sınıflandırmasında ÜK için parsiyel Mayo skoru ve Truelove Witts skoru kullanılırken, CH için Crohn Hastalığı Aktivite İndexi (CDAİ) kullanıldı ve bulgular not edildi.

İBH polikliniğine başvuran veya çalışmaya dahil edilme kriterine uygun olarak Gastroenteroloji kliniğinde yatan hastalara ve kontrol grubuna çalışma için Endokrinoloji Kliniğinde tiroid ultrasonografisi Prof. Dr. Didem Özdemir tarafından yapılarak kaydedildi. Nodülü olan ve İİAB gereken hastalar Endokrinoloji Kliniği takibine de alınarak gerekli ileri tetkik ve tedavileri devam edildi.

İBH gruplarında bakılan demir, demir bağlama kapasitesi photometric yöntem ile Atellica chemistry analyzerda (Siemens Healthcare GmbH,Germany cihazı) çalışıldı. İBH gruplarında bakılan hemogram K2EDTA içeren test tüplerine alınan kan örneklerinin hemogram cihazı (Sysmex XE-2100, USA) kullanılarak, CRP testi ise nefelometrik ölçüm yöntemi prensibine dayanan otomatik analiz cihazında (Siemens BN II System,Germany) ticari kiti kullanılarak ölçüldü.

Tüm gruplarda bakılan TSH, sT3, sT4, anti-TPO, anti-Tg testleri chemiluminescence yöntem ile Atellica immunoassayanalyzerda (Siemens Healthcare GmbH,Germany cihazı) çalışıldı. TSH, sT3, sT4, AntiTPO ve AntiTg için normal değerler sırası ile 0.5– 4.78 mU/L, 2.3-4.2 ng/L, 0.89–1.76 ng/dl, 0-60 U/mL ve 0-60 U/mL idi. Normal sınırların üzerindeki tiroid antikor değerleri pozitif olarak kabul edildi. İdrarda iyot testi ICP-MS yöntemi ile Agilent 7500 ICP MS cihazında çalışıldı. 300 ug/L üzerindeki idrar iyot değeri yüksek, 100-199 ug/L arası normal ve <100 ug /L düşük iyot atılımı olarak sınıflandırıldı.

Tüm gruplarda tiroid ultrasonografisi, Esaote color doppler US (MAG Technology Co. LTD. Model:796FDII Yung-ho City, Taipei,Taiwan) ve LA523 13-5 MHz probe kullanılarak US ile değerlendirildi. Tiroid parankiminin özellikleri (heterojenite, ekojenite, fibröz septasyonlar, pseudonodül varlığı) ve kanlanma paterni belirlendi ve tiroid hacmi hesaplandı. Tiroid heterojenitesi normal, minimal heterojen, orta heterojen ve ileri heterojen olarak ayrıldı. Sağ ve sol lobların hacimleri hesaplanarak toplandı ve tiroid total hacmi elde edildi. Her bir lobun hesaplanmasında ön-arka çap x transvers çap x longitudinal çap x $\pi/6$) (cm^3) formülü kullanıldı.Ultrasonografi ile, nodül sayısı, nodüllerin boyutları (ön-arka, aksiyel ve longitudinal), hacmi, yapısı (kistik, solid, mikst), ekojenitesi (anekoik, hipoeoik, izoekoik, hiperekoik), kenar düzeni, sınırları, periferik halo varlığı, ön arka çap/transvers çap oranı, mikrokalsifikasyon ve makrokalsifikasyon varlığı kayıt edildi. Nodülün tamama yakını yumuşak dokudan oluşuyor, sıvı kısmı %10'dan az

ise solid, sıvı miktarı %10 ile %90 arasında ise mikst ve tamamen sıvı ise kistik olarak adlandırıldı. Ekojenitelerine göre nodüller normal tiroid parankimine kıyasla daha az parlak, daha koyu ise hipoekoik, daha parlak, daha açık tonlarda ise hiperekoik ve benzer parlaklıkta ise izoekoik olarak sınıflandırıldı. Eko yansıması olmayan kistik nodüller anekoik olarak adlandırıldı. Aynı nodül içerisinde farklı ekojenite alanları birlikte ise baskın olan ekojenite ifade edildi. Tiroid dokusundan keskin olarak ayrılabilen nodüller iyi sınırlanmış, tam olarak ayrılamayan nodüller belirsiz sınırlı olarak tanımlandı. Kenar düzenine göre de düzgün sınırlı ve düzensiz sınırlı olarak ayrıldı. Düzensiz sınırlı nodüller tiroid dokusundan ayrılabilen fakat kenar girinti çıkıntıları olan nodüllerdi. Nodül çevresinde hipoekoik/anekoik bir hat şeklinde çizgilenme periferik halo varlığı olarak kabul edildi. 1 mm'den küçük ve akustik gölge vermeyen kalsifikasyonlar mikrokalsifikasyon, 1 mm veya üzerinde ve derin akustik gölge veren kaba kalsifikasyonlar makrokalsifikasyon olarak adlandırıldı. 1 cm ve üzerindeki nodüllere ve 1 cm altında olup şüpheli ultrasonografi bulguları olan nodüllere (hipoekoik, solid, mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği, halo olmaması) ultrasonografi eşliğinde 27 gauge iğne ve 20 cc şırınga kullanılarak aspirasyon yöntemi ile İİAB yapıldı.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. İki grup arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında student T testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla gruplar arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında ANOVA testi (posthoc: Bonferroni düzeltmesi), normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Kruskall Wallis H testi (posthoc: Dunn's düzeltmesi) kullanıldı. Hastalık aktivitesi ile sayısal değişkenler

arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ (*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma Popülasyonu

Araştırma popülasyonu 31 ÜK, 30 CH ve 31 sağlıklı kontrol grubundan oluştu. Tanı grupları arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi (Tablo 4.1). ÜK hastalarının 8'inde (%25,8) rektit, 9'unda (%29) sol tip ve 14'ünde (%45,1) ekstensif tutulum tipi saptandı. CH olanların ise 4'ünde (%13,3) kolonik, 10'unda (%33,4) ileokolonik ve 16'sında (%53,3) ileal tutulum tipi belirlendi. ÜK hastalarında mayo skoruna göre ortanca hastalık aktivitesi 1 (min:0, max:7) olarak bulundu. Truelove and Witts kriterine göre ise hastaların %77,4'ü hafif, %19,4'ü orta ve %3,2'si şiddetli olarak saptandı. CH'larında ortanca CDAI skoru 88,5 (min:29, max:283) olarak belirlendi.

Tablo 4.1. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda demografik ve klinik özelliklerin dağılımı.

Değişkenler	Ülseratif Kolit n=31 (%)	Crohn n=30 (%)	Kontrol n=31 (%)	P
Yaş, yıl	38,5±11,7	37,9±10,8	35,7±9,2	0,305
Cinsiyet				
Kadın	13(%41,9)	14 (%46,7)	14(%45,2)	0,965
Erkek	18(%58,1)	16 (%53,3)	17(%54,8)	
Tutulum tipi				
Rektit	8 (%25,8)	-	-	-
Sol tip	9 (%29,0)	-	-	
Ekstensif	14 (%45,1)	-	-	
Kolonik	-	4 (%13,3)	-	
İleokolonik	-	10 (%33,4)	-	
İleal	-	16 (%53,3)	-	
Mayo skoru	1 (0-7)	-	-	-
Truelove and Witts kriteri				
Hafif	24 (%77,4)	-	-	-
Orta	6 (%19,4)	-	-	
Şiddetli	1 (%3,2)	-	-	
CDAI	-	88,5 (29-283)	-	-

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.
Kısaltmalar: CDAİ: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

ÜK ve CH hastalarında laboratuvar parametrelerinden sedimantasyon, CRP, Hb açısından fark yoktu. ÜK hastalarının 6'sında (%20,0) demir eksikliği anemisi varken, CH olanlarda bu sayı 9 (%30,0) idi (p=0.384) (Tablo 4.2).

Gruplar arasında TSH, sT3, sT4 düzeyleri benzer bulundu. ÜK grubunda 1 hastada hipotiroidi saptanırken, diğer tüm hasta ve kontrol grubunda ötiroidi mevcuttu.

Gruplar arasında ortanca anti-TPO düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0.005). Anti-TPO düzeyi hem ÜK grubunda hem de CH grubunda kontrol grubundan yüksek bulundu (sırasıyla p=0.043ve p=0.001). Anti-TPO pozitifliği ise CH grubunda %16,7, ÜK grubunda % 3.2 idi ve kontrol grubunda anti-TPO pozitif olan birey yoktu. Buna göre anti-TPO pozitifliği CH'da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (p=0,019).

ÜK ve CH hastalarında ortanca anti-Tg düzeyi benzer olup kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (sırasıyla p=0.022 ve p=0.004). Anti-Tg pozitifliği ise tanı grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (p=0.692).

Ortanca idrar iyot düzeyi ÜK grubunda 91.6 (21.9-390.6) ug/L, CH grubunda 86 (20.9-202.9) ug/L ve kontrol grubunda 89 (12.2-183.1) ug/L idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.943). İyot eksikliği oranı her üç grupta da benzer bulundu (p=0.999).

Tablo 4.2. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda laboratuvar bulguları ve idrar iyot düzeyi.

Değişkenler	Ülseratif Kolit n=31 (%)	Crohn n=30 (%)	Kontrol n=31 (%)	p
CRP (mg/L)	3.1 (0.7-42.7)	4.7 (0-94.5)	-	0.462
Sedimentasyon (mm/saat)	6 (3-86)	17 (3-49)	-	0.290
Hemoglobin (g/dL)	13.5±1.8	13.2±1.7	-	0.637
DEA	6 (%20)	9 (%30)	-	0.384
TSH (mU/L)	1.4 (0.5-4.3)	1.7 (0.6-4.1)	1.4 (0.5-2.8)	0.307
sT3 (ng/L)	3.2 ± 0.6	3.4 ± 0.6	3.3 ± 0.3	0.262
sT4 (ng/dl)	1,1±0,2	1,2±0,2	1,2±0,2	0.243
Tiroid Fonksiyonu				
Hipotiroidi	1 (% 3.2)	-	-	0.999
Ötiroid	30 (% 96.8)	30 (% 100)	31 (% 100)	
Hipertiroidi	-	-	-	
Anti-TPO (U/mL)	31 (28-1344)	34 (28-1758)	28 (28-49)	**0.005***
Negatif	30 (%96.8)	25 (%83.3)	31 (%100)	**0.015***
Pozitif	1 (%3.2)	5 (%16.7)	-	
Anti-Tg (U/mL)	21 (15-302)	22.5 (15-329.9)	15 (15-543)	**0.010***
Negatif	30 (%96.8)	28 (% 93,3)	30 (96.8)	0.692
Pozitif	1 (%3.2)	2 (% 6.7)	1 (3.2)	
İdrarda iyot (ug/L)	91.6 (21.9-390.6)	86(20.9-202.9)	89 (12.2-183.1)	0.943
Düşük	19 (% 61.3)	19 (% 63.3)	19 (61.3)	0.999
Normal	11 (% 35.5)	11 (% 36.7)	12 (38.7)	
Yüksek	1 (% 3.2)	-	-	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.Bold karakterler anlamlı farklılık gösteren grubu göstermektedir (posthoc: Dunn's testi p<0,05).

Kısaltmalar: CRP: C-Reaktif protein DEA: Demir eksikliği anemisi TSH: Tiroid stimülan hormon anti TPO: anti tiroid peroksidaz anti Tg: anti tiroglobulin sT3: serbest T3 sT4: serbest T4

Hastalarda ve kontrol grubunda tiroid ultrasonografi bulguları Tablo 4.3'de gösterildi. Buna göre; gruplar arasında ortanca tiroid hacmi, ve color flow doppler patern dağılımları anlamlı farklılık göstermedi. Gruplar arasında parankim heterojenitesi açısından anlamlı fark vardı (p=0.021) Kontrol grubunun 20'sinde (%64.5) parankim normal iken, ÜK hastaların 16'sında (%51.6) ve CH hastalarının 11'inde (%36.7) parankim normal olarak saptandı. ÜK olan 7 (22.6%), CH olan 9 (30.0%) hastada parankim ileri derecede heterojen iken kontrol grubunda hiçbir hastada ileri derecede heterojenite yoktu. ÜK grubunda 12 (38.7%) hastada, CH grubunda 14 (46.7%) ve kontrol grubunda 10 (%32.3) hastada ultrasonografi ile nodül saptandı. Gruplar arasında nodül varlığı ve ortanca nodül sayısı açısından anlamlı fark görülmedi.

Tablo 4.3. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda tiroid ultrasonografi bulguları.

Tiroid ultrasonografi	Ülseratif kolit n=31 (%)	Crohn n=30 (%)	Kontrol n=31 (%)	P
Hacim ml				
Sağ	7970 (2965.4- 24224.8)	8340.2 (2829.6- 21799.8)	6865.7 (3145.9- 4063.9)	0.784
Sol	5844 (857.3- 18573.4)	5577.9 (2040.1- 12809.6)	5490.8 (2880.5- 12646)	0.796
Total	13806.1 (3822.6- 41405.5)	14153.8 (5563.8- 32487.4)	12475 (6266- 25062.4)	0.902
Color Flow Doppler				
Patern 0-1	23 (%74.2)	27 (%90)	28 (%90.3)	0.146
Patern ≥2	8 (%25.8)	3 (%10)	3 (%9.7)	
Parankim				
Normal	16 (%51.6)	11 (%36.7)	20 (%64.5)	**0.021***
Minimal heterojen	5 (%16.1)	5 (%16.7)	8 (%25.8)	
Orta heterojen	3 (%9.7)	5 (%16.7)	3 (%9.7)	
İleri heterojen	7 (%22.6)	9 (%30)	-	
Nodül				
Yok	19 (%61.3)	16 (%53.3)	21 (%67.7)	0.537
Var	12 (%38.7)	14 (%46.7)	10 (%32.3)	
Nodül Sayısı	2 (1-9)	2(1-9)	1 (1-3)	0.150

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

ÜK olan 12 hastanın 26, CH olan 14 hastanın 32 ve kontrol grubundan 10 bireyin 14 nodülüne ait ultrasonografik özellikler Tablo 4.4'de gösterildi. Nodüllerin bulundukları lob açısından fark saptanmadı (p=0.714). Ön-arka, transvers ve longitudinal uzunluklar benzerdi (sırasıyla p=0.940, p=0.792 ve p=0.812). Ortanca nodül hacmi ÜK grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük olmakla birlikte

istatistiksel anlamlılığa kavuşmadı [(ÜK grubunda 93,1 (8,4-2648,5) ml, CH grubunda 82,3(2,8-6860,6) ml, kontrol grubunda 57,1(4-634,9) ml, p=0,667)] idi. Nodül yapısı, ekojenite, kenar düzensizliği ve sınır düzeni açısından gruplar arasında fark yoktu (sırasıyla p=0.686, p=0.617, p=0.361, p=0.665 ve p=0.626). Periferik halo varlığı her üç grupta benzerdi (p=0.356). ÜK grubunda 2 (%7,7), CH grubunda 4 (%12.5) nodülde mikrokalsifikasyon varken, kontrol grubunda hiçbir nodülde mikrokalsifikasyon saptanmadı (p=0.407). Makrokalsifikasyon varlığı açısından gruplar arasında fark yoktu (p=0.999)

Tablo 4.4. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri.

Nodül özellikleri	Ülseratif kolit n=26 (%)	CH n=32 (%)	Normal n=14 (%)	p
Lob				
Sağ lob	11 (%42.3)	17 (%53.1)	7 (%50)	0.714
Sol lob	15 (%57.7)	15 (% 46.9)	7 (%50)	
Ön-arka çap (mm)	3.85 (1.7-9.6)	3.90 (1.5-18.1)	4.20 (1.8- 8.8)	0.940
Transvers çap (mm)	5.45 (2.7- 20.3)	6.30 (1.4- 25.5)	6.25 (1.7- 2.2)	0.792
Longitudinal çap (mm)	6.2 (3.0- 27.7)	6.9 (2.0-31.4)	6.6 (2.3- 11.3)	0.812
Hacim(ml)	93.1 (8.4- 2648.5)	82.3 (2.8-6860.6)	57.1 (4- 634.9)	0.667
Yapı				
Kistik	7 (%26.9)	6 (%18.8)	5 (%35.7)	0.686
Solid	10 (%38.5)	11 (%34.4)	5 (%35.7)	
Mikst	9 (%34.6)	15 (%46.9)	4 (%28.6)	
Ekojenite				
Hipoekoik	5 (%19.2)	7 (%21.9)	1 (%7.1)	0.617
Hipoekoik olmayanlar	21 (%80.8)	25 (%78.1)	13 (%92.9)	
Kenar düzeni				
Düzensiz sınırlı	7 (%26.9)	11 (%34.4)	3 (%21.4)	0.665
Düzenli sınırlı	19 (%73.1)	21 (%65.6)	11 (%78.6)	
Sınır				
İyi sınırlanmış	6 (%23.1)	9 (%28.1)	2 (%14,3)	0.626
Belirsiz sınırlı	20 (%76.9)	23 (%71.9)	12 (%85,7)	
Periferik halo				
Yok	23 (%88.5)	24 (%75)	10 (%71.4)	0.356
Var	3 (%11.5)	8 (%25)	4 (%28.6)	
Mikrokalsifikasyon				
Yok	24 (%92.3)	28 (%87.5)	14 (%100)	0.407
Var	2 (%7.7)	4 (%12.5)	-	
Makrokalsifikasyon				
Yok	24 (%92.3)	29 (%90.6)	13 (%92.9)	0.999
Var	2 (%7.7)	3 (%9.4)	1 (%7.1)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Hastalık Aktivitesi

ÜK ve CH'da yaş ile hastalık aktiviteleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.5). ÜK olan erkek hastalarda ortanca mayo skoru kadınlara kıyasla yüksek saptandı (2 karşı 1; p=0.020), fakat Truelove Witts' skoru her iki cinsiyette benzerdi (p=0.211). CH'da ise CDAI ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı (p=0.448). ÜK grubunda da, CH grubunda da tutulum tipi ile hastalık aktiviteleri arasında anlamlı ilişki yoktu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olanlarda hastalık aktivitesi ile demografik bulgular arasındaki ilişki.

Değişkenler	Ülseratif kolit n=31 (%)					Crohn n=30	
	Mayo Skoru	p	Truelove Witts		p	CDAI skoru	p
			hafif	orta			
Yaş	r =0.034	0.856	40.5±11.1	40.1±14.7	0.996	r = -0.199	0.291
Cinsiyet							
Kadın	1 (0-4)	0.020*	12 (%50)	1(%14.3)	0.211	78.5(41-191)	0.448
Erkek	2(1-7)		12(%50)	6(%85.7)		115.5(29-83)	
Tutulum tipi							
Rektit	1(1-3)	0.359	8(%33.3)	-	0.218	-	-
Sol tip	1(1-7)		7(%29.2)	2(%28.6)		-	-
Ekstensif	1.5(0-7)		9(%37.5)	5(%71.4)		-	-
Kolonik	-	-	-	-	-	151(139-80)	0.319
İleokolonik	-	-	-	-	-	82(29-283)	
İleal	-	-	-	-	-	77(50-200)	

Kategorik değişkenler arasında Mayo skoru ve CDAI skoru dağılımı ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Truelove Witts gruplarına göre sayısal değişkenlerin dağılımı ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin dağılımı sayı(%) olarak gösterildi.
r = korelasyon katsayısını göstermektedir.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
Kısaltmalar: CDAİ: Crohn hastalığı aktivite indeksi

ÜK hastalarında Mayo skoru ile CRP, sedimentasyon ve Hb değerleri arasında ilişki bulunmadı (Tablo 4.6). ÜK hastalarında DEA olanlarda olmayanlara kıyasla mayo skoru yüksek saptandı (5 ve 1; p=0.005), diğer laboratuvar bulguları ile mayo skoru arasında anlamlı ilişki yoktu. Truelove Witts' hastalık aktivitesine göre ise; orta-şiddetli hastalık aktivitesi olanlarda hafif olanlara kıyasla ortanca CRP düzeyi (14 karşı 2.4; p=0.008) yüksek, ortalama hemoglobin düzeyi düşük (11.8±6.3 karşı 14.0±1.3; p=0.029) ve DEA olanların oranı yüksek (%71.4 karşı 4.2; p=0.001) saptandı. CH'da ise sedimentasyon, CRP ve Hb ile CDAI skoru arasında ilişki yok iken, DEA olanlarda ortanca CDAI skoru olmayanlara göre yüksekti (180 karşı 75; p=0.019). Her iki hastalık grubunda da serum TSH, sT3, sT4, ve antiTPO ve anti-Tg pozitifliği arasında

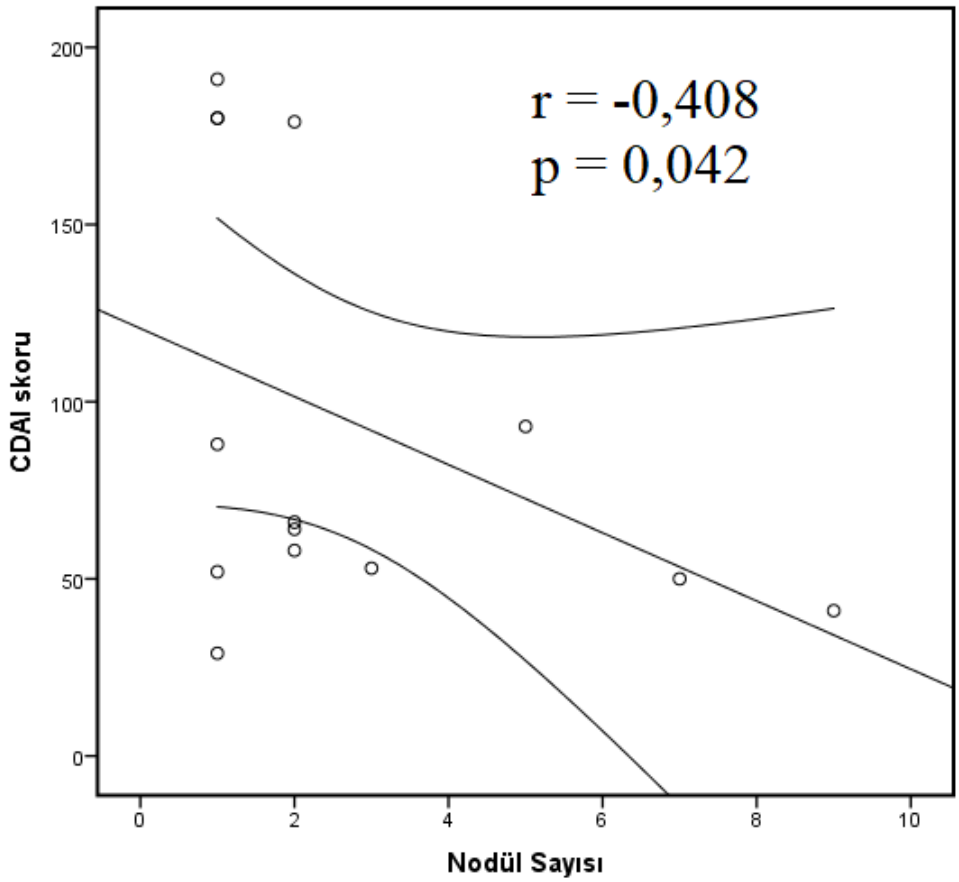
ilişki görülmedi. İdrar iyot düzeyleri, ÜK'de Mayo skoru ve Truelove Witts skoru ile CH'da CDAI skoru ile ilişkili bulunmadı.

Tablo 4.6. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olanlarda hastalık aktivitesi ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki.

Değişkenler	Ülseratif kolit n:31				Crohn n:30		
	Mayo skoru	p	Truelove Witts		p	CDAI skoru	p
			Hafif	Orta-şiddetli			
CRP (mg/L)	r = 0,115	0,552	2,4 (0,7-12,0)	14 (1,7-42,7)	**0,008***	r = 0,337	0,068
Sedimentasyon (mm/saat)	r = 0,179	0,353	6 (3-29)	9 (5-86)	0,062	r = 0,215	0,253
Hemoglobin (g/dL)	r = -0,231	0,220	14,0±1,3	11,8±6,3	**0,029***	r = -0,284	0,128
DEA							
Yok	1(0-7)	**0,005***	23(95,8)	2(28,6)	**0,001***	75(29-200)	**0,019***
Var	5(1-7)		1(4,2)	5(71,4)		180(64-283)	
TSH (mU/L)	r = -0,153	0,410	1,6(0,5-4,3)	1,0(0,7-2,7)	0,317	r = 0,022	0,909
sT3 (ng/L)	r = 0,079	0,673	3,2(2,6-4,8)	3,1(1,5-3,8)	0,253	r = -0,203	0,290
sT4 (ng/dl)	r = -0,081	0,667	1,2(0,9-1,5)	1,0(0,8-2,0)	0,295	r = -0,026	0,891
Anti-TPO (U/mL)	r = 0,028	0,882	32(28-1344)	29(28-57)	0,835	r = 0,017	0,931
Negatif	1(0-7)	0,710	23(95,8)	7(100,0)	0,999	89(29-283)	0,914
Pozitif	1(1-1)		1(4,2)	0(,0)		64(53-217)	
Anti-TG (U/mL)	r = -0,186	0,317	21,6(15-302)	20,4(15-29,5)	0,872	r = 0,019	0,921
Negatif	1(0-7)	0,710	23(95,8)	7(100,0)	0,999	91(29-283)	0,138
Pozitif	1(1-1)		1(4,2)	-		57(53-61)	
İdrarda iyot (ug/L)	r = 0,161	0,387	80,6 (21,9-225,9)	99,6 (47,7-390,6)	0,341	r = 0,096	0,612
Düşük	1(0-7)	0,228	15(62,5)	4(57,1)	0,271	88(29-217)	0,547
Normal	1(1-5)		9(37,5)	2(28,6)		93(53-283)	
Yüksek	7(7-7)		-	1(14,3)		-	

Kategorik değişkenler arasında Mayo skoru ve CDAI skoru dağılımı ortanca (min-max) olarak gösterildi.
True Love Wits gruplarına göre sayısal değişkenlerin dağılımı ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildir = korelasyon katsayısını göstermektedir.*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
Kısaltmalar: CRP: C-Reaktif protein CDAİ: Crohn hastalığı aktivite indeksi DEA: Demir eksikliği anemisi TSH: Tiroid stimülan hormon anti TPO: anti tiroid peroksidaz anti Tg: anti tiroglobulin sT3: serbest T sT4 : serbest T4

ÜK hastalarında ultrasonografik olarak tiroid hacmi, parankim heterojenitesi, tiroid kanlanma paterni ve tiroid nodül varlığı ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.7). CH'da CDAI skoru ile tiroid hacmi, parankim heterojenitesi ve tiroid kanlanma paterni ilişkisi yoktu. Bununla birlikte nodül olanlarda olmayanlara kıyasla ortanca CDAI skoru daha düşük saptandı (65 ve 138,5; p=0,048), ayrıca nodül sayısı ile CDAI skoru arasında negatif korelasyon saptandı (r = -0,408; p=0,042) (Şekil 2) (Tablo 4.7).



Şekil 4.1. Crohn hastalarında Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi ile tiroid nodül sayısı arasındaki ilişki.

Tablo 4.7. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olanlarda hastalık aktivitesi ile tiroid ultrasonografi bulguları arasındaki ilişki.

Değişkenler	Ülseratif Kolit n:31				Crohn n:30		
	Mayo skoru	p	Truelove Witts		p	CDAI skoru	p
			Hafif n=24	Orta n=7			
Hacim (ml)							
Sağ	r = -0.018	0.924	7970 (3602.8-4224.8)	6896.2 (2965.4-10171.3)	0.374	r = -0.082	0.667
Sol	r = 0.015	0.937	5843.9 (2968.2-18573.4)	5857.2 (857.3-9569.1)	0.705	r = -0.239	0.203
Total	r = 0.010	0.959	13806.1(6776.7-41405.5)	12753.4 (3822.7-19071.7)	0.561	r = -0.153	0.420
Color Flow Doppler							
Patern 0-1	2(1-3)	0.933	18 (%75)	5 (%71.4)	0.999	147 (139-147)	0.111
Patern ≥2	1.5(0-5)		6 (%25)	2 (%28.6)		58(29-66)	
Parankim							
Normal	1.5(1-7)	0.469	12 (%50)	4 (%57.1)	0.999	138 (58-199)	0.737
Minimal heterojen	1(0-3)		4 (%16.7)	1 (%14.3)		75 (50-200)	
Orta heterojen	1(1-5)		3 (%12.5)	0 (%0)		93 (29-217)	
Heterojen	1(0-7)		5 (%20.8)	2 (%28.6)		64 (41-283)	
Nodül							
Yok	1(1-7)	0.459	14 (%58.3)	5 (%71.4)	0.873	138,5 (61-283)	0.048*
Var	1(0-5)		10 (%41.7)	2 (%28.6)		65 (29-191)	
Nodül Sayısı	r = 0.049	0.880	2(1-9)	2(2-2)	0.999	r = -0.408	0.042*

Kategorik değişkenler arasında Mayo skoru ve CDAI skoru dağılımı ortanca (min-max) olarak gösterildi.Truelove Witts gruplarına göre sayısal değişkenlerin dağılımı ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin dağılımı sayı (%) olarak gösterildi. r = korelasyon katsayısını göstermektedir. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Kısaltmalar: CDAİ: Crohn hastalığı aktivite indeksi

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastrointestinal traktta alevlenmeler ve relapslarla seyreden inflamasyona yol açan kronik ve sistemik bir hastalık grubudur. ÜK ve CH İBH'nın en önemli iki formudur. İBH ile primer sklerozan kolanjit, spondiloartropatiler gibi otoimmün hastalıkların beraberliği daha önce pek çok çalışmada ele alınmıştır ve bunlar İBH'nın EİT olarak kabul edilmişlerdir. Tiroid hastalıkları (özellikle otoimmün tiroid hastalıkları) ve İBH vaka bazında birliktelik gösteren ancak tam anlamıyla aydınlatılamadığı için üzerinde çalışmaların devam ettiği bir gruptur (12). Biz bu çalışmada bilinen tiroid hastalığı olmayan İBH tanılı hastalar ile sağlıklı kişilerde tiroid fonksiyon testleri, idrar iyot düzeyleri ve tiroid morfolojilerine baktık. Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda sık rastlanan anti-TPO'nun İBH tanılılarda özellikle CH grubunda yüksek seviyelerde tespit ettik, ve yalnızca İBH'lılarda pozitif saptadık. Spot idrarda tüm gruplarda baktığımız idrar iyot düzeylerinde ise İBH grubu ve normal kişiler arasında fark olmaksızın genelde düşük olarak saptadık. Tiroid ultrasonografisinde gruplarda nodül varlığı açısından istatistiksel bir fark saptamadık ancak nodül özelliklerine bakıldığında yalnızca İBH'lılardaki nodüllerde mikrokalsifikasyon olduğu görüldü. Ayrıca İBH'lılarda tiroid parankiminde ileri derece heterojen olan vakalar varken sağlıklı kontrol grubunda heterojen parankim saptanmadı. Çalışmamızda ÜK ve CH hastalık aktivitelerine göre idrar iyot düzeyi, tiroid fonksiyon testleri ve otoantikorlarda anlamlı bir farklılık izlemedik ancak literatürde bildirilenin aksine CH'da CDAİ skoru ile tiroid nodül varlığı arası negatif korelasyon saptadık.

Çalışmamıza 31 ÜK ,30 CH ve 31 sağlıklı erişkin dahil edildi ve ÜK'de yaş ortalaması 38.5±11.7, CH'da 37.9±10.8 ve sağlıklı popülasyonda 35.7±9.2 olarak izlenmiştir. Cinsiyet açısından ÜK tanılı 13 kadın ve 18 erkek, CH tanılı 14 kadın ve 16 erkek, sağlıklı kontrolde ise 14 kadın ve 17 erkek çalışmada yer almıştır. Bimodal yaş dağılımı gösteren ve genellikle genç erişkin döneminde ortaya çıkan, erkeklerde daha sık gözlenen ÜK genel popülasyonda görüldüğü şekilde çalışmaya dahil edildiği, kadınlarda bir miktar daha fazla izlenen CH ise istatistiksel anlamlı fark olmaksızın 16 erkek-14 kadın olacak şekilde çalışmaya dahil edilmiştir (161).

Tiroid fonksiyon testlerine ve idrarda iyot düzeyine baktığımız bu çalışmada hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında bozulmaya yol açtığı bilinen, ve yüksek dozlarda uygulandığında tiroidal iyot klerensinde, tiroid iyot uptake'inde, plazma proteinine bağlı iyot seviyesinde ve TSH seviyesinde düşüşe neden olan sistemik glukokortikoid alan kişiler çalışmaya dahil edilmedi (162, 163). Ayrıca ilaç ilişkili immüniteyi tetiklediğini gösteren çalışmaların mevcut olduğu anti TNF gibi biyolojik ajan kullanan İBH'lılar da otoimmün tiroid hastalığı birlikteliğini etkilememesi açısından çalışmaya alınmamıştır. Hem sistemik glukokortikoid hem biyolojik ajan kullanımının gerek olmadığı İBH tanılı hastalar genel olarak remisyonda olan veya şiddetli kliniği olmayan hastalar olarak düşünülebilir. ÜK grubunda Mayo skoruna göre ortanca hastalık aktivitesinin hafif (1), ve Truelove Witts kriterine göre de hastaların %77,4'ü hafif, %19,4'ü orta ve %3,2'sinin şiddetli grupta olması; CH grubunda ise CDAİ'ne göre ortanca CDAİ skoru: 88.5 (min:29, max:283) olarak saptanmasının en önemli nedeni nispeten daha hafif hastalığı olanların çalışmaya dahil edilmiş olması olabilir (102).

Çalışmaya alınan ÜK ve CH hastalarında laboratuvar parametrelerinden sedimantasyon, CRP, Hb açısından fark izlenmedi. ÜK hastalarının 6'sında (%20,0) demir eksikliği anemisi varken, CH olanlarda bu sayı 9 (%30,0) idi ancak iki grup arası istatistiksel anlam göstermedi (p=0.384). ÜK hastalarında DEA olanlarda olmayanlara kıyasla mayo skoru yüksek saptanırken (5 ve 1; p=0,005); diğer laboratuvar bulguları (CRP, sedimentasyon ve Hb) ile mayo skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Dışkıda kan görülmesi Mayo skorunda yüksek puanlamaya neden olan parametrelerden biridir ve Hb'de belirgin düşüşe neden olmasa da ferritin depolarında düşüklüğe neden olabileceğinden çalışmamızda DEA olanlarda Mayo skorunun yüksek saptandığı düşünülmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tanı kılavuzlarında da belirtilen hastalık aktivite sınıflandırmalarındaki parametrelere uygun olarak bizim çalışmamızda da ÜK tanılılarda Truelove Witts' hastalık aktivitesine göre orta-şiddetli hastalık aktivitesi olanlarda hafif olanlara kıyasla ortanca CRP düzeyi yüksek, ortalama hemoglobin düzeyi düşük ve DEA olanların oranı yüksek izlenmiştir (156).

ÜK grubunda da, CH grubunda da tutulum tipi ile hastalık aktiviteleri arası ve yaş ile hastalık aktivitesi arası anlamlı ilişki gözlenmedi. Cinsiyet faktörü ile İBH

aktivitesi ele alındığında ÜK olan erkek hastalarda ortanca mayo skoru kadınlara kıyasla yüksek saptandı (2 karşı 1; p=0,020), fakat Truelove Witts' skoru her iki cinsiyette benzer bulundu. Crohn hastalarında ise CDAİ ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı.

CH'da sedimentasyon, CRP ve hemoglobin ile CDAİ skoru arasında ilişki yok iken, DEA olanlarda ortanca CDAİ skorunun DEA bulunmayan hastalara göre yüksek olduğu görülmüştür bu da CDAİ skorlamasında parametrelerden birinin hematokrit düzeyi olması ile açıklanabilir (122).

Tiroid fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz ÜK, CH ve kontrol grubu arasında TSH, sT3, sT4 düzeyleri benzer bulundu. ÜK grubunda 1 hastada hipotiroidi saptanırken, diğer tüm hasta ve kontrol grubunda ötiroidi mevcuttu. Bu bulgumuz daha önce yapılan birçok çalışmada da olduğu gibi İBH'da da normal popülasyonla benzer tiroid fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermektedir. 1983-2003 yılları arasında 8072 İBH hastasının retrospektif değerlendirildiği Kanada'da yapılan bir çalışmada, ÜK'da %0.23, CH'da %0.19 ve kontrolde %0.15-0.20 sıklığında tiroidit saptanmış; istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (164). Snook ve ark. İBH ve otoimmün tiroid hastalıklarını incelemiş ve ÜK'lılarda hipertiroidizm ve hipotiridizm sıklığı sırasıyla %1.5 ve %0.9 iken CH'da %0.3 ve %0.5 olarak görülürken kontrol grubunda hem hipertiroidi hem hipotroidi sıklığı %2.7 olarak izlenmiştir (165). Bu bulguların ışığında tiroid bozukluklarının İBH oluşu veya aktivitesi ile bağlantılı olmadığını öne sürmüşlerdir.

Her ne kadar tiroid bozuklukları İBH ve normal popülasyonda benzer izlense de Cesarini ve arkadaşlarının İtalya'da 909 İBH tanılı hastada retrospektif veri toplayarak sağlıklı kontrollerle kıyasladıkları çalışmada yine genel Avrupa prevelansı ile benzer tiroid bozukluğu saptanmıştır ancak Hashimoto tiroiditi İBH'lılarda Avrupa'daki genel popülasyondaki prevelansın iki katı olarak görülmüştür (166). Literatürde vaka bildirimleri şeklinde ÜK ile birliktelik gösteren hipertiroidizm veya CH ile eş zamanlı ortaya çıkan Graves hastalığı bildirilmiştir. Graves ve ÜK genel olarak T helper 2 sitokin fenotipi ile ilişkili olup Th2 aktivitesinin artışı ile giden otoinflamatuvar hastalıklardır. Th2 dominansının her iki hastalıkta da izlenmesi beraberlik gösteren vakaların etyopatogenezi için bir hipotez oluşturmuştur ancak

Graves'in İBH'nın ekstraintestinal bir tutulumu kabul edilmesi net değildir. Tesadüfen birliktelik göstermiş olabileceği düşünülmektedir (8).

Hashimoto tiroiditi hipotiroidizmin en sık nedeni olan bir otoimmün tiroid hastalığıdır. Literatürde de vaka bazında birliktelik gösteren ÜK ve Hashimoto'ya genelde Tip 1 DM, otoimmün hepatit ve vitiligo gibi otoimmün başka hastalıklar eşlik etmektedir bunun gibi üç veya daha fazla otoimmün hastalığın birlikte gözlendiği durumlara çoklu otoimmün sendrom adı verilmiştir. Bu nedenle ÜK ve otoimmün tiroidit birlikteliği izlenen vakalarda çoklu otoimmün sendrom olma şüphesi üzerinde durulmaktadır (167). Bizim çalışmamızda tüm gruplar ele alındığında sadece 1 ÜK hastasında hipotiroidi görülmüştür, belirtilen vakanın anti-TPO ve anti-Tg'si negatif olup tiroid parankimi kronik tiroidit ile uyumludur. Yine Türkiye'de Yakut ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada İBH grubunda sadece ÜK tanılı hastaların 4'ünde Hashimoto tiroiditi izlenmiş ve CH ve normal popülasyonda Hashimoto saptanmamıştır. Bu sonuçlar da çalışmamızı destekler niteliktedir (168).

Anti-TPO düzeyi hem ÜK grubunda hem de CH grubunda kontrol grubundan yüksek bulundu ve istatistiksel anlamlı fark gösterdi (sırasıyla p=0.043ve p=0.001). Ortanca anti-TPO düzeyi ÜK'de 31(28-1344) U/mL, CH'da 34 (28-1758) U/mL, kontrolde ise 28 (28-49) U/mL bulundu. Bu belirgin fark Sasso ve ark. ÜK'lılarda yaptığı bir çalışmada da öne sürüldüğü üzere İBH'da bağırsaktaki inflamasyon sonucu bozulan bağırsak mukozal bariyerinin otoimmüniteyi tetikleyerek tiroid otoantikorlarının titresini yükselttiğine bir örnek oluşturmaktadır (169). Anti-TPO pozitifliği ise CH grubunda %16,7, ÜK grubunda %3,2 idi ve kontrol grubunda anti-TPO pozitif olan birey yoktu. Buna göre anti-TPO pozitifliği CH'da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (p=0,019) ancak literatürde vaka bildirimleri dışında CH'da anti-TPO pozitifliğinin ÜK'dan fazla olduğunu gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız çalışmada ÜK ve CH hastalarında ortanca anti-Tg düzeyi benzer olup kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (sırasıyla p=0,022 ve p=0.004) fakat anti-Tg pozitifliği ÜK ve CH grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi. Bu bulgumuz da bir çok çalışmada olduğu gibi İBH'lılarda normal popülasyona göre artmış anti-TPO ve anti-Tg düzeyi görülmesini desteklemektedir (170).

Hastalarımızda bakılan ortanca idrar iyot düzeyi ÜK grubunda 91,6 (21,9-390,6) ug/L, CH grubunda 86 (20,9-202,9) ug/L ve kontrol grubunda da 89 (12,2-

183,1) ug/L olarak görüldü ve gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.Literatürde bu konuya ilişkin yapılan çalışmalar sınırlıdır. Jarnerot ve arkadaşları İBH'lı ve normal popülasyonda idrar iyotunu ve tüm gruplara I131 verildikten sonra tiroid iyot uptake'ini karşılaştırmıştır. Çalışmada üriner iyot atılımı İBH'lı grupta hem erkeklerde hem de kadınlarda kontrol grubuna göre daha düşük, tiroid iyot uptake'i ise kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda İBH'nın gastrointestinal sistemde tuttuğu yerleri ayırarak idrar iyot atılımı karşılaştırılmış ve herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır.

Jarnerot ve arkadaşları İBH'da izlenen iyot eksikliğinin inflame bağırsaktan inorganik iyotun emilmesinin bozulmasına bağlamamıştır çünkü çalışmalarında hem hastalarda hem de kontrol grubunda radyoaktif iyot verilmesi sonrası tiroid bezinde ve de idrarda işaretleyici doza rastlanmıştır. ÜK ve CH komplikasyonlarından biri bağırsak lümenine protein kaybıdır (üçüncü boşluklara protein kaybı). Tiroksin serumda protein bağımlı bulunduğu için İBH'lılarda daha sık izlenen iyot eksikliğinin sebebinin protein kaybettiren enteropati olduğu öne sürülmüştür.

İyot eksikliğinin İBH'da görülmesinin bir nedeninin de İBH'da makroskopik olarak görülmese de gaita ile genelde belli bir miktar kan kaybı olmasına bağlamışlar ancak kontrol grubunda incelendiğinde düzenli menstruasyon gören kadınlarla erkeklerin iyot seviyelerinin benzer sonuçlar vermesi üzerine bu hipotezi çürütmüşlerdir (171).

Çalışmamızda gruplar arası idrar iyotunda anlamlı fark izlenmemesi çalışmamızın kısıtlı hasta sayısı ile yapılmasına ve çalışmaya aldığımız İBH tanılı hastaların biyolojik ajan ve steroid kullanmayan, yani nispeten remisyondaki hastalar olmasına bu nedenle üçüncü boşluklara protein kaçışının az olabileceğini düşündürmektedir.Ayrıca bizim gruplarımızda idrar iyot atılımı ÜK'lılarda %61.3, CH'da %63.3, kontrol grubunda da %61.3 oranında düşük olarak sınıflandırılmıştır. Buna dayanarak ülkemizde yaygın olan iyot eksikliği nedeni ile her üç grupta da benzer olarak düşük idrar iyotu saptandığı savunulabilir.

Yaptığımız çalışmada tüm gruplar tiroid ultrasonografisi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında ortanca tiroid hacmi ve color flow doppler patern dağılımları anlamlı farklılık göstermedi. Ancak İtalya'da bu konuda yapılmış iki

çalışma olup, birinde tiroid hacminin özellikle CH'da kontrol grubuna göre daha fazla olduğu, diğerinde de kontrol grubuna kıyasla CH ve ÜK'de tiroid hacminin genel olarak artmış olduğu belirtilmiştir (172, 173). Yine Jarnerot ve arkadaşlarının ÜK'lı hastalar ile sağlıklı popülasyonu kıyasladıkları bir çalışmada ÜK tanılılarda tiroid büyümesinin kontrol grubuna göre belirgin fazla olduğu izlenmiştir (174). Basit guatrın iyot eksikliğinin bir sonucu olduğu bilinmektedir, bizim çalışmamızda da her üç gruptada idrar iyot düzeylerinin genelde düşük olarak izlendiği görülmüştür. Tiroid hacminin gruplar arasında istatistiksel fark oluşturacak ölçüde etkilenmemesi her üç gruptada iyot eksikliklerinin benzer olmasına bağlanabilir (171).

Tiroid ultrasonografisi ile aynı zamanda parankim ekojenitesini değerlendirdiğimiz çalışmamızda kontrol grubunda 20 bireyde (%64,5), ÜK'da 16 hastada (%51,6) ve CH'da 11 hastada (%36,7) parankim normal olarak saptanmıştır. Gruplar arasında parankim heterojenitesi açısından anlamlı fark bulunmuş olup ÜK tanılı 7 hastada (22.6%), CH tanılı 9 hastada (30.0%) parankim ileri derecede heterojen iken kontrol grubunda hiçbir hastada ileri derecede heterojenite izlenmemiştir. İBH'da tiroid parankiminin incelendiği Gimondo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 30 aktif İBH'lı ile 50 kontrol hastasını karşılaştırılmış ve tiroid parankiminin CH'da %88.4, ÜK'da %15.4 ve kontrol grubunda %12.7 oranında heterojen izlendiği belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre İBH'da normal popülasyona kıyasla artan parankim etkilenmesi olduğu ve hatta otoimmünite başlangıcı olabileceği ileri sürülmüştür (172). Yine 2016 yılında Mısır'da yapılan bir çalışmada İBH'lılarda tiroid dokusunda nodül varlığı ve tiroid parankimindeki hipoekojenite karşılaştırılmış, sayısal olarak ÜK'da 4 hastada, CH'da 2 hastada, kontrol grubunda ise 1 hastada hipoekojenite sapanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (12).

Çalışmada ÜK tanılı 12 hastada toplam 26, CH tanılı 14 hastada toplam 32 ve kontrol grubunda 10 bireyde toplamda 14 nodül saptandı. Gruplar arasında nodül varlığı ve ortanca nodül sayısı ve bu nodüllerin bulundukları lob açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Nodül yapısı, ekojenite, periferik halo varlığı her üç grupta benzerdi. Kenar düzensizliği ve sınır düzeni açısından da gruplar arasında fark bulunmadı. Polonya'da CH tanılı 80, ÜK tanılı 119 ve fonksiyonel bağırsak hastalığı olan ancak İBH tanısı konmamış 42 kişiden oluşan kontrol grubunun alındığı bir çalışmada İBH grubunda <1 cm boyutundaki solid nodüllerin kontrol grubuna göre

daha fazla izlendiği ve anlamlı farklılık gösterdiği görülmüş, ancak kalsifikasyon dışında nodül özellikleri ile ilgili detaylı araştırma yapılmamıştır (175). Ghitany ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ÜK'lılarda ve CH tanılı hastalarda nodül saptanırken kontrol grubunda hiç nodül izlenmemiştir (12).

Bizim çalışmamızda ortanca nodül hacmi ÜK grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa kavuşmadı [(ÜK grubunda 93,1 (8,4-2648,5) ml, CH grubunda 82,3(2,8-6860,6) ml, kontrol grubunda 57,1(4-634,9) ml, p=0,667)].

Saptadığımız nodüllerde ÜK grubunda 2, CH grubunda 4 nodülde mikrokalsifikasyon var iken, kontrol grubunda hiçbir nodülde mikrokalsifikasyon saptanmadı ancak istatistiksel anlamlılık oluşturmadı. Makrokalsifikasyon varlığı açısından gruplar arasında fark yoktu. Tiroid nodüllerinde malignite şüphesi oluşturan ultrasonografi özelliklerinden biri olan mikrokalsifikasyonun çalışmamızda istatistiksel anlamlı çıkmasa da sadece İBH'lı hastalarda görülmesi dikkati çekmektedir. Şüpheli nodüllere ultrasonografi eşliğinde tiroid İİAB yapıldı, non diagnostik gelenlerin biyopsisi tekrarlandı ve patolojileri benign ya da önemi belirsiz atipi olarak sonuçlandı.

Tiroid kanseri ve İBH ilişkisi ile ilgili yapılan metaanalizlerin sonucunda tiroid kanseri İBH ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle hem ÜK'da hem de tiroid kanserinde (özellikle diferansiye tiroid kanseri) önemli rol oynayan Th2 sitokinlerinden IL-5 ve IL-13 bu birliktelikte suçlanmaktadır (176). Geniş popülasyonların değerlendirildiği bu metaanalizlerde tiroid kanseri ile İBH ilişkilendirilmesi ancak bizim çalışmamızda istatistiksel farklılık bulunmaması çalışmamızdaki hasta ve kontrol sayılarının sınırlı olması ile açıklanabilir.

Çalışmaya alınan İBH'lılarda hastalık aktivitesi ile idrar iyot düzeyi arası her iki grupta da ilişki saptanmadı. Benzer şekilde ÜK'te ultrasonografik olarak tiroid hacmi, parankim heterojenitesi, tiroid kanlanma paterni ve tiroid nodül varlığı ile hastalık aktivitesi arası herhangi bir ilişki bulunmadı. Crohn hastalığında CDAİ skoru ile tiroid hacmi, parankim heterojenitesi ve tiroid kanlanma paterni arası ilişki bulunamadı. Ancak çalışmamızda CH tanısı olup nodülü olanlarda nodül olmayanlara kıyasla ortanca CDAİ skoru daha düşük saptandı (65 ve 138,5; p=0,048). Ayrıca nodül

sayısı ile CDAİ arasında negatif korelasyon izlendi. Literatürde aktif hastalıkta daha çok tiroid nodülü izlendiğine ilişkin veriler olmakla birlikte nodül sayısının daha düşük aktiviteli CH'da artış gösterdiğini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (12).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Hem ÜK hem CH'da aktif dönemde özellikle sistemik kortikosteroid kullanımı tedavide önemli bir yer tutmaktadır ancak tiroid fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz için bu hastaları çalışma kapsamına alamadık. Bu sebeple genelde hastalık aktivitesi düşük ve az sayıda bir hasta grubu oluştu. Hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğu İBH'lılarda sağlıklı kontrol grubuna göre özellikle diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi nodül sayısında ve tiroid fonksiyon testlerinde daha anlamlı sonuçlar elde edebilirdik. İyot alımını tüm gruplarda değerlendirmek açısından hasta ve sağlıklı gruba iyot alımını sorgulayan (iyotlu tuz kullanımı, sebze, deniz mahsülleri tüketimi gibi) herhangi bir anket uygulanmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda hafif ve orta şiddetli hastalık aktivitesi olan İBH tanılı hastalarda tiroid fonksiyonlarında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Bununla birlikte otoimmün tiroid hastalıklarının göstergesi olan anti-TPO ve anti-Tg değerleri CH tanılılarda daha belirgin olmak üzere İBH grubunda sağlıklı kontrol grubuna oranla yüksek bulundu. Tiroid ultrasonografisinde nodül sayısı ve nodül özellikleri açısından anlamlı fark görülmedi ancak İBH'lılarda parankim heterojenitesi mevcut iken sağlıklı kontrol grubunda heterojen parankime rastlanmadı. Tüm gruplarda idrar iyot atılımı ile hasta ve sağlıklı grubun iyot eksikliğine bakıldı ancak İBH ve sağlıklı kontrol grubunda benzer şekilde düşük olarak sonuçlandı.

Öneriler:

1.İBH'lı hastalarda özellikle CH'da tiroid otoimmunitesi eşlik edebilir. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarının ve antikorların periyodik olarak değerlendirilmesi düşünülebilir.

2.İdrar iyot düzeylerinde sağlıklı kontrol grubu ile anlamlı fark olmasa da önemli bir grup hastada düşük iyot alımı olduğu görülmüştür. Gastrointestinal sistemin etkilendiği İBH grubunda beslenme bozuklukları olabileceği de düşünüldüğünde hastalara rutin kontrolleri esnasında beslenme önerilerine ek olarak iyot alımı konusunda önerilerde bulunulmalıdır.

3.Şiddetli hastalık aktivitesi olan İBH'lılarda bu parametrelerin değerlendirilmesi adına biyolojik ajan kullanan ve sistemik kortikosteroid alan İBH'lılar ile ayrı ve kapsamlı bir çalışma yapılabilir.

4.Bu bilgiler ışığında İBH ve tiroid hastalıkları, tiroid fonksiyon bozuklukları ve tiroid morfolojisi ile ilgili daha geniş popülasyonlarda daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie. 2005;19 Suppl A:5a-36a.

2. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflammatory bowel diseases. 2000;6(1):8-15.

3. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. Journal of clinical gastroenterology. 2016;50(10):803-18.

4. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. Health physics. 1985;49(6):1097-103.

5. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. Danish medical bulletin. 1990;37(3):249-63.

6. Zimmermann M, Trumbo PR. Iodine. Adv Nutr. 2013;4(2):262-4.

7. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. Lancet (London, England). 2016;388(10061):2783-95.

8. Shizuma T. Concomitant Thyroid Disorders and Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. BioMed research international. 2016;2016:5187061.

9. Grasberger H, Noureldin M, Kao TD, Adler J, Lee JM, Bishu S, et al. Increased risk for inflammatory bowel disease in congenital hypothyroidism supports the existence of a shared susceptibility factor. Sci Rep. 2018;8(1):10158.

10. Järnerot G, Truelove SC, Warner GT. The thyroid in ulcreative colitis and Crohn's disease. III. The daily fractional turnover of thyroxine. Acta medica Scandinavica. 1975;197(1-2):89-94.

11. Modebe O. Autoimmune thyroid disease with ulcerative colitis. Postgraduate medical journal. 1986;62(728):475-6.

12. Ghitany M, Nouh H, Elsherbiny T, Elsayed R. Inflammatory bowel disease severity and activity are correlated to thyroid gland nodularity, chronic nonthyroidal illness, and thyroid autoantibodies but not thyroid dysfunction. Egyptian Journal of Obesity, Diabetes and Endocrinology. 2016;2:67.

13. Järnerot G. The thyroid in ulcerative colitis and Crohn's disease. I. Thyroid radioiodide uptake and urinary iodine excretion. Acta medica Scandinavica. 1975;197(1-2):77-81.

14. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. World journal of surgery. 2000;24(8):891-7.

15. Larsen P.R. ISH. The Thyroid1992. 358 p.

16. G YEİ. Tiroidin anatomisi, histolojisi ve benign tiroidpatolojilerinde cerrahi tedavi Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G. Klinik Tiroid. 2001:437.

17. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. Surgical and radiologic anatomy : SRA. 2007;29(1):21-7.

18. Allard RH. The thyroglossal cyst. Head & neck surgery. 1982;5(2):134-46.

19. Droulias C, Tzinas S, Harlaftis N, Akin JT, Jr., Gray SW, Skandalakis JE. The superior laryngeal nerve. The American surgeon. 1976;42(9):635-8.

20. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra A, Jr., Hojaij FC, dos Santos LR. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. Head & neck. 1992;14(5):380-3.

21. Serpell JW, Yeung MJ, Grodski S. The motor fibers of the recurrent laryngeal nerve are located in the anterior extralaryngeal branch. Annals of surgery. 2009;249(4):648-52.

22. T K. Tiroid El Kitabı: Güven Bilimsel; 2009.

23. C.C. C. Normal development of the hypothalamic-pituitarythyroidaxis.The ThyroidLippincott. 8 ed. Utiger KEBRD, editor2000 2000.

24. J.E P. Normal development of the hypothalamic-pituitary-throid axis.The Thyroid. Lippincott 8ed. Utiger LEBRD, editor2000 2000.

25. Paschou SA, Vryonidou A. Origin of Thyroid C Cells: Clinical Interpretation. European thyroid journal. 2016;5(4):278.

26. David G. Gardner DS. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10 ed. 900 p.

27. P. K. Thyroid hormone synthesis. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text. 9 ed. Philadelphia2005.

28. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2000;10(4):321-30.

29. Moreno JC. Identification of novel genes involved in congenital hypothyroidism using serial analysis of gene expression. Hormone research. 2003;60 Suppl 3:96-102.

30. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. (First of two parts). The New England journal of medicine. 1979;301(5):239-49.

31. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. The Journal of clinical investigation. 2006;116(10):2571-9.

32. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. The Journal of clinical investigation. 2005;115(9):2524-33.

33. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. Endocrine reviews. 1984;5(2):151-84.

34. Accorroni A, Saponaro F, Zucchi R. Tissue thyroid hormones and thyronamines. Heart failure reviews. 2016;21(4):373-90.

35. Bartalena L, Robbins J. Thyroid hormone transport proteins. Clinics in laboratory medicine. 1993;13(3):583-98.

36. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. Endocrine reviews. 1981;2(1):87-102.

37. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. Endocrine reviews. 1990;11(2):354-85.

38. Shupnik MA, Ridgway EC, Chin WW. Molecular biology of thyrotropin. Endocrine reviews. 1989;10(4):459-75.

39. Jackson IM. Thyrotropin-releasing hormone. The New England journal of medicine. 1982;306(3):145-55.

40. Brabant G, Ocran K, Ranft U, von zur Mühlen A, Hesch RD. Physiological regulation of thyrotropin. Biochimie. 1989;71(2):293-301.

41. Lim VS, Passo C, Murata Y, Ferrari E, Nakamura H, Refetoff S. Reduced triiodothyronine content in liver but not pituitary of the uremic rat model: demonstration of changes compatible with thyroid hormone deficiency in liver only. Endocrinology. 1984;114(1):280-6.

42. Danforth E, Jr., Horton ES, O'Connell M, Sims EA, Burger AG, Ingbar SH, et al. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. The Journal of clinical investigation. 1979;64(5):1336-47.

43. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2001;11(5):437-47.

44. Santos JAR, Christoforou A, Trieu K, McKenzie BL, Downs S, Billot L, et al. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;2(2):Cd010734.

45. Ulu H, Marakoğlu K, Akyürek F, Kızmaz M. EVALUATION OF URINARY IODINE LEVELS AND THYROID FUNCTION TESTS IN PREGNANT WOMEN AND THEIR INFANTS. Acta Endocrinol (Buchar). 2017;13(1):47-52.

46. Didem ÖZDEMİRa BÇ. İyot Eksikliği, Radyoaktif İyot ve Tiroid Kanseri İlişkisi ve Radyoaktif İyottan Korunma YollarıRelation Between Iodine Deficiency, Radioactive Iodine and Thyroid Cancer, and Methods to Protect from Radioactive Iodine: Review. Turkiye Klinikleri J Endocrin 2011;6(2):73-81. 2011.

47. Organization WH. Iodine deficiencydisorders: a public health problem. Iodine Status Worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency. 2004: p.1-4.

48. Erdoğan MF, Ağbaht K, Altunsu T, Ozbaş S, Yücesan F, Tezel B, et al. Current iodine status in Turkey. Journal of endocrinological investigation. 2009;32(7):617-22.

49. Özata M. Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. Tiroidit Hastalıklarında Patoloji: Epsilon yayıncılık; 2005, 2005. 69-81 p.

50. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. Development (Cambridge, England). 2017;144(12):2123-40.

51. Hwang I, Lee SK, Cho KJ, Kim KR. Heterotopic intrathymic thyroid tissue. Pathology international. 2006;56(10):629-32.

52. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine. 2004;140(2):128-41.

53. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet (London, England). 2012;379(9821):1142-54.

54. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Archives of internal medicine. 2000;160(4):526-34.

55. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocrine reviews. 2008;29(1):76-131.

56. Cojić M, Cvejanov-Kezunović L. Subclinical Hypothyroidism - Whether and When To Start Treatment? Open access Macedonian journal of medical sciences. 2017;5(7):1042-6.

57. TEMD. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu Subklinik Hipotiroidi,Hipotiroidizm. 4 ed2019 04.2019. 36-49 p.

58. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. Advances in therapy. 2019;36(Suppl 2):47-58.

59. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based DanThyr study. Clinical endocrinology. 2015;83(5):717-25.

60. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. British medical bulletin. 2011;99:39-51.

61. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. The Lancet. 2017;390(10101):1550-62.

62. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24(12):1670-751.

63. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. Jama. 2004;291(2):228-38.

64. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. European journal of endocrinology. 2005;152(1):1-9.

65. Santos Palacios S, Pascual-Corrales E, Galofre JC. Management of subclinical hyperthyroidism. Int J Endocrinol Metab. 2012;10(2):490-6.

66. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002;87(10):4462-9.

67. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2015;4(3):149-63.

68. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet (London, England). 2016;388(10047):906-18.

69. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. European journal of endocrinology. 2011;165(6):899-905.

70. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. Journal of endocrinological investigation. 2015;38(3):283-94.

71. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2010;24(1):13-27.

72. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-421.

73. Pearce EN. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. BMJ. 2006;332(7554):1369-73.

74. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. The New England journal of medicine. 2003;348(26):2646-55.

75. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. American family physician. 2014;90(6):389-96.

76. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. The New England journal of medicine. 1996;335(2):99-107.

77. TEMD. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-Tiroiditler. 4 ed2019. 98-110 p.

78. Golshan MM, McHenry CR, de Vente J, Kalajyian RC, Hsu RM, Tomashefski JF. Acute suppurative thyroiditis and necrosis of the thyroid gland: a rare endocrine manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. Surgery. 1997;121(5):593-6.

79. Nikolai TF, Turney SL, Roberts RC. Postpartum lymphocytic thyroiditis. Prevalence, clinical course, and long-term follow-up. Archives of internal medicine. 1987;147(2):221-4.

80. Martino E, Buratti L, Bartalena L, Mariotti S, Cupini C, Aghini-Lombardi F, et al. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. Journal of endocrinological investigation. 1987;10(3):321-3.

81. Volpé R, Row VV, Ezrin C. Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1967;27(9):1275-84.

82. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, Brogioni S, Pardini E, Pellegrini G, et al. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. Thyroid. 2003;13(7):643-8.

83. de Lange WE, Freling NJ, Molenaar WM, Doorenbos H. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma): a manifestation of multifocal fibrosclerosis? A case

report with review of the literature. The Quarterly journal of medicine. 1989;72(268):709-17.

84. Few J, Thompson NW, Angelos P, Simeone D, Giordano T, Reeve T. Riedel's thyroiditis: treatment with tamoxifen. Surgery. 1996;120(6):993-8; discussion 8-9.

85. Marazuela M, García-Buey L, González-Fernández B, García-Monzón C, Arranz A, Borque MJ, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. Clinical endocrinology. 1996;44(6):635-42.

86. Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. Clinical endocrinology. 2002;56(1):33-8.

87. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19(11):1167-214.

88. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133.

89. Burman KD, Wartofsky L. CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules. The New England journal of medicine. 2015;373(24):2347-56.

90. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. The Medical clinics of North America. 2012;96(2):329-49.

91. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. Radiology. 2008;247(3):762-70.

92. TEMD. Tiroid Hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu-Tiroid USG. 4 ed2019 2019.

93. Tumino D, Grani G, Di Stefano M, Di Mauro M, Scutari M, Rago T, et al. Nodular Thyroid Disease in the Era of Precision Medicine. Frontiers in endocrinology. 2019;10:907.

94. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2007;36(3):707-35, vi.

95. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocrine reviews. 2003;24(1):102-32.

96. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagnostic cytopathology. 2008;36(6):425-37.

97. TEMD. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-Tiroid Kanseri. 4 ed2019 2019. 163-80 p.

98. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. Thyroid. 2002;12(10):889-96.

99. M Ö. Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım,Tiroit kanserleri. İstanbul: Epsilon Yayınevi; 2005.

100. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. Thyroid. 2011;21(2):125-34.

101. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015;25(6):567-610.

102. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. Journal of Crohn's & colitis. 2019;13(2):144-64.

103. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. Journal of clinical gastroenterology. 2009;43(1):51-7.

104. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. The American journal of gastroenterology. 2019;114(3):384-413.

105. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2007;448(7152):427-34.

106. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. Nature genetics. 2010;42(12):1118-25.

107. Arseneau KO, Tamagawa H, Pizarro TT, Cominelli F. Innate and adaptive immune responses related to IBD pathogenesis. Current gastroenterology reports. 2007;9(6):508-12.

108. Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, Dimmitt RA, Lorenz RG, Weaver CT. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. Immunological reviews. 2005;206:260-76.

109. Boden EK, Snapper SB. Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. Current opinion in gastroenterology. 2008;24(6):733-41.

110. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 2012;491(7422):119-24.

111. Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, Garg N, Reddivari L, Vanamala J, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. Gastroenterology. 2014;146(6):1470-6.

112. Klein A, Eliakim R. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease. Pharmaceuticals (Basel). 2010;3(4):1084-92.

113. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clinic proceedings. 2006;81(11):1462-71.

114. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. Inflammatory bowel diseases. 2004;10(6):848-59.

115. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2018;16(3):343-56.e3.

116. Meyers S, Janowitz HD. The "natural history" of ulcerative colitis: an analysis of the placebo response. Journal of clinical gastroenterology. 1989;11(1):33-7.

117. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. Journal of Crohn's & colitis. 2017;11(6):649-70.

118. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. Haematologica. 2010;95(2):199-205.

119. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology. 1999;116(6):1464-86.

120. Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2006;4(5):614-20.

121. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. European journal of gastroenterology & hepatology. 1997;9(4):353-9.

122. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. Journal of Crohn's & colitis. 2017;11(1):3-25.

123. Heliö T, Halme L, Lappalainen M, Fodstad H, Paavola-Sakki P, Turunen U, et al. CARD15/NOD2 gene variants are associated with familially occurring and complicated forms of Crohn's disease. Gut. 2003;52(4):558-62.

124. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. Gut. 2001;49(6):777-82.

125. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology. 2002;122(4):875-80.

126. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. The American journal of gastroenterology. 2001;96(4):1116-22.

127. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. Inflammatory bowel diseases. 2015;21(8):1794-800.

128. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. Journal of clinical gastroenterology. 1996;23(1):29-34.

129. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. The American journal of gastroenterology. 2006;101(6):1274-82.

130. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, de Dios JR, Belzunegui J, González C, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. Clinical rheumatology. 2000;19(6):445-9.

131. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. The Journal of rheumatology. 2000;27(12):2860-5.

132. Yüksel I, Ataseven H, Başar O, Köklü S, Ertuğrul I, Ulker A, et al. Peripheral arthritis in the course of inflammatory bowel diseases. Digestive diseases and sciences. 2011;56(1):183-7.

133. Orchard TR, Holt H, Bradbury L, Hammersma J, McNally E, Jewell DP, et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2009;29(2):193-7.

134. Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's & colitis. 2008;2(3):202-7.

135. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's & colitis. 2016;10(3):239-54.

136. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 1997;115(1):61-4.

137. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, Delchier JC, Gendre JP, Cosnes A. Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. Archives of dermatology. 1999;135(4):439-42.

138. Yılmaz B, Yüksel O, Coban S, Cakmak I, Başar O, Ekiz F. Rare complication of ulcerative colitis: aseptic nasal septal abscess. Inflammatory bowel diseases. 2011;17(7):E71.

139. Scharl M, Frei P, Fried M, Rogler G, Vavricka SR. Association between Cogan's syndrome and inflammatory bowel disease: a case series. Journal of Crohn's & colitis. 2011;5(1):64-8.

140. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. Postgraduate medical journal. 2005;81(959):580-5.

141. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel diseases. 2015;21(8):1982-92.

142. Ytting H, Vind I, Bang D, Munkholm P. Sweet's syndrome--an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. Digestion. 2005;72(2-3):195-200.

143. Schrumpf E, Fausa O, Elgjo K, Kolmannskog F. Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease. Seminars in liver disease. 1988;8(3):201-9.

144. Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. Seminars in liver disease. 1991;11(1):31-9.

145. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, Gisbert JP, Pérez-Calle JL, Vera I, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2008;28(5):623-8.

146. Barthet M, Hastier P, Bernard JP, Bordes G, Frederick J, Allio S, et al. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? The American journal of gastroenterology. 1999;94(8):2141-8.

147. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. Inflammatory bowel diseases. 2013;19(3):599-613.

148. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases. 2003;9(2):104-15.

149. Lewis B, Mukewar S, Lopez R, Brzezinski A, Hall P, Shen B. Frequency and risk factors of renal insufficiency in inflammatory bowel disease inpatients. Inflammatory bowel diseases. 2013;19(9):1846-51.

150. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. The American journal of gastroenterology. 2008;103(9):2272-80.

151. Sharp RC, Abdulrahim M, Naser ES, Naser SA. Genetic Variations of PTPN2 and PTPN22: Role in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes and Crohn's Disease. Front Cell Infect Microbiol. 2015;5:95-.

152. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? Gut. 2006;55(3):426-31.

153. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology. 2005;2(12):580-6.

154. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases. 2006;12(6):524-34.

155. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of

Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2003;35(9):642-7.

156. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. Journal of Crohn's and Colitis. 2018;13(2):144-64K.

157. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, Munakata A, Kudo H. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. Scandinavian journal of gastroenterology. 2000;35(3):281-6.

158. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, Püspök A, Birner P, Poetzi R, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. Endoscopy. 2003;35(12):1004-8.

159. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2014;464(5):511-27.

160. Haskell H, Andrews CW, Jr., Reddy SI, Dendrinos K, Farraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. The American journal of surgical pathology. 2005;29(11):1472-81.

161. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV, Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2017;15(6):857-63.

162. De Nayer P, Dozin B, Vandeput Y, Bottazzo FC, Crabbe J. Altered interaction between triiodothyronine and its nuclear receptors in absence of cortisol: a proposed mechanism for increased thyrotropin secretion in corticosteroid deficiency states. European journal of clinical investigation. 1987;17(2):106-10.

163. Wilber JF, Utiger RD. The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. J Clin Invest. 1969;48(11):2096-103.

164. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology. 2005;129(3):827-36.

165. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. The Quarterly journal of medicine. 1989;72(269):835-40.

166. Cesarini M, Angelucci E, Rivera M, Pica R, Paoluzi P, Vernia P, et al. Thyroid disorders and inflammatory bowel diseases: retrospective evaluation of 909 patients from an Italian Referral Center. Inflammatory bowel diseases. 2010;16(2):186-7.

167. Topal F, Senel E, Akbulut S, Topal F, Dölek Y. A new combination of multiple autoimmune syndrome? Coexistence of vitiligo, autoimmune thyroid disease and ulcerative colitis. Dermatol Reports. 2011;3(2):e19.

168. Yakut M, ¨¹st¨¹n Y, Kabacan Gk, Soykan I. Thyroid Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. International Journal of Clinical Medicine. 2011;Vol.02No.02:4.

169. Sasso FC, Carbonara O, Torella R, Mezzogiorno A, Esposito V, Demagistris L, et al. Ultrastructural changes in enterocytes in subjects with Hashimoto's thyroiditis. Gut. 2004;53(12):1878-80.

170. Messina G, Viceconti N, Trinti B. [The clinical and echographic assessment of thyroid function and structure in patients with a chronic inflammatory intestinal disease]. Recenti progressi in medicina. 1999;90(1):13-6.

171. Järnerot G. THE THYROID IN ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE. Acta medica Scandinavica. 1975;197(1-6):77-81.

172. Gimondo P, Mirk P, Pizzi C, Messina G, Gimondo S, Iafrancesco G. [Clinico-ultrasonographic assessment of the thyroid volume and function in chronic

enteritis and colitis: preliminary data]. La Radiologia medica. 1996;92(3):257-60.

173. Bianchi GP, Marchesini G, Gueli C, Zoli M. Thyroid involvement in patients with active inflammatory bowel diseases. The Italian journal of gastroenterology. 1995;27(6):291-5.

174. Järnerot G, Khan AKA, Truelove SC. THE THYROID IN ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE. Acta medica Scandinavica. 1975;197(1-6):83-7.

175. Neubauer K, Woźniak-Stolarska B. Ultrasonographic assessment of the thyroid gland structure in inflammatory bowel disease patients. Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University. 2012;21(1):43-6.

176. Cao L. Assessment of thyroid cancer risk in more than 334,000 patients with inflammatory bowel disease: a case-control study and a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2018;16(1):182-.