

3. BÖLÜM

TİROİD HASTALIKLARININ PATO FİZYOLOJİSİ

Neslihan KAYA TERZİ¹

GİRİŞ

Tiroid hastalıklarının belirti ve bulguları, hormonal bozukluklardan biri ile kendini gösterir: guatr, uzun süre TSH yüksekliğine bağlı bezin diffüz büyümesi; hipotiroidi (miksödem), tiroid hormon eksikliği ile oluşan klinik antite; hipertiroidi (tirotoksikozis), tiroid hormon fazlalığı ile oluşan klinik antite; tiroid nodülü, benign veya malign neoplaziye bağlı bezin fokal bir alanının büyümesi (1).

GUATR

Guatr, nodül oluşumu ile giden, tiroid bezi hacminin arttığı klinikopatolojik bir antitedir. Kadınlarda 20-25 gr ağırlığında veya 19 mL hacminde, erkeklerde 25 gram ağırlığında veya 25 mL hacim üzerinde olan tiroid bezi olarak tanımlanır (2-4).

Dünya Sağlık Örgütü, guatrın en sık nedeni olarak iyot eksikliğini göstermiş olup, 2003 yılına kadar dünya çapında iyot eksikliği oranını % 9.8-56.9 ve toplam guatr prevalansını % 4.7- 37.3 olarak bildirmiştir (5). Ultrason taraması ile dünya

çapında nodüler guatr prevalansı % 15-22.6 arasında değişmektedir (6).

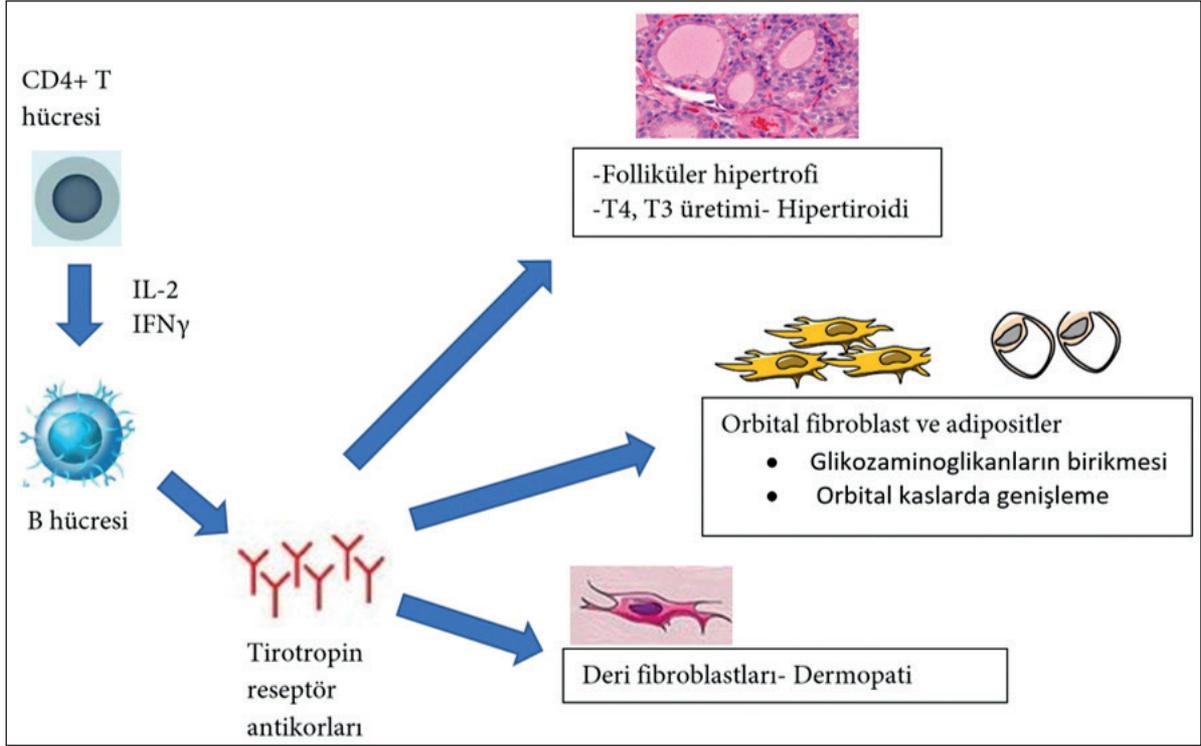
10 µg/gün altında iyot içeren diyetler tiroid hormon sentezini engelleyerek TSH düzeyinin artmasına ve tiroid bezinin hipertrofisine neden olur. Yemeklerle (lahana, şalgam gibi sebzeler) veya ilaçlarla (tiyoamid ve tiyosiyanat içerenler, sülfonilüreler ve lityum) alınan guatrojen maddeler sonrası da guatr oluşabilir. Tiroid nodüllerinin gelişimi ve tiroid hacminin artması için diğer risk faktörleri arasında doğum sayısı, sigara kullanımı ve artan vücut kitle indeksi yer alır (7, 8).

Konjenital guatr, tiroid hormon sentez basamaklarından herhangi birisindeki eksikliğe bağlı hipotiroidizm ile seyreden klinik tablodur.

PATO FİZYOLOJİ VE KLİNİK

Multinodüler guatrın (MNG) etyoloji ve patofizyolojisi ile ilgili detaylar tablo 1'de verilmiş olup, yaygın foliküler hiperplazi, fokal nodüler proliferasyon ve nihayetinde fonksiyonel otomatikliğin kazanılması süreçlerini kapsar.

¹ Uzm. Dr., Patoloji, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, neslihanmaya88@hotmail.com



Şekil 4. Graves hastalığının patofizyolojik mekanizması.

olan CTLA-4'ü ve tirozin fosfataz PTPN22'yi kodlayan genlerde polimorfizm varlığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (18).

Patogenezinde, TSH reseptörü olan tiroid otoantijenlerine karşı toleransın ortadan kalkması söz konusudur (Şekil 4). Sonuç, çok sayıda otoantikorun üretilmesidir. Bunlar arasında şu otoantikorlar yer almaktadır:

- Tiroid stimulan immünoglobulin: TSH reseptörüne bağlanan bir IgG antikoru olup, TSH'yi taklit ederek adenil siklazı uyarmakta, sonuçta tiroid hormonlarının salınımını arttırmaktadır. Tüm Graves hastalarında bu antikor saptanabilir ve göreceli olarak bu hastalığa özgüdür.
- Tiroidin büyümesini uyaran immünoglobulinler: TSH reseptörüne karşı yönelmiş olan bu antikorlar, tiroid follikül epitelinin çoğalmasında etkilidir.
- TSH bağlayan inhibitör immünoglobulinleri: Bu anti-TSH reseptör antikorları,

TSH'nın tiroid epitel hücreesindeki reseptörüne bağlanmasını önler. Böylece tiroid hücre işlevlerini baskılar (18).

KAYNAKLAR

1. McPhee, S., Lingappa, V., Ganong, W. (2005). Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, Fifth edition.
2. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H. Effect of iodine intake on thyroid diseases in Chi-na. N Engl J Med. 2006 Jun 29;354(26):2783-93.
3. Langer P. Discussion about the limit between normal thyroid and goiter: minireview. Endocrine regulations 1999
4. Lam, Shi & Lang, Brian. (2014). A Review of the Pathogenesis and Management of Multinodular Goiter.
5. WHO, Iodine Status Worldwide, WHO Global Database on Iodine Deficiency, World Health Organization Department of Nutrition for Health and Development, Geneva, Switzerland, 2004.
6. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26: 189-218

7. Laurberg P, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Knudsen N, Pedersen IB, Rasmussen LB, Carlé A, Vejbjerg P. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *Eur J Endocrinol.* 2006 Aug;155(2):219-28.
8. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009 Aug;39(8):699-706.
9. Paschke R. Molecular pathogenesis of nodular goiter. *Langenbecks Arch Surg.* 2011 Dec;396(8):1127-36.
10. Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiol Rev.* 2002 Apr;82(2):473-502.
11. Dumont JE, Ermans AM, Maenhaut C et al (1995) Large goitre as a maladaptation to iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:1-10.
12. Maier J, Van SH, Van OC et al (2007) Iodine deficiency activates antioxidant genes and causes DNA damage in the thyroid gland of rats and mice. *Biochim Biophys Acta* 1773:990-999.
13. Gerard AC, Poncin S, Caetano B et al (2008) Iodine deficiency induces a thyroid stimulating hormone-independent early phase of microvascular reshaping in the thyroid. *Am J Pathol* 172:748-760.
14. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocr Rev.* 1989 May;10(2):125-35.
15. Krohn K, Reske A, Ackermann F, Müller A, Paschke R. Ras mutations are rare in solitary cold and toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol.* 2001 Aug;55(2):241-8.
16. Krohn K, Paschke R. BRAF mutations are not an alternative explanation for the molecular etiology of ras-mutation negative cold thyroid nodules. *Thyroid.* 2004 May;14(5):359-61.
17. Xu S, Chen G, Peng W, Renko K, Derwahl M. Oestrogen action on thyroid progenitor cells: relevant for the pathogenesis of thyroid nodules? *J Endocrinol.* 2013 Jun 1;218(1):125-33.
18. Kumar, V., Abbas, A., Aster, J (2014). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease.* 9th Edition.
19. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism - new aspects of an old disease. *Hippokratia.* 2010;14(2):82-87.
20. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr.* 2016 Oct;63(8):421-9. English, Spanish.
21. Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:405.
22. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. [Updated 2020 Aug 10]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
23. Williams DE, Le SN, Godlewska M, Hoke DE, Buckle AM. Thyroid Peroxidase as an Autoantigen in Hashimoto's Disease: Structure, Function, and Antigenicity. *Horm Metab Res.* 2018 Dec;50(12):908-921.
24. Phillips D, McLachlan S, Stephenson A, Roberts D, Moffitt S, McDonald D, Ad'Hiah A, Stratton A, Young E, Clark F, et al. Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 742-746, 1990.
25. Igor Kravets. *Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment.* *Am Fam Physician.* 2016 Mar 1;93(5):363-370.
26. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003 Aug 9;362(9382):459-68.
27. Singh, I. and Hershman, J.M. (2016). Pathogenesis of Hyperthyroidism. In *Comprehensive Physiology*, R. Terjung (Ed.)
28. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):267-88.
29. Fatourechi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 6: 295-309, 2005.