

ANTİTİROİD AJANLARLA AŞIRI TEDAVİ SONUCU OLUŞAN KLİNİKO - BİYOLOJİK TABLO VE TİROTOKSİKOZDA SPONTAN HIPOTİROİDİZM*

Selahattin Koloğlu**

Tirotoksikozun tedavisi ile ilişkili «reversible» hipotiroidizm periodları gelişebildiği gibi, tirotoksik belirtiler meydana çıkmadan evvel veya antitiroid ajanlarla tedavinin kesilmesinden uzun bir süre sonra hipotiroidizm gözlenebilmektedir. Değişik etiolojik faktörlere bağlı bu tür tiroid bezi yetersizlikleri, tanı ve tedavi yönünden bazı güçlüklerle sebep olmaktadır.

Tirotoksikozun tedavisinde faydalandığımız antitiroid ajanların hastanın tiro-metabolik durumuna göre ayarlanması her zaman kolay olmamaktadır. Gerçekten bazı hastaların bu ajanlara karşı belirli bir direnci yanında, bazı hastaların aşırı hassasiyeti, fakat, ekseriya hastanın kontrollerini ihmal etmesi, bu ayarlamadaki güçlüğün önemli sebeplerindendir. Tedavinin hedefini aşması doğal olarak bazı belirtilerin meydana çıkmasına sebep olacaktır. Ancak, bu belirtiler her zaman kullanılan ilaçların aşırı miktarlara vardığını işaret etmeyebilir. Örneğin, antitiroid tedavi altında bulunan bir kimsede tiroid glandında bir üfürüm, takikardi ile kombine olunca, antitiroid ilacın hedefini aştığını hatırlatacağı yerde, tirotoksikozun devam ettiğini düşündürebilir. Daha mühimi, biyolojik testlerden bazıları da (örneğin PBI-131) bu eğilimi destekleyebilir. Şu halde, antitiroid tedavi altında bulunan bir hastanın periyodik kontrollerinde, tedavinin amacını aşıp aşmadığını özel biyolojik testlerle araştırılması gerekebilir.

Böyle bir koşulun uzun sürmesiyle geçici bir hipotiroidizm oluşabilmektedir. Fakat, daha ilginç olan hadise, tirotoksikoz ile ilişkili spontan ve daimi hipotiroidi vakalarının gözlenmesidir. Gerçekten, Hashitoxicosis deyimi altında, toksik difüz güvatr ile beraber seyreden oto-immun tiroidite bağlı hipotiroidizm yanında, gene aynı etiopatogeneze bağlı ve antitiroid tedavinin kesilmesinden uzun yıllar sonra oluşan hipotiroidizm vakaları bilinmektedir.

Bahsedilen koşulların tam aksi bir seyir gösteren vakaların, yani, hipotiroidizm tablosu ile başlayan bazı koşullarda hastanın tirotoksikoza dönüştüğü de gözlenebilmektedir (4'in 5).

* : A. Ü. Tıp Fak. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsüsü Çalışmasıdır,

** : A. Ü. Tıp Fak. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsü Başkanı

Bu tür hipotiroidizm gurubu içerisinde post-tiroidektomik veya radyo-iyod tedavisini izleyen hipotiroidizm vakaları, iyod tedavisine bağlı tiroid hormonu yetersizliği v.s. de dahil edilebilir.

İşte tirotoksikozla ilişkili yukarıda özetlenen değişik koşulların tanı, ayırıcı tanı ve tedavide sebep olabilecekleri tereddüt ve hatalar dolayısıyla, bu incelemenin yapılmasını faydalı bulduk.

MATERYEL VE METODLAR

Tirotoksikozla etiyolojik veya terapötik bakımdan ilgili gözükten hipotiroidizm türlerinden aşağıda arzettiğimiz incelememiz kapsamına alınmıştır :

A — «REVERSIBLE» HİPOTİROİDİZM :

- Hedefini aşmış antitiroid tedaviye maruz kalmış hasta gurubumuz, on-beşi kadın olmak üzere 20 hastadan oluşmuştur. Yaşları 15 ile 65 arasında değişen bu vakalardan 16 sında toksik difüz (TDG), 4 ünde ise toksik nodüler guvatr (TNG) saptanmıştır. Bu 20 hastamızda gözlediğimiz biyolojik bulgular Tablo : 1 de arz edilmiştir.

Tablo : 1 - Hedefini Aşmış Oral Antitiroid Tedaviye Maruz Kalmış 20 Tirotoksikozlu Hastada Saptanan Bulguların Ortalamaları

Parametre	inisiyal	Antitiroid ajanlarla	İnorganik iyod ile
	değerler (*)	tedaviden sonra (*)	tedaviden sonra
	0 ± SS	0 ± SS	0 ± SS
T ₃ ng/ml (*)	4.4 ± 1.02	2.8 ± 1.58	1.6 ± 0.49
T ₄ ug/100ml (*)	38.5 ± 3.0	7.6 ± 4.0	9.0 ± 2.9
4 st. «Uptake» %	66 ± 14	74 ± 6	30 ± 11
24 st. «Uptake» %	69 ± 13	52 ± 26	45 ± 9
PBI-131 % (*)	1.4 ± 1.1	2.7 ± 2.9	0.18 ± 0.15
TSH uU/ml	1.7 ± 0.77	8.5 ± 1.6	2.8 ± 1.6
CR % (72 saatlik)	77.2 ± 4.9	8.8 ± 5.2	—
TMSI (T ₃ xT ₄ /TSH)			
a - Genel ortalama	47.3 ± 30.7	10.9 ± 14.1	—
b - Ötiroid vakalarda	52.8 ± 36.2	18.3 ± 14.2	—
c - Hipotiroid vakalarda	50.1 ± 25.6	0.48 ± 0.54	—

(*) İki değer arasındaki periodda T₃, T₄ ve PBI-131 normal hudutlara inmiştir.

— 1964 ile 1979 yılları arasında klinik ve polikliniğimize 2901 tirotoksikozlu hasta müracaat etmiştir. Bunun 2101 i TDG, 800 ü de TNG vakasıdır. Hastalarımızın % 84 ü kadın, % 16 sı erkek olup, yaşları 12 ile 62 arasında değişmektedir (Tablo : 2).

Tablo : 2 - Subtotal Tiroidektomi, Radyoyod ve Oral Antitiroid İlaçlarla Tedaviye Tabi Tutulmuş TDG ve TNG Vakalarımızda Gözlenen Aşık Hipotiroidizm Ensidansı

Tirotoksikoz Türü	Uygulanan Tedavi	Hasta Sayısı		Hipotiroidizm ensidansı					
				İlk Yıl		Geç (2-10 yıl)		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
TG n : 2901	Oral antitiroid	2482	85.5	2	0.08	3	0.12	5	0.20
	Subtotal tiroidektomi	208	7.2	4	1.9	5	2.4	9	4.3
	Radyoyod	211	7.3	15	7.1	13	6.1	28	13.2
TDG n : 2101	Oral antitiroid	1907	90.8	2	0.1	3	0.15	5	0.26
	Subtotal tiroidektomi	91	4.3	3	3.3	5	5.5	8	8.8
	Radyoyod	103	4.9	12	11.6	8	7.7	20	19.3
TNG n : 800	Oral antitiroid	575	71.9	0	—	0	—	0	—
	Subtotal tiroidektomi	117	14.6	1	0.8	0	—	1	0.8
	Radyoyod	108	13.5	3	2.8	5	4.6	8	7.4

2101 TDG vakasının % 90.8 i oral antitiroid ajanlarla tedaviye, % 4.4 ü oral antitiroid tedaviyi takiben cerrahi tedaviye, % 4.9 u da radyo-iyod ile tedaviye tabi tutulmuştur.

Cerrahi tedaviye tabi tutulmuş 91 TDG'lı hastamızın % 3.3 ünde cerrahi hemen takiben, % 5.5 inde ise cerrahi müdahaleden 2-10 yıl sonra hipotiroidizm saptanmıştır.

800 TNG vaka'sının % 71.9 u oral antitiroid ajanlarla tedaviye, % 14.6 sı oral antitiroid tedaviyi takiben cerrahi tedaviye, % 13.5 u da radyo-iyod ile tedaviye tabi tutulmuştur.

Cerrahi tedaviye tabi tutulmuş TNG vakalarının % 0.8 inde cerrahi hemen takiben, hipotiroidizm gözlenmiştir. Post-tiroidektomik geç periodda, TNG vakalarımızda hipotiroidizm saptanmamıştır.

B — İMMÜN HİPOTİROİDİZM :**— Hashitoxicosis Vakaları :**

Tirotoksikoz ile kombine otoimmün tiroidit saptanan iki olgumuz mevcuttur :

Tablo - 3 a ve b de iki hashitoxicosis (N.S. ve S.Ş.) olgusuna ait klinik ve biyolojik veriler arz edilmiştir.

Tablo 3-a : N.S., Kadın, 48 yaşında, TDG, Exophtalmos Mevcut Değil. Hashitoxicosis vakası

Biyolojik Bulgular :

Parametre	İnisiyal bulgular	1 yıl tedaviden sonra			Tiroid hormonu ile tedavi	
T ₃ ng/ml	3.2	0.2	0.15	0.2	1.1	1.3
T ₄ ug/100ml	18.4	0.4	0.3	1.2	5.8	8.5
4 st. Upt. %	42	2				
24 st. Upt. %	31	3				
PBI-131 %	0.46	0.15				
T ₃ -Upt. %				29		
FT ₄ I				1.2		
TSH				73	39	4.0
Anti-M					1/202400	
Anti-Tg					1/6400	
T ₃ Supp.	0					
TRH Stim.	0	+				
TSH Stim.				0		

Tablo 3-b : S.Ş., Kadın, 52 Yaşında, TDG, Exophtalmos Mevcut (110 : 21/21).

Hashitoxicosis vakası

Biyolojik Bulgular :

Parametre	İnisiyal bu'gular	1 yıl sonra
T ₃ ng/ml	3.4	0.75
T ₄ ug/100 ml	16.2	2.4
4 st. Upt. %	33	5
24 st. Upt. %	53	5
PBI-131 %	0.61	0.13
TSH uU/ml	—	75
Anti-M	—	1/25.600
Anti-Tg	—	1/1.600
T ₃ Supp.	0	

— Post-Tirotoksik Hipotiroidizm :

Bu gruptan üç gözlemimizi arzedeceğiz :

Tablo - 4 a,b ve c de 3 post-tirotoksik hipotiroidizm (H.M., A.Ö. ve İ.S.) olgusuna ait klinik ve biyolojik veriler arz edilmiştir.

Tablo 4-a : H.Ö., Kadın, 30 Yaşında, Basedow, Exophtalmus (105 : 21/24)

2 Yıl süre ile Oral Antitiroid Tedavi Gördü. Tedavinin Kesilmesinden 3 Yıl Sonra Ötiroidizm Tedricen Yerini Hipotiroidizme Bıraktı.

Biyolojik Bulgular :

Parametre	İnisiyal bulgular	Tedavinin sonunda saptanan bulgular	Tedaviden 3 yıl sonraki bulgular	Tiroid hormonu ile
T ₃ ng/ml	>5	1.1	0.5	0.9
T ₄ ug/100 ml	17	8.6	0.6	3.4
4 st. Upt. %	61	28	6.5	—
24 st. Upt. %	59	52	6.6	—
PBI-131 %	0.42	0.16	0.04	—
Anti-M	—	—	1/25.600	—
Anti-Tg	—	—	1/600	—
TSH	—	—	93	62
CR	88	—	—	—

Tablo 4-b : A.Ö., Kadın, 37 Yaşında, Basedow, Exophtalmus (108 : 25/22).

18 Ay Oral Antitiroid Tedavi Gördü ve Ötiroid Olarak Tedavi Kesildi.

2 Yıl Sonra Hasta Hipotiroid Olarak Tekrar Müracaat Etti.

Biyolojik Bulgular :

Parametre	İnisiyal bulgu'ar	Tedavinin sonunda saptanan bulgular	Tedaviden 2 yıl sonraki bulgular	Tiroid hormonu ile
T ₃ ng/ml	4.6	1.6	0.3	0.9
T ₄ ug/100 ml	19.0	10.1	0.2	6.3
4 st. Upt. %	52	38	4	—
24 st. Upt. %	61	52	5	—
PBI-131	1.3	0.02	0.16	—
Anti-M	—	—	1/51.000	—
Anti Tg	—	—	1/12.800	—
TSH	—	—	47	12

Tablo 4-c : İ.Ü., Kadın, 41 Yaşında, Basedow, Unilateral Exophtalmus (108 : 17/23)
20 Ay Oral Antitiroid Tedavi Gördü. Tedavinin Kesilmesinden 26 Ay Sonra
Aşıkâr Hipotiroidi Belirtilerile Tekrar Müracaat Etti.

Biyolojik Bulgular :

Parametre	İnisiyal bulgular	Tedavinin sonunda saptanan bulgular	Tedaviden 26 ay sonra saptanan bulgular
T ₃ ng/ml	>5	0.9	0.4
T ₄ ug/100 ml	>22	9.3	3.1
4 st. Upt. %	62	31	10
24 st. Upt. %	57	45	14
PBI-131	0.91	0.17	0.20
Anti-M	—	—	1/102.400
Anti-Tg	—	—	1/12.800
TSH	—	—	61

— Hipotiroidizmi İzleyen Tirotoksikoz :

Bu guruba giren bir olgumuzun kısa hikayesi ve biyolojik bulguları Tablo-5'de arzedilmiştir.

Daha evvel arzettiğimiz 2901 total tirotoksikozlu hastamızın % 7.3 ü radyo-iyod tedavisine tabi tutulmuştur. Bu vakaların 103 ü TDG, 108 i ise TNG vakasıdır.

103 TDG vakasında, radyo-iyod tedavisinin uygulandığı yıl, vakaların % 11.6 sında 2-10 yılları arasında ise % 7.7 sinde hipotiroidizm saptanmıştır.

108 TNG vakasında, radyo-iyod tedavinin uygulandığı yıl, vakaların % 2.8 inde, 1-10 yılları arasında ise % 4.6 sında hipotiroidizm saptanmıştır (Tablo : 2).

İncelememize tabi tuttuğumuz hastalarda uyguladığımız yöntemler şunlardır :

- Serum total tiroksin (T-4) tayini (RIA)
- Serum total triiodotironin tayini (RIA)
- Serum TSH tayini (RIA)
- Tiroidin 4 ve 24 saatlik I-131 uptake'inin tayini*
- Plazma PBI-131 ve dönüşüm oranının (conversion ratio = CR) tayini (6)*
- Anti-Tg ve Anti-M tiroid otoantikörleri hemaglutinasyon metodlarıyla (Füjizoki-Tokyo), A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Kürsüsünde tayin edilmiştir.**

*In-vivo I¹³¹ testleri A.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Merkezi ve Düzen Laboratuvarında yapılmıştır. Kendilerine teşekkür ederiz.

**Bu incelemelerde oto-antikör tayinleri A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Kürsüsünde yapılmıştır. Kendilerine teşekkür ederiz.

Tablo - 5 : K.B., 41 yaşında Kadın, İdiopatik Aşık Hipotiroidizm; 3 yıl Tiroid Hormonu Tedavisi Gördü. Bu Süre İçerisinde Tiroid Hormonuna Ait Hiçbir Reaksiyon Yokken, Hormona Karşı İntolerans Bellirdi. Bu Periodda Tiroid Hormonu Tedricen Azaltılarak Kesildi. Fakat, Belirtiler Kaybolmadı, Bilakis Tirotoksik Belirtiler Meydana Çıktı ve Hasta Antitiroid Tedaviye Kondu.

Biyolojik Bulgular :

Parametre	İnisiyal bulgular	Tiroid hormonu ile tedavi altında	Tirotoksikoz gelişmesini izleyen bulgular
T ₃ ng/ml	0.4	0.8	3.6
T ₄ ug/100 ml	2.1	7.6	16.4
4 st. Upt. %	9.0	—	37.0
24 st. Upt. %	15.0	—	54.0
PBI-131	0.22	—	0.72
Anti-M	1/25.600	—	—
Anti-Tg	1/6.400	—	—
TSH	36	4.6	2.7
T ₃ Supp.	—	—	—
TRF	—	—	—
			TSH
			Bazal 3.4
			10' 2.5
			20' 3.0
			30' 3.0
			40' 2.9

Tiroid fonksiyonlarının incelenmesinde önerdiğimiz yeni bir parametre, yani, tiro-metabolik status index (TMSI)'in yeri de bu incelememizde değerlendirilmiştir.

Tiroid hormonu seviyelerinde gözlenen değişiklikler hastada beklenen tiro-metabolik değişikliklerle her zaman beraber bulunmayabilir. Çünkü, tiroid hormonlarının serumdaki total miktarlarındaki değişiklikler, her zaman bunların yegane aktif bölümü olan serbest fraksiyonlarında aynı istikametteki değişikliklere sebep olmamaktadır. Bu kliniko-biyolojik uyarsızlıklar bazı tiroid hastalıklarının tanısında tereddütlere sebep olmaktadır.

Şu halde, isabetli tanı için tiroid hormonlarının serbest fraksiyonları hususunda fikir edinmek gerekmektedir. Tiroid hormonlarının serbest fraksiyonlarıyla, TSH salgısı arasındaki ters ilişkiler dikkate alınarak bu fraksiyonları ve hastanın

hakiki tiro-metabolik durumu hakkında fikir edinmek mümkündür. Bunun için 100 cc kandaki total T-3 ve T-4'ün çarpımını TSH kıymetlerine bölünmesini aşağıda arzedilen formüle uygun olarak önerdik (7,8).

$$\text{TMSI} = \frac{T_3 \text{ (ng/100 ml)} \times T_4 \text{ (ug/100 ml)}}{\text{TSH (uU/100 ml)}}$$

TARTIŞMA

Tirotoksikoz ile etiyoloji veya terapötik yönden ilişkili değişik hipotiroidizm türleri vardır. Bunları Tablo 6 da arzettik.

TABLO - 6 : TİROTOKSİKOZ İLE İLİŞKİLİ HİPOTİROİDİZMİN SINIFLANDIRILMASI

A — REVERZİBL HİPOTİROİDİZM

- I. Antitiroid ajanlarla hedefini aşan tedavi
- II. İnorganik iyod ile tedavi
- III. TDG vakalarında gözlenen, post-operatuvar erken ve geçici hipotiroidizm

B — İMMUN MEKANİZMALARLA OLUŞAN DAİMİ HİPOTİROİDİZM

- I. Hashitoxicosis :
 - a - TDG ile otoimmün tiroiditin kombinasyonu
 - b - Post-tirotoksik hipotiroidizm
(Antitiroid tedavinin kesilmesinden bir süre sonra gelişen hipotiroidizm)
 - Otoimmün tiroiditin gelişmesine bağlı
 - Bloke edici antikorların oluşması ile
 - c - Oftalmik Graves hastalığı ile kombine otoimmün tiroidit
 - d - Hipotiroidizmi izleyen tirotoksikoz :
 - Otoimmün tiroidite bağlı hipotiroidizmi izleyen
 - Bloke edici antikorların, uyarıcı antikorlara dönüşmesiyle
- II. TDG vakalarında gözlenen postoperatuvar, geç ve daimi hipotiroidizm

C — RADYO-İYOD TEDAVİSİNİ İZLEYEN HİPOTİROİDİZM

A — Üç ana guruptan «reversible» hipotiroidizm türü tirotoksikozun tedavisi ile ilişkilidir :

- I — Antitiroid ajanlarla hedefini aşan tedavi klinik olarak koşulun ağırlığına göre iki faz gösterir :
 - a) Geçiş fazı : Vakaların en önemli kısmı bu guruba dahildir. Gerçekten, hasta, tirotoksikoz belirtilerinin kaybolup, bunların yerine daha değişik şikâyetlerin belirmesiyle, kendisini izleyen doktoruna, ekseriya hemen,

müracaat ettiği için, tedavinin yeniden tanzimi ile, oluşan yeni koşul düzeltilir; yani tedavi hatası ilk fazda sona erer. Bu fazda tiroid bezi büyümüştür; üzerinde yeni bir üfürüm belirmiştir, vakaların bir bölümünde takikardi saptanabilir. Hasta kilo almaktan şikayetçidir.

- b) İkinci faz ılımlı ve aşıkâr hipotiroidizm fazıdır; bu fazda hasta sabahları gözlerinin altında gözlediği ödeme dikkati çeker. Cildi kurumuştur; saçları dökülmektedir. Uykuya meyli vardır. Bu safhada tedavisi tanzim edilmeyen hastada aşıkâr hipotiroidizm teessüs eder.

Bu türe ait biyolojik tablodaki özellikleri de guruplandırmak mümkündür; biyolojik belirtilerin bir kısmı klinik belirtilerden evvel tessüs eder; biyolojik bulgulara göre, hedefini aşmış antitiroid tedavinin biyolojik tablosu da, iki fazda gelişir :

Birinci fazda, T-3 kompensatuvar olarak yükselmekte, T-4 normal kalmakta veya düşmektedir. Tiroid glandında iyod turnover'nin süratlendiği, PBI-131'in ve CR yükselmesiyle meydana çıkar. Gene bu kompensatuvar fazda tiroidin 4 ve 24 saatlik I-131 uptake'leri yükselmiştir. Vakaların bir kısmında, iki uptake arasında «disparity» mevcuttur. T-3 normal veya yüksek bulunduğundan, TSH'da bu safhada normal hudutlardadır. Anti-M ve Anti-Tg antikorlar da bir özellik göstermez. Bu fazda, klinik ötiroidizme paralel olarak TMSI normal hudutlarda kalmaktadır. Bu fazın biyolojik bulguları, ekseriya, klinik belirtilerden daha evvel, tedavinin hedefini aştığına işaret eder. Bizim 15 vakamız bu safhada gözlenmiştir.

İkinci fazda, T-3 ve T-4 normalin altına düşmüştür. Fakat PBI-131, CR ve uptake'ler yüksektir. Bu fazda karakteristik olarak TSH normalin üstüne çıkmıştır. TMSI, ilk fazda ötiroidi hudutlarında kaldığı halde, bu safhada hipotiroidi seviyelerine düşer. Bizim 5 vakamız bu safhada gözlenmiştir.

Birinci fazda elde edilen bulgular, kompanse edilmiş bir iyod yetersizliğinin, daha doğrusu inorganik iyod escape'ini ifade etmektedir. Gerçekten, olağan oral antitiroid ilaç dozlarıyla tiroid glandının inorganik iyod uptake'i bloke olmadığı halde (ancak yüksek dozlarda I-131 uptake'i engellenmektedir), tiroid glandı içerisindeki hormonogenezin organifikasyon fazı antitiroid ajanlarla bloke edilmektedir; hernekadar kompensasyon mekanizmaları faaliyete geçmekte ise de, organifiye olmayan inorganik iyod tiroid glandını terketmektedir. Şu halde bu bir nevi yatrogenik, tiroid içi iyod yetersizliğidir ve uptake'lerin yükselmesi, gland içinde T-4 ün T-3'e dönüşümünün artması, PBI-131 ve CR'nun yükselmesi ile kompanse edilmektedir. Bu artan turnover hızının TSH ile bir ilişkisi yoktur ve tiroid içi iyod yetersizliğine bağlı doğrudan (intrensek) mekanizma ile ilgili görünmektedir. Gerçekten, tiroid uptake'leri yüksek bulunduğu halde, TSH normal hudutlardadır. Tiroid glandının büyümesi de bu kompensasyonun bir sonucudur.

İkinci fazda kompensasyon mümkün olmadığından aşikar hipotiroidizm teşekkül etmektedir.

Her iki koşulun da tanınmasında hastanın hikayesinin dikkate alınması, hem klinik, hem biyolojik kriteriyumlarla normal değerlere vardıktan sonra, zikredilen klinik bulguların tekrar belirmesi ve birinci fazda T-3'ün yükselmesine rağmen T4'ün düşmesi, PBI-131 ve CR'un yükselmesi, yardımcı olmaktadır. İkinci fazda ise tirotoksikoz kriteriyumları yerine hipotiroidizmin klinik-biyolojik bulgularının gözlenmesi tanıyı koydurtur.

Bu koşulun tanısında iki hastalığın dikkate alınması gerekmektedir : Bunlardan birisi idiyopatik spontan hipotiroidizmdir. Bu hastalık, tiroidin I-131 uptake'inin, PBI-131'in ve CR'nin yüksekliği, buna mukabil, tiroid otoantikörlerinin negatif veya düşük seviyelerde bulunmasıyla aşırı antitiroid tedaviye bağlı koşuldan ayırdedilebilir.

İkinci koşul T-3 tirotoksikozdur. Bunun tanısında, hastanın hikayesinin ayrıntıları ile bilinmesi ve antitiroid ilaçlarla tedavi gördüğünün öğrenilmesi yararlıdır.

Bu koşulun tedavisi de, husül mekanizması yönünden bilgi sağlamaktadır. Gerçekten bu vakalarda bir süre için verdiğimiz iyod solüsyonu, biyolojik tabloyu düzeltmekte, T-3, T-4, PBI-131 ve tiroidin I-131 uptake'i normale avdet etmektedir. Ancak iyod tedavisine, tirotoksikozun nüksünü önlemesi bakımından, küçük dozlarda antitiroid ilaçlarla tedavinin idamesini ve glandın tekrar küçülmesini sağlamak için tiroid hormonunun ilavesini gerekli görüyoruz.

II - Tiroid hastalıklarının tedavisinde artık istisnaen iyod kullanıldığı için, bu ajanlarla husule gelen hipotiroidizm istisnai olarak görülmektedir. Hipotiroidizm ensidansı, verilen dozun yüksekliğine paralel olarak artmaktadır. İnorganik iyod ile husule gelmiş hipotiroidizm de reversible'dir ve tedavinin kesilmesinden birkaç hafta sonra kaybolur.

Antitiroid ajanlarla tedavi görmekte olan tirotoksikoz vakaları, iyodun etkisine çok hassastırlar. Bu vakalarda günde 0.5 mg. gibi küçük miktarlar dahi hastayı hipotiroidizme sokar (9). Bu vakalarda tiroid antikörlerinin de daha sık bulunduğu kaydedilmiştir (5). Gerçekten, iyodürler hem ötiroid, hem de hipertiroid kimselerde şu mekanizmalarla geçici olarak hipotiroidi husule getirebilmektedir :

- a) Wolf-Chaikoff etkisi : Tiroid glandı içerisinde yüksek iyod kesafeti, organik iyod bağlanmasını ve tironinlerin çiftleşmesini engeller.
- b) Tiroid hormonunun glanddan salıverilmesini önler.
- c) İyodürler TSH'nın adenyl cyclase sistemini uyarmasını önlerler. Böylece glandda I-127 birikme derecesi düşer.

III - Toksik guvatr vakalarında saptanan post-operatuvar hipotiroidizm, tedaviyi izleyen perioda göre değişik mekanizmalarla izah edilmektedir :

Ameliyatı takibeden erken fazda husule gelen hipotiroidizm, bırakılan parçanın yetersizliğine, rejenerasyonun yavaşlığına, glanddaki yuvarlak hücre enfltrasyon derecesine bağlıdır (10,12). Gerçekten, bazı vakalarda yükselmiş bulunan TSH, bir süre sonra düşmekte ve hipotiroidizm düzelmektedir. Bununla beraber, post-operatuvar hipotiroidizm ensidansı, ameliyatı izleyen senelere göre yükselmektedir.

Vakaların önemli bir bölümünde hipotiroidizm latent'dir ve yalnız TSH'un yükselmesiyle karakterizedir. Mamafih, ameliyatı izleyen aylarda saptanan TSH yüksekliği her zaman hipotiroidizme delalet etmiyebilir. Çünkü bunların bir kısmında TSH birkaç ay içerisinde normale avdet etmektedir. Bununla beraber çok yüksek seviyelerde ise, normale dönme ihtimali yoktur. Bu vakalarda aşikar hipotiroidizm teessüs etmektedir. Toksik nodüler guvatr vakalarında post-operatuvar hipotiroidizm istisnaidir (11).

Ameliyatı takiben daha geç periodda teessüs eden hipotiroidizm oto-immün mekanizma ile husule gelmektedir (5).

B - İmmün mekanizmalarla oluşan daimi hipotiroidizm de muhtelif mekanizmalarla oluşmaktadır. Bunların en mühimi bir oto-immün tiroidit'in Basedow hastalığı ile birleşmesi veya, bu tür tiroiditin tirotoksik belirtiler göstermesidir.

I - Hashitoxicosis : Tirotoksikoz ile oto-immün tiroiditin beraber bulunmasıdır (13). Çok nadirdir. Tirotoksikoz, Basedow hastalığı tablosu ile ve exophthalmus ile beraber bulunabileceği gibi, göz belirtilerinin bulunmadığı toksik difüz guvatr şeklinde de görülebilir. Bizim takdim ettiğimiz iki vaka bu guruba girmektedir.

Tirotoksikoz ile kombine olan bu vakaları, bazı tirotoksik belirtiler gösteren Hashimoto tiroiditi ile karıştırmamak lazımdır. Bu vakalarda serumdaki tiroid hormonları normal seviyelerdedir; hem TRH stimülasyon, hem de T-3 supresyon testi negatiftir (Psödotirotoksik-otoimmün tiroidit). Gluck'un tarif ettiği ve tirotoksik belirtilerle karakterize, fakat, uptake'i düşük otoimmün tiroidit de bu guruba girer (15).

Halbuki, nadir olarak gözlenen hakiki Hashitoxicosisde, bizim iki vakamızda olduğu gibi, T-3 ve T-4 yüksektir. Triidotironin ile ne tiroidin I-131 uptake'i, ne de, T-4 supresyona uğramaz. TRH testi de tirotoksikoza uyan bir sonuç verir.

Bu vakaları antitiroid tedavilerden birine tabi tutup tirotoksikozun kontrol altına alınması gerekir. Ancak, tirotoksikozun düzeltilmesini izleyen periodda hipotiroidizm belirtileri gözükmeye başlar. İşte bu periodda hastanın tiroid hormonu ile tedavisi gerekir.

Oftalmik Graves hastalığı ile kombine oto-immün tiroidit vakaları da yaygınlanmıştır. Bunların bir kısmında hipotiroidizm gelişmektedir (14). Bu vakalarda bir yandan TsAb'nin müsbetliği, bir yandan da yüksek antitiroid oto-antikörlerin

mevcudiyeti, tiroid glandının hormon salgısının tirotoksik klinik belirtileri oluşturmak için yeterli olmadığı kanısını uyandırmaktadır.

Post-tirotoksik hipotiroidizm diye tanımlanan tür Hashitoxicosis'in bir varyasyonudur. Antitiroid tedaviye tabi tutulmuş bir tirotoksikoz vakasında, tedavinin kesilmesinden uzun bir süre sonra gelişen bu tür hipotiroidizm vakaları nadir de olsa mevcuttur. Antitiroid tedavinin kesildiği evrede ötiroid olan hastada, 1-25 yıl sonra tedrici bir seyirle hipotiroidizm teessüs etmektedir (1,2,3). Bu tür hipotiroidizmin de bir oto-immün tiroidit ile husule geldiği bilinmektedir (2). Bu vakalarda saptanan yüksek anti-M oto-antikör titraji, bu etiolojiyi destekleyen önemli bir bulgudur. Bununla beraber bazı vakalarda tiroid oto-antikörleri saptanamamış, buna mukabil bloke edici antikörlerin mevcudiyeti gözlenmiştir (14).

Nadir koşullardan birisi de tirotoksikozun, gene otoimmün mekanizmayla oluştuğu düşünülen hipotiroidizm vakalarını izlemesidir. Bu vakalarda anti-M oto-antikör titraji yüksektir (in4). Bununla beraber, tiroid otoantikörlerinin yüksek bulunmadığı bu tür bazı vakalarda, tiroidi uyarıcı antikörlerin saptanması, Irvine'e inisial periyotta varlığı saptanan bloke edici antikörlerin, uyarıcı antikörlere dönüşebileceğini düşündürmüştür (in5).

II - Daha evvel arzettiğimiz gibi, TDG vakalarında, post-operatuvar geç periyotta teessüs eden hipotiroidizm de oto-immün mekanizma ile husule gelmektedir.

C - Radyo-iyod tedavisini izleyen hipotiroidizmin oluş mekanizması üzerinde kesin bir anlaşmaya varılamamıştır. Cerrahi tedavide gözlendiği gibi, bu koşulda da erken ve geç periodlarda oluşan hipotiroidizmin patojenezinin ayrı mekanizmalarla izah etme eğilimleri vardır : Radyo-iyod tedavisini takiben ilk yıl içerisinde teessüs eden hipotiroidizmin radyasyon hasarına bağlı olduğu kabul edilebilir. Ancak, tedaviyi takiben geçen her sene için % 2-5 oranında artış kaydeden hipotiroidizmin oluşmasında, tedaviden evvel mevcut olan otoantikörlerin de rolü olduğu kabul edilmektedir (16,17,18). Mamafih, tirotoksikozun yüksek antikör seviyelerine rağmen, bu hastalık ile kombine hipotiroidizm ensidansı çok düşük olduğuna göre, otoantikörlerin radyo-iyod tedavisine bağlı geç hipotiroidizmin husulünde yegane faktör olarak kabulü imkânsızdır.

ÖZET

Tirotoksikoz ile ilişkili değişik etiolojik faktörlerle oluşan hipotiroidizm türleri gözden geçirilmiş ve tanıda önemli olan biyolojik bulgular arzedilmiştir.

Antitiroid ajanlarla tedavinin hedefini aşmasıyla oluşan reverzibl tablo, klinik ve biyolojik bulguları ayrıntılarıyla incelenmiş olan 20 vakaya dayanarak münakaşa edilmiştir. Bu koşulun tanısında serum T₃, T₄, CR, PBI-131, TSH ve TMSI'nin önemi belirtilmiştir.

Post-tiroidektomik erken ve geçici hipotiroidizm ile geç ve daimi hipotiroidizm ensidansı arzedildikten sonra, bunların oluş mekanizmaları üzerindeki görüşler kaydedilmiştir.

Tirotoksikozla ilişkili ve immün mekanizmalarla oluşan hipotiroidizm türlerine ait örnekler verilmiş ve her birinin etiopatogenezi kısaca tartışılmıştır.

Nihayet, radyo-iyod tedavisine ait hipotiroidizmin erken ve geç teşekkül eden türleri belirtilmiş ve oluş mekanizmaları arzedilmiştir

SUMMARY

Hypothyroidism due to the Treatment of Hyperthyroidism and Spontaneous Hypothyroidism Combined to Thyrotoxicosis

We reviewed various conditions producing hypothyroidism related to thyrotoxicosis and presented our biologic findings of importance in the diagnosis of the condition.

We discussed the reversible hypothyroidism due to overtreatment of thyrotoxicosis based on 20 cases investigated biologically in details and we pointed out the importance of serum values of T_3 , T_4 , CR, PBI-131, TSH and TMSI in the diagnosis of the condition.

We presented our incidence of early and late post-thyroidectomic hypothyroidism and summed up different views concerning its etiopathogenesis.

We have given the short story of cases concerning various sorts of hypothyroidisms produced with immun mechanisms.

Finally, we presented hypothyroidism due to radio-iodine treatment of thyrotoxicosis and discussed the nature of the condition.

KAYNAKLAR

- 1 - Wood, et al. : Delayed hypothyroidism following antithyroid therapy in Graves' disease. *Clinical Res.* 20 : 625-631, 1972
- 2 - Irvine, W. J. et al. : Spectrum of thyroid function in patients remaining in remission after antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. *Lancet* ,I : 179-183, 1977
- 3 - Lamberg, P. A. et al. : Response to TRH, serum thyroid hormone concentration and seum markers of autoimmunity after antithyroid in Graves' disease. *J. Endocr. Invest.*, 1 : 14, 1978
- 4 - Gavras I., Thomson J.A. : Late thyrotoxicosis complicating autoimmun thyrotoxicosis *Acta Endocr.*, 69 : 41-47, 1972
- 5 - Lamberg. B.A. : Aetiology of hypothyroidism. *Clinics in Endocr. and Meta.*, 8/1 : 3-6, 1979

- 6 - Silver, S. : Radioactive isotopes in Medicine and Biology. (Medicine) Lea and Febiger (Philadelphia), Vel : II, 1962, pp : 48
- 7 - Koloğlu, S. : «Tiro-metabolik» status (TMS) formülünün tiroid hastalıklarında teşhis ve tedavisinin izlenmesi bakımından değerlendirilmesi. Türk Endokrinoloji Yıllığı, 1976. sayfa 61-67
- 8 - Koloğlu, S. : The evaluation of a new parameter, the thyro-metabolic status (TMS) formula, in the diagnosis and follow-up of thyroid diseases. Proceeding of Balkan Congress of Endocrinology. Sept. 18-22, 1977 Athens. sayfa : 4
- 9 - Braverman, L. et al. : Induction of myxedema by iodide in patients euthyroid after radio-iodine or surgical treatment of diffuse toxic goiter. New Eng. J. of Med., 281 : 816-821, 1969
- 10 - Toft, A. D. et al. : Thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis a report of 100 cases treated with propranolol before operation. New Eng. J. of Med., 298 : 643-648, 1978
- 11 - Lundstrom, B. et al. : Thyroid function after subtotal resection for hyperthyroidism. European J. of Clin. Invest., 8 : 51. 1978
- 12 - Lundstrom, B. et al. : Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism related to some morphological and immunological features. Acta Chirurgica Scand., 143 : 215-219. 1977
- 13 - Doniach, D., Hudson, R. V., Roitt, M. : Human autoimmün thyroidites. Brit. Med. J., I : 365-390, 1960
- 14 - Christy, J. : Morse, R. S. : Hypothyroid Graves' disease. Amer. J. of Med, 62 : 291-296, 1977
- 15 - Gluck, F. B. et al. : Chronic lymphocytic thyroiditis thyrotoxicosis and low radioactive iodine uptake. New Eng. J. of Med., 293 : 624-629, 1975
- 16 - Malone, J.F., Cullen, M. : Two mechanisms for hypothyroidism after ¹³¹I therapy. Lancet, I : 73-70, 1976
- 17 - Lundell, G., Jonsson, J. : Thyroid antibodies and hypothyroidism in ¹³¹I therapy for hypothyroidism. Acta Radiologica, 12 : 443-448, 1973
- 18 - Gordin, A. et al. : Serum TSH and response to TRH in patients who are euthyroid after radio-iodine treatment for hyperthyroidism. Acta Medica Scand., 194 : 335-341, 1973