

Tiroid Bezi Hastalıkları

GİRİŞ

Son 10 yıl içerisinde tiroid bezi hastalıklarının tanı ve tedavi yöntemlerinde kaydedilen ilerlemeler ve tiroid patolojisine yeni bazı antitelerin dahil edilmesi, bu hastalıkların Nozolojideki önemli yerine dikkatleri tekrar yoğunlaştırmıştır. Ayrıca, zaten tiroid bezi hastalıkları memleketimiz için özel bir önem taşımaktadır; gerçekten, Türkiye'de atmışlı yıllarda genel nüfusun yaklaşık %7'si oranında 2. derece (visible) tiroid patolojisi saptanmış idi. Henüz zorunlu olmadığı için tam efektif olmayan iyodlu tuz profilaksisine rağmen, bu oranın bazı bölgelerde değişmediği, Türkiye genelinde ise Z.derece guvatrın ancak, %2.7 oranında azaldığı gözlenmektedir (57,63,115a).

Tiroid hastalıklarına dikkatleri toplayan önemli problemlerden bir diğeri de tiroid hastalıklarının, bilhassa selim nodüler tiroid lezyonlarının tedavisinde, dahili tedavinin, önemli bir oranda cerrahi tedavinin yerini alması ve ciddi bir alternatif tedavi yöntemi karakterini kazanmasıdır (65). Böylece, "gereksiz cerrahi müdahale"lerden önemli ölçüde sakınma olanağı doğmuştur. Gerçekten, supresif dozlarda tiroid hormonu ile tiroidin selim nodüler lezyonlarının tedavisinde elde edilen iyi sonuçlar, tiroid hastalıklarının cerrahi tedavi endikasyonlarının gözden geçirilmesini zorunlu kılmıştır. Nitekim,

- a) Tiroid hastalıklarında uygulanan cerrahi tedavinin önemli komplikasyonları (66),
- b) Bazı tanı yöntemlerinin, bilhassa ince iğne aspirasyon biyopsisinin selim lezyonları habisi lezyonlardan ayırdedici kapasitesi (64),
- c) Ultrasonografik tekniğin, uzun süre dahili tedavi altında tutulan nodüler lezyonlardaki morfolojik değişiklikleri yapı ve boyut olarak düzelme örneğini izleme imkânı veren bir düzeye ulaşması, tiroidin nodüler lezyonlarının tedavisinde "dahili tedaviyi" "cerrahi tedavinin" önüne geçirmiştir (65).

Tiroid hastalıklarının memleketimizdeki önemini artıran diğer bir konu da tanı hatalarına bağlı olarak uygulanan yanlış tedavi yöntemleridir. Artık, tiroid bezinin 1-131 uptake'lerine güvenerek tanı ve tedavi uygulamaları, nadir bazı koşullar hariç, hemen hemen tamamiyle ortadan kalkmış olmasına rağmen, dolaşımdaki tiroid hormonlarının tayinlerindeki hatalı uygulamalar ve sonuçların tefsirinde inceliklerinin gözden kaçırılması, değişik bir yönde, yanlış tanı ve tedaviye neden olmaktadır. Bu yöntemleri uygulayan uzmanların, konu ile ilgili uzun süreli bir eğitime tabi tutulması ve bu testleri uygulama imkânı verilen ihtisas dallarının iyi bir seleksiyonu ile bu problemin halledilebileceği kanısındayız.

Memleketimizde 40'lı yıllarda başlayan fakat ancak 70'ü* yıllarda efektif olabilen "iyodlu tuz profilaksisi" uygulamasındaki hatalar da bazı yeni sağlık problemlerinin doğmasına neden olabilmektedir. Bu konu özel bölümünde ayrıntılarıyla arzedilecektir. Sağlık kuruluşlarının ve meslekdaşlarımızın bu hususta halkımızı bilinçlendirmesi, bu problemleri önleyecek tek yoldur (63).

Nihayet, tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde, formasyonları gereği tek söz sahibi olması doğal olan Endokrinoloji ve İç Hastalıkları uzmanlarının bu görevlerini, endokrinolojinin inceliklerini bilmeyen değişik ihtisas sahibi sınıflar tarafından haksız olarak kullanma eğilimi, bazı hastaların, endokrinoloji ve iç hastalıkları uzmanlarına müracaat yerine, halâ bir cerrahi uzmanına yönelmesi eğilimi, tanı ve tedavide yapılan hatalı uygulamaların diğer bir önemli nedenidir. Endokrinoloji ve İç Hastalıkları uzmanlarının bu fonksiyonlarına sahip çıkmaları ve tiroid hastalıklarında tanı ve tedavi endikasyonları konusunda yegane söz sahibi ihtisas sınıfı olduklarını hastalarına hatırlatmaları, bu yönde yapılan hataların, bilhassa gereksiz cerrahi müdahalelerin önlenmesinde tek yol olduğu kanısındayız.

İşte, "Türkiye Klinikleri" mecmuasının "Tiroid bezi Hastalıkları" sayısını hazırlarken yukarıda sıraladığımız saptamalardan hareket ettik ve şu 3 prensibi yazıların esas amacı olarak benimsedik:

1. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler,
2. Tedavi yöntemleri, komplikasyonları ve elde edilen sonuçlar,
3. Bazı patolojik koşullarda profilaksinin başarısı.

A.Ü.Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim üyeleri tarafından hazırlanan bu sayıyı oluşturan konuların sunuşunda izleyeceğimiz plan aşağıda arzedilmiştir.

BİRİNCİ BÖLÜM

- *Tiroid Hastalıklarının Fonksiyonel ve Morfolojik Tanısında Faydalanılan Yöntemler*
(Prof.Dr.SelahattinKOLOĞLU)
- *Tiroid Hastalıklarının Tanısında Faydalanılan Bazı Modern Fonksiyon Testlerinin Uygulama Prensipleri*
(Kim.Y.Müh.Dr.L.BilkayKOLOĞLU)

İKİNCİ BÖLÜM

- *Tiroid Bezi Hastalıkları*
Ötiroid Guvatr(Prof.Dr.SelahattinKOLOĞLU)
Hipotiroidi(Prof.Dr.AlimUZUNALİMOĞLU)
Tirotoksikoz (Prof.Dr.Nuri KAMEL)
Tiroid Glandının Neoplazik Hastalıkları (Prof.Dr. Gürbüz ERDOĞAN)
Tiroiditler (Doç.Dr.Ali Rıza UYSAL ve Doç.Dr.Nilgün BAŞKAL)
Tiroid Hastalıklarına Rezistans Sendromları (Prof.Dr.SelahattinKOLOĞLU)
Acil Endokrin ve Metabolik Hastalıkların Tanı ve Tedavileri (Prof.Dr.Nuri KAMEL, ve Dr.MünireKOLOĞLU HARRIS)

Arzedilen bilgilerin meslekdaşlarımıza yararlı olacağını ümid ederiz.

Saygılarımla
Selahattin KOLOĞLU
Editör

BİRİNCİ BÖLÜM

Tiroid Hastalıklarının Fonksiyonel ve Morfolojik Tanısında Faydalanılan Yöntemler (Yararları ve Sınırları)

Prof.Dr. SelahattinKOLOĞLU*

Bu bölümde izleyeceğim program aşağıda arz edilmiştir.

A. Dolaşımdaki Tiroid Hormonları ve Tiroidle İlişkili Hormonlar ve Bileşikler:

I- Dolaşımdaki tiroid hormonları (T-T3, T-T4,S-T₄,S-T₃):

1. *Tiroid hormonlarının beraber ve ayrı ayrı yüksek bulunduğu tirotoksik koşullar*
2. *T3 ve T₄'ün yüksek bulunduğu ötiroid koşullar*
3. *T3 ve T₄'ün yüksek bulunduğu hipotiroid koşullar*
4. *T₄'ün yüksek bulunduğu ötiroid koşullar*
5. *T₃'ün yüksek bulunduğu ötiroid koşullar*
6. *T3 ve T₄'ün düşük bulunduğu hipotiroid koşullar*
7. *T3 ve T₄'ün düşük bulunduğu ötiroid koşullar*
8. *T₄'ün düşük bulunduğu ötiroid koşullar*
9. *T3'ün düşük bulunduğu ötiroid koşullar*

II- T3 RUP (T₃ resin uptake) ile Serbest T4 indeksi ve FT3I (Serbest T₃ indeksi).

III.r-T3 (reverse-T3) ve tiroid hormonlarının bazı metabolitlerinin tayini.

IV.Tiroid hormonlarının periferik etkilerini inceleyen testler.

V- TSH (Tiroidi uyaran hormon, tirotropin)

VI-Serumda tiroid hormonlarını bağlayan protein fraksiyonları

VII- hTg (Tiroglobuün)

VII- İmmünojenik testler:

1. *Anti-M (Tiroid anti-mikrozomal) Anti-TPO (Anti-tiroid neroksidaz) ve Anti-Tg (tiroid anti-tiroglobulin) otoantikorları*

* A.Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

2. *TSİ (Tiroidi uyaran immünojenler TSab, TBI), tiroid c-AMP deneyi*

3. *TGI (Tiroid hiperplazisine neden olan antikorlar)*

4. *T3 ve T₄ karşı olan antikorlar*

5. *Göz adalesi antijenlerine ait antikorlar*

IX-Tümör "Markerları

B. Tiroid Glandının Radyoiodu (1-131) Yakalama ve Hormon Yapımında Kullanma Yeteneğinin İncelenmesi

I- Tiroidin 1-131 "uptake"

II- PBI-131 (Plazmadaki proteine bağlı radyoiod oranı)

III-Radyoiod ile yapılan diğer testler

C. Dinamik Testlerle Tiroidin İncelenmesi:

I- TRH uyarı testi

II- T3 supresyon testi

III-T4 supresyon testi

IV-TSH uyan testi

D. Görüntülü İncelemeler:

I- Tiroidin sintigrafik incelemeleri

II- Tiroidin fluoresans skeni

III-Tiroidin ultrasonografik incelemeleri

IV-Tiroidin radyolojik incelemeleri

E. Tiroidin İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TIAB)

F. Tiroid Hormonlarının Sentez, Transport ve Etkilerindeki Genetik Defektlerin ve Tiroid İle İlişkili Bileşikler ve TSH'ya Ait Konjenital Anomalilerin Tanısında Faydalanılan Testler

A. Dolaşımdaki Tiroid Hormonları ve Tiroidle İlişkili Hormonlar ve Bileşikler

I. Dolaşımdaki tiroid hormonları (Total triiyodotironin (T-T3), total tiroksin (T-T4), ser-

best triiyodotironin (S-T3) ve serbest tiroksin (S-T4) fraksiyonları)

Serum veya plazma total ve serbest T3 ve T4 düzeylerinin tayinleri halen kliniğin en önemli desteğini oluşturmaktadır. Memleketimizdeki iyod yetersizliğinden özel bir şekilde etkilenmemesi, yani genel iyod yetersizliğine bağlı varyasyonun sınırlı kalması, total ve serbest T3 ve T4 tayininin avantajlarıdır.

Bilindiği gibi, iyod yetersizliği tiroid iyodo-aminoasit sentezinde bazı değişikliklere neden olmaktadır; örneğin, iyod yetersizliği bölgelerinde serum T-T3 düzeyleri olağan değerlerin üzerinde. T-T4 değerleri ise olağan değerlerin altındadır. Bu saptama, Türkiye dışından alınan verilerle beraber Tablo 1'de arz edilmiştir. Şu halde, memleketimiz

Tablo 1. Türkiye ve Amerika Birleşik Devletlerinde Normal Kontrollarda T3, T4, T3/T4 Oranı ve TSH Düzeylerinin Karşılaştırılması (57)

	T ₃	T ₄	T ₃ /T ₄ x100	TSH
Türkiye	176 ± 0068	631 ± 0278	27	1. <a ± 0. >
ABD	126	840	15 ± 0.4	2.70 ± 1.2
t	7.753	7518	—	—
P	0.001	0.001	—	—

için serum T-T3 ve T-T4 ortalama normal değerleri ve sınırları, tercih edilen radioimmunoassay kitine (RIA Kit) göre saptanmalıdır. Bu sınırlar bulunduğu takdirde, tanı hatası çok küçük oranlara düşürülebilmektedir (48-50,55). Ayrıca, iyodlu tuz ile 1945 yılında başlatılan, fakat ancak 70'li yıllarda efektif olarak uygulanan profilaksi ile bu varyasyonların da normale dönüştüğü saptanmaktadır. İyod yetersizliğinin tiroid hormonogenezini üzerindeki etkileri ileride arz edilecektir (63).

Tiroid hormonlarının serum veya plazmadaki yoğunluklarının tayininde yararlanılan yöntemlere ait bazı güçlüklerin varlığı bilinmektedir. Bu bilhassa S-T4'un serumdaki yoğunluğunun tayininde dikkati çekmektedir. Bilindiği gibi S-T4 fraksiyonu serumdan diyaliz veya ultrasentrifugasyonla ayırdıktan sonra "radioimmunoassay" yolu ile tayin edilebilmektedir. Fakat, bu yöntemler çok komplike ve bazı hatalara neden olduğundan, pratikte daha ziyade "direct" S-T4 tayini yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Ancak, bu yöntemlere ait bir kısım kritikler olduğunu da hemen arz edelim (30).

a) İki aşamalı veya işaretli hormonun geri titrasyonu yöntemi: "Clinical Assays (Cambridge, Massacbusctts) "ve "International Immunoassay Lab. (Santa Clara, California)" tarafından pratik tababetin kullanımına arz edilen S-T4 kitlerinde bu yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemin S-T4 düzeylerinin tayininde doğru sonuç verdiği (18), yalnız bazı "düşük T3 sendromu" (Tiroid dışı hastalıklarda veya ötiroid hasta sendromu) vakalarında yüksek bulunduğu bilinmektedir (12).

b) Tek aşamalı veya "tracer" analog teknik: Bu yöntemde kullanılan T4 analog'u serum albumini tarafından bağlandığından, yani, kısmen serum albumini yoğunluğuna bağlı olduğundan, tiroid dışı hastalıklarda saptanan "düşük T3" ve "düşük T3-düşük T4" sendromlarında tiroid fonksiyonlarını doğru aksettirmemektedir (Konjenital serum albumini yüksekliği vakalarında da, albumin T3'ü bağlamayıp, T4'ü bağladığından TT4 yüksek, ST4 düşük bulunur). Bu gözlem sonucunda "Diagnostic Product Corporation = DPC" deneye kimyevi blokörler ekleyerek yeni bir RIA kitini pratik tababetin hizmetine arzetti (17). Fakat, bu sefer de assay'in TBG yoğunluğuna bağlı olduğu saptandı (32,89). Bunun üzerine çift blokör kullanarak problemin çözülmesine gayret edildiyse de "tiroid dışı hastalıklarda" gene S-T4 kıymetleri düşük düzeyde bulunmaktadır.

Bu durumda tek aşamalı yöntemleri kullanan kitler İslah edilinceye kadar çift aşamalı kitlerin tercihi gerekmektedir.

T-T3'ün serum düzeyleri de T-T4 gibi RIA ile tayin edilmektedir. S-T3 için değişik yöntemler önerilmiştir. Ancak, bu yazının sınırlarını aştığından burada ayrıntılı teknik bilgiye gerek görmüyoruz. Uygulamaya ait gözlemlerden bundan sonraki paragraflarda bahsedeceğiz.

Serum tiroid hormonu düzeylerini inceleyen testlerin değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken koşullar (Yararlan ve Sınırları):

Tiroid hormonları ve tiroid fonksiyonları ile ilgili diğer hormon ve bileşiklerin değerlendirilmesinde mutlak kıymetlerin dikkate alınması her vakada doğru tanı ve tedavi için yeterli değildir. Örneğin, tiroid hormonlarının birlikte veya ayrı ayrı ve klinik izlenimine uymayan yüksek veya düşük bulunduğu ötiroid veya hipotiroid koşullar vardır. Bunlar dikkate alınmadığı takdirde tanı ve tedavi

hataları daima mümkündür. Bu sebeple, Tiroid Hastalıkları sayısının sunuşunu yazarken "tiroid hastalıklarına ait testlerin değerlendirilmesi ve tedavi endikasyonlarının, bu hususta yeterli formasyona sahip Endokrinoloji veya İç Hastalıkları uzmanları tarafından konması zorunluluğu" açıkça belirtilmiştir. İşte bu bölümde kısaca bu koşulları arzedeceğiz. Konunun takdiminde, tiroid hormonlarının beraber veya ayrı ayrı yüksek bulunduğu toksik koşullar ile ötiroid koşullar ve düşük bulunduğu hipotiroid ve ötiroid koşullar dikkate alınacaktır.

1. *Tiroid hormonlarının beraber veya ayrı ayrı yüksek bulunduğu tirotoksik koşullar:*

a) Klasik tirotoksik türleri: Olağan olarak klasik tirotoksik vakalarında hem T-T₃ ve T-T₄ hemde S-T₃ ve S-T₄ normal şuurların üzerinde bulunur. T₃ fraksiyonları, T₄'e oranla biraz daha yüksektir. TSH ise baskılanmıştır. Hassas TSH tayin edilemeyecek düzeylerde veya subnormal değerlerdedir, bu düşüklük TRH'ya TSH cevabına paralelizm gösterir.

S-T₃ ve S-T₄'ün yüksek, fakat, total tiroid hormonu fraksiyonlarının düşük bulunduğu tirotoksik vakalarında tiroksin bağlayan protein fraksiyonlarının (bilhassa tiroksin bağlayan globulin = TBG) düşüklüğü hatırlanmalıdır. Serumdaki serbest tiroid hormonu fraksiyonlarının totallerle beraber tayini tanının doğrulanmasını sağlar.

b) T₃-Toksikoz: Tiroid glandındaki hipersekresyona bağlı olarak yalnız T-T₃ ve S-T₃ fraksiyonlarının yüksek bulunduğu koşullar T₃-tirotoksikoz olarak tanımlanırlar. Bu vakalarda T-T₄ ve S-T₄ normal hudutlarda bulunur. Bu biyolojik bulgular her türlü klasik tirotoksikoz tablosu ile beraber bulunabilir. Tedavi görmüş tirotoksikoz vakalarında nüks evvela T₃ düzelerinin yükselmesi ile kendini belli eder. İyod yetersizliğinin belirli bulunduğu bölgelerde T₃-tirotoksikoz oranları daha yüksektir (bizim T₃-tirotoksikoz oranlarımız, total tirotoksikoz vakaları içerisinde %20 civarındadır). Bu vakaların bir kısmında bir süre sonra T₄'de yükselerek klasik tirotoksikozun biyolojik tablosu oluşur. Triiyodotironin ile tedavi gören hastalarda saptanan T₃ yüksekliğini hipertiroidizme bağlı T₃-tirotoksikozdan ayırmak, bu sonuncuda tiroidin 1-131 uptake'lerinin yüksekliğinin saptanması ile mümkündür. T₃-tirotoksikoz'un tanısı ancak her iki tiroid hormonunun beraber tayini ile kabildir.

c) İVToksikozis: Serum T-T₄ ve S-T₄ yoğunluklarının yüksekliği ve serum T₃ yoğunluklarının normal veya düşük bulunduğu koşulları içerir.

T₄-toksikozun en önemli nedeni klasik tirotoksikoz vakalarında araya giren önemli bir enfeksiyonla periferik monodeiyodinasyon fonksiyonunun bloke olması, böylece Xj'den T₃ neogenezinin durmasıdır. Aynı mekanizma ile serum r-T₃ sentezi de artar. Araya giren hastalık düzelince T₃ neogenezis ve r-T₃ oluşumu normale dönerek klasik tirotoksikozun biyolojik tablosu tekrar oluşur. T₄-toksikoz, otonom tiroid nodülü olan bir kimseye aşırı miktarlarda iyod veya iyodlu kontrast maddeler verildiğinde de gehşebilir; tiroid hormonu sentezi otonom nodüle erişen iyod miktarına bağımlı olduğundan, nodüde aşırı oranlarda T₄ sentezine, fakat, düşük oranlarda T₄'ün T₃'e dönüşümü ile normal düzeylerde T₃ oluşumuna neden olacak ve gene biyolojik olarak Tj-tirotoksikoz tablosu gelişecektir. Yüksek miktarlardaki iyodun T₄'ün T₃'e dönüşümünü engellediği bilinmektedir. Aynı mekanizma Amiodarone kullanımına bağlı T₄-toksikoz da da bahis konusudur.

Araya giren enfeksiyona bağlı olarak gelişen T₄-toksikoz tablosunu, Hipertiroksinemik ötiroid hasta sendromu, L-T₄ tedavisine bağlı thyrotoxicosis factitia ve aşırı iyod alınımına bağlı olarak gelişen tirotoksikozdan ayırmak gerekir (Tablo 2).

d) Bu konuda tam güçlüğü yaratan diğer bir koşul da oftalmik "Graves" hastalığı (OGH) dir. Gerçekten aşikar ve olağan klinik ve biyolojik hipertiroidizm işaretlerinin bulunmadığı bir proptosis, tam bakımından güçlük arzedebilir. Genellikle serum total ve serbest tiroid hormonları düzeyleri normal sınırlardadır. Tam için TRH'ya cevapsızlık, T₃ ile tiroid fonksiyonlarının (1-131 uptake'leri ve tiroid hormonlarının) baskılanamaması önemli kriteriyumları oluşturur. Bunların dışında, tiroidi uyarıcı antikorlar, anti-mikrozomal antikorlar ve göz eksternal adaleleri antijenine ait antikorların serumda saptanması da otoimmün oftalmopatinin tanısında yararlı bulgulardır. Ayrıca, eksternal göz adalesindeki hiperplazi ve metabolik aktiviteyi saptama ve yer işgal eden bir lezyonun dışlanması bakımından orbita ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi ve nükleer manyetik rezonans kesin tam için yararlanılacak yöntemlerdir (30).

e) Tiroid glandının harabiyetine bağlı geçici tirotoksikozlar (60, 62): Tiroidin harabiyetine bağlı

Tablo 2. T4 Tirotoksikozun, Hipertiroksinemik ötiroid hasta sendromu, L-Tiroksin tedavisine bağlı "Thyrotoxicosis Factitia" ve Aşırı İyod Alımına Bağlı Tirotoksikozdan ayrılması

	T4 Toksikoz	Hipertiroksinemik Ötiroid hasta sendromu	L-T4 thyrotoxicosis factitia	Aşırı iyod alımına bağlı tirotoksikoz
T-T3	N↓	↓	N	N↓
S-T3	↑	—	↑	N
T-T4	↑	↑	↑	↑
S-T4	↑	↑	↑	↑
F-T4 İndeks	↑	↑	—	↑
TBG	↓	↓	—	—
I-131 upt.	↑	N	↓	↓
r-T3	↑	N	N	—
TRH ya TSH cevabı	↓	N↓	↓	↑
İdrarla iyod atılımı	N	N	N	↑

Tablo 3. Geçici Tirotoksik ve Hipotiroid Fazlarında, Ağrısız Tiroidit ve Subakut tiroidit, Permanat Tirotoksikoz ve Hipotiroidizmde Saptanan Biyolojik Bulgular

	Ağrısız Tiroidit*		Subakut Tiroidit		Graves	Hashimoto	Primer otoimmün hipotiroidizm		Sekonder Hipotiroidizm
	Tirotoksik Faz	Hipotiroid Faz	Tirotoksik Faz	Hipotiroid Faz	Tirotoksik Faz	Hipotiroid Faz	Ağrısız hipotiroidizm	Duystrü hipotiroidizm (Hashimoto)	
Serum Tiroid Hormonu Tazkyları	↑	↓	↑	N	↑	↓	↓	↓	↓
TRH	↓	↑	↓	N	↓	↑	↑	↑	↓
I-131 "Uptake"	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓
RI, PBI-131	N	N	N	N	↑	↓	N	N	N
Anti-M ab	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+++)	(++)	(+++)	(-)
TRab	↓	↓	↓	↓	↑	↓	(-)	(-)	(-)
TSH uyarısına cevap	(-)	(-)	(-)	N	.	.	(-)	(-)	(+)
TRH uyarısına cevap	(-)	N	(-)	N	(-)	(-)	↑	↑	(-)
Selimanbasyon hızı	N ↑	N ↑	↑ ↑	↑ ↑	N	N	N	N	N
Sitolojik örnek	Lenfositler Tiroidit		Granülom ve Dev hücreleri		Üzel ^{XX}	Üzel ^{XX}	(-)	Üzel	Üzel

(*) Ağrısız tür post-partum tiroiditlerde de aynı bulgular saptanmaktadır.

(**) TIAB ile inceleme, hasta ötiroid olduktan sonra yapılır.

olarak dolaşıma dökülen tiroid hormonları ile gelişen geçici disfonksiyonlar şu koşulları kapsar:

- Tiroidin virutik harabiyetine bağlı olan subakut tiroidit,

- Otoimmün tiroidite bağlı olan geçici tiroid disfonksiyonları:

• Sessiz-ağrısız ve Post-partum otoimmün tiroidi tier,

• Hashimoto hastalığında, glandın harabiyetine bağlı olarak gelişen geçici tirotoksikoz.

Otoimmün harabiyete bağlı geçici tiroid disfonksiyonları ayrı bir bölümün konusunu oluşturacağından burada yalnız fonksiyon testlerine ait özelliklerden kısaca bahsedilecektir. Bazı araştırmacılar ağrısız tiroiditi, subakut tiroiditin

veya Hashimoto hastalığının bir varyasyonu olarak kabul ederler. Post-partum tiroid disfonksiyonları ise, ağrısız tiroidit ile Graves ve Hashimoto hastalıklarının seyri esnasında görülen ve glandın harabiyetine bağlı geçici tiroid disfonksiyonlarını kapsarlar.

Bunların bir kısmında (ağrısız tiroiditte, post-partum periyotta gözlenen ağrısız tip tiroiditlerde, Hashimoto hastalığının seyri esnasında görülenlerde ve nadiren subakut tiroiditte) geçici tirotoksik fazdan evvel veya sonra bir hipotiroid faz gelişebilir. Geçici tiroid disfonksiyonlarının (tirotoksik veya hipotiroid), permanent tirotoksikoz veya hipotiroidizmden ayrılması önemlidir. Çünkü her 2 grup koşulun tedavileri tamamiyle

farklıdır. Bu koşullarda **tiroid** fonksiyon testleri bazı belirli özellikler taşırlar. Bunlar mukayeseli olarak Tablo 3'de arzedilmiştir (60,62).

f) Tiroid hormonlarına rezistans sendromları: Bu sendromlar esas itibariyle TSH bölümünde arzedilecektir. Burada yalnız bu sendromlarda **yüksek** T₃ ve T₄ düzeyleri ile beraber TSH'run da **yüksek** bulunduğu ve hipertiroidizm ile karakteri/e tiroid hormonu rezistans sendromları hatırlatılacaktır.

İzole hipofizer tiroid hormonu rezistans sendromlarında dolaşımdaki T₃ ve T₄ düzeyleri yüksek bulunduğu halde, hipofizer tiroid hormonu rezistansı dolayısı ile TSH **baskılanamaz** ve klinik hipertiroidi belirtilerine rağmen TSH yüksek kalır. Bu vakaların adenohipofizer TSH adenomlarından ayrılması gerekir (Bk. Tiroid hormonu rezistans sendromları).

g) TSH adenomuna bağlı tirotoksikoz: Dolaşımdaki yüksek T₃ ve T₄ düzeyleri ile beraber TSH'nın yüksek bulunduğu diğer bir koşul da hipofizer TSH adenomlarıdır. Nadir olmasına rağmen diğer tirotoksikoz türleri ve **tiroid** hormonlarına rezistans **sendromları** ile karışabildiği için ayırıcı tanıda dikkate alınması gerekir (Bk. TSH).

2. T₃ ve T₄'ün yüksek bulunduğu ötiroid koşullar:

a) TBG yüksekliği: Tiroid hormonlarının en önemli fraksiyonu serumda spesifik ve **non-spesifik** protein fraksiyonlarına bağlı olarak dolaşırlar (tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA), serum albumini (SA) vs.). Bunlardan en önemli fraksiyon TBG'e aittir. TBG yüksekliğinde hem T-T₃, hem de T-T₄ yükselmekte, serbest fraksiyonlar ile T₃ ve T₄ resin uptake testleri normal sınırlarda kalmaktadır. Hasta klinik olarak ötiroiddir.

Yüksek TBG düzeyleri, gebelik, östrojen tedavisi görenlerde, oral kontraseptif alanlarda ve yeni **doğan** çocukta saptanmaktadır. Konjenital TBG yüksekliği dışında bazı karaciğer **hastalıklarında**, hipertiroidizmde, kollagen hastalıklarında, myelomada ve bazı farmakolojik ajanların etkisiyle de (tamoxifen, perphenazine, clofibrate, 5-fluorouracil vs.) TBG yükselmektedir (57).

b) Tiroid hormonlarına genel rezistans sendromu: Tiroid hormonlarına rezistans sendromları özel bahsinde özetleneceğinden burada yalnız

ötiroidi veya hipotiroidi ile beraber bulunan genel tiroid hormonu rezistans sendromunun hatırlatılması ile yetinilecektir. Bu vakalarda TSH'mn yüksekliği ile beraber serum serbest ve bağlı T₃ ve T₄ düzeyleri de yüksek bulunur. **Ancak** hasta klinik olarak ötiroid veya hipotiroiddir (Bk. Özel bölüm).

c) Entiojen T₃ ve T₄ antikorlarının varlığı: Bu antikorlar tiroid hormonlarından yalnız **birine** karşı oluşabileceği gibi, her iki **hormona karşı da** oluşabilirler. Kullanılan RIA **teknikğine göre**, serum T₃ ve T₄ düzeyleri çok yüksek veya **çok düşük** bulunarak hatalı tanı ve tedaviye neden **olabilirler**. **Endojen T₃ ve T₄ antikorları hem dolaşımdaki tiroid hormonlarını bağlayarak, hem de RIA tekniği ile tiroid hormonlarının tayininde kullanılan işaretli hormonları bağlayarak, kullanılan RIA kitine göre**, test sonuçlarını bozarlar. Örneğin, T₄ **antikorlarının varlığı** tek aşamalı RIA yöntemlerinde ST₄ düzeylerinin yüksek bulunmasına neden **olurlar**. Bu **anormal** immunoglobulinler en **ziyade otoimmün** mekanizma ile gelişen tiroid **patolojisinde** saptanırlar (**Hashimoto tiroiditi ve bundan kaynaklanan non-Hodgkin lenfomasında, Basedow-Graves hastalığı ve primer hipotiroidizm**) (34,82,98,111). **Nadiren nodüler guvatrda, tiroid hormonu ile tedavi gören hastalarda veya ötiroid şahıslarda da saptanabilir (14), Bilhassa bir otoimmün tirotoksikoz vakasında, post-operatuar periodda gelişen hipotiroidizm için verilen L-thyroxine tedavisini takiben T₃ ve T₄ antikorları belirerek tam hatasına yol açabilirler. Bazı tiroid dışı hastalıklarda da (selim monoklonal gammopati, Waldenstrom makroglobulinemi, karaciğer kanseri, Sjogren sendromu vs.) dolaşımda endojen üroid hormonu antikorları saptanabilir (98). bu antikorlar ekseriya serum tiroglobulin düzeylerinin yüksek bulunduğu vakalarda gözlenir. Doğal olarak antikorlara bağlı tiroid hormonlarının herhangi bir biyolojik aktivitesi kalmadığından tiroid glandı, antikorlara bağlanma süreci tamamlanmaya kadar tiroid hormonu salınma devam eder.**

Serum T₃, T₄, **FT₃I** veya FT₄I testleri **kliniğe uymadığı** zaman tiroid hormonlarına **karşı endojen** antikorların varlığı düşünülmelidir. Kesin tanı **immunoglobulinleri ayırdedebilen bir protein** elektroforezi yönteminde işaretli antijenin (**işaretli T₃ veya T₄**) immunoglobulin bandında birikmesi ile gösterilebilir.

d) Yüksek yerlerde gözlenen tiroid hormonu düzeyleri: Yüksek yerlerde, hasta ötiroid olmasına rağmen, bütün serum tiroid hormonu düzeyleri, normal sınırların üstünde bulunur.

3. *T3 ve T4'ün yüksek bulunduğu hipotiroid koşullar:*

Bir kısım tiroid hormonu rezistans sendromu türlerinde T3 ve T4 yüksek bulunduğu halde hasta klinik olarak hipotiroiddir. Gerçekten, genel tiroid hormonu rezistans vakalarının bir kısmında ve izole periferik tiroid hormonu rezistans vakalarında dolaşımdaki T3 ve T4 düzeyleri yüksek bulunduğu halde hasta klinik olarak hipotiroiddir. Bu vakalarda TSH düzeyleri de yüksektir (Bk. Tiroid hormonu rezistans sendromları).

4. *T4'ün yüksek bulunduğu ötiroid koşullar:*

a) **Anti-T4** antikorların yüksekliği: Kullanılan RIA yönteminde göre serumda **anti-T4** antikorlarının varlığı, T4 düzeylerinin yüksek veya düşük bulunmasına neden olur (Bak. **T3** ve **T4'ün** yüksek bulunduğu ötiroid koşullar).

b) Tiroksin bağlayan prealbuminin (TBPA) yükselmesi veya T4 için afinitesinin artması: Bu nadir koşulda TBPA'nın T3 bağlama kapasitesi ve afinitesi düşük olduğundan yalnız sınırlı T4 düzeyleri ve FT4 index yüksek bulunur. Buna mukabil, T3 ve FT4 ve T3-resin uptake normal bulunur. TBPA artmasına veya afinitesinin artmasına bağlı olarak patolojik koşul en iyi poliakrilamid elektroforez ile saptanmaktadır (13,30,36,83).

c) Familial disalbuminemic hipertiroksinemia (Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia) (3,67,70,96,104,108,113): Serumda T4'e afinitesi olan anormal albumin fraksiyonlarının bulunması serum T-T4 yoğunluğunun yüksek bulunmasına neden olur. Bu anormal nadir olmamakla beraber kesin tanısı ancak "poliakrilamid" elektroforez ile mümkündür. Bu yöntem, T4'ün normalin üstünde yoğunlukta serum albumin fraksiyonlarında biriktiğini meydana çıkarır (13,30). Bahis konusu albumin fraksiyonu normal koşullarda da serumda çok küçük miktarda bulunmakta, ancak genetik bir anomaliye bağlı olarak ailevi yükseklik göstermektedir. Hasta klinik olarak ötiroiddir. TRH'ya TSH cevabının normal bulunması bunu doğrulamaktadır (36).

Bu hastalarda, 1-125 ile işaretli T4 analogları kullanan tek aşamalı RIA tekniği ile FT4 yüksek (30), iki aşamalı RIA testleri ile FT4 yoğunluğunun normal hudutlarda bulunmaktadır. Bu albuminlerin

T3'e afinitesi çok zayıf olduğundan serum T-T3 normal hudutlarda bulunmaktadır. T3-resin uptake normal, FT4I yüksek bulunur. TBG ve TBPA'de bu vakalarda normal hudutlardadır.

d) Tiroid dışı rahatsızlıklar arasında bazı akut psikişik hastalıklarda da, tiroid fonksiyonları normal bulunduğu halde, tiroid fonksiyon testlerinde bazı anomaliler saptanabilir. Örneğin, şizofreni, unipolar depresyon gibi psikiatrik rahatsızlıklarda serum T-T4, FT4 yüksek bulunur; T3 ise normal veya yüksektir. TRH'ya TSH cevabı da bu hastalarda düşmüştür. Anomalilerin hastalığın etiopatogenezi ile bir ilişkisi saptanmamıştır (23).

"Hyperemesis gravidarum"da T-T4 normal sınırların üstünde bulunmuştur. Bu rahatsızlıkta da TRH'ya TSH cevabı düşüktür. Bu anormal bulguların tiroid patolojisi ile ilgisi meydana çıkarılamamıştır (8).

e) Tedavi ve inceleme ajanlarına bağlı serum Ttyüksekliği:

L-Tiroksin ile tedavi gören hastalar: L-tiroksin ile yerine koyma veya süpresif tedavi gören hastalarda, hasta klinik olarak ötiroid olmasına rağmen, vakaların bir kısmında serum T-T4 ve FT4 düzeyleri yüksek, T3 düzeyleri ise normal sınırlarda bulunabilir. TSH, bilhassa sensitive-TSH yöntemi ile tayin edildiğinde, baskılanmış, yani subnormal bulunur. T3 düzeylerinin normal bulunması, belki de T3-neogenesis'in yer aldığı periferik dokularda, T4'ün T3'e dönüşümünün lokal T3 yoğunluğu ile negatif "Feed-Back" kontrolüne bağlı olabilir (35). Bu sebeple L-tiroksin tedavisi altında bulunan hastalarda tedavinin etkisinin FT3 düzeyleri ile izlenmesi, FT4 yüksekliği, hastada tirotoksikoz lehinde belirtiler mevcut değilse, hastanın muhakkak tirotoksik etki altında bulunduğunun işareti veya "thyrotoxicosis factitia" belirtisi olarak kabul edilmemelidir, bu deyim FT3 yüksekliği için kullanılmalıdır.

Sensitiv TSH'nın subnormal oluşu da, hasta klinik olarak ötiroid ise, L-tiroksin tedavisine bağlı "thyrotoxicosis factitia" lehinde bir delil olarak kabul edilmemelidir (10,20,25,40,72). Bununla beraber yüksek doz L-tiroksin ile süpresif tedavi altındaki hastaların yakın kontrol altında tutulmaları ve bir latent tirotoksik etkinin mevcut olup olmadığı FT3 düzeylerinin izlenmesi ile araştırılmalıdır. Böyle bir etkinin saptanması tiroid hormonu dozlarının azaltılmasını gerektirir.

Tablo 4. Erişkinde Tiroid hormonları, TSH ve Tiroidle İlişkili Bileşiklerin Serum veya Plazma Düzeyleri

PARAMETRELER (Plazma veya Serumda)	YÖNTEM ^x	NORMAL DEĞERLER		
		Metrik Sistem	Internasyonal Sistem (SI)	IU
T-T ₃ (Triiodotironin)	RIA - Amerlex	0,7 - 2,6 ng/ml	1,08 - 4,06 nMol/L	
T-T ₄ (Tetraiodotironin = Tiroksin)	RIA - Amerlex	4,5 - 13,0 ng/ml	57,8 - 167,0 nMol/L	
S-T ₃ (Serbest triiodotironin)	RIA - Amerlex	1,63 - 4,87 pg/ml	2,5 - 7,5 pMol/L	
S-T ₄ (Serbest tiroksin - free T ₄)	RIA - Amerlex	0,73 - 1,95 ng/ml	9,4 - 25,0 pMol/L	
S-T ₄ (Serbest tiroksin - Free Step)	RIA-Clinical Assays	0,73 - 2,01 ng/ml	9,4 - 25,7 pMol/L	
r-T ₃ (Reverse triiodotironin)	RIA - Biolara	0,09 - 0,35 ng/ml	0,137 - 0,535 nMol/L	
TSH (Tiroid uyarıcı hormon)	RIA - Amerlex	-----	-----	0,50-5,0 mIU/L
h-TSH (Sensu TSH)	IRMA - IDS	-----	-----	0,25-4,30 mIU/L
hTg (Tiroglobulin)	RIA - DFC	2,4 - 52,0 ng/ml		
TBG (Tiroksin bağlayan globulin)	RIA - Glu Serin	9,6 - 27,5 ug/ml	0,20 - 5,6 pMol/L	
Anti-T ₃ (Tiroid tiroksin antikorları)	IRMA - Heuniaz	-----	-----	<400 IU/ml
Anti-T ₄ (Tiroid tiroglobulin antikorları)	IRMA - Heuniaz	-----	-----	<150 IU/ml

(x) Verilen değerler, yöntem sütununda arz edilen kilitlere aittir.

İnorganik iyodun tiroid fonksiyon testleri üzerine etkisi: İnorganik iyodun etkisi kullanılan doz ve kullanma süresine göre değişmektedir:

a) Kısa sürede verilen ılımlı dozlardaki iyodun yegane etkisi gene kısa süre için tiroid hormonu sentezi hızını artırmadır. Fakat, yüksek dozlarda verildiği zaman,

b) İyodürler tiroid glandı içinde c-AMP oluşumunu engelleyerek TSH'nin tiroid glandı üzerindeki etkisini önlerler. Ancak, yüksek dozlarda verilen iyodürler bir süre sonra organifiye olamıyarak gland içinde birikeceğinden, tiroid dışına atılırlar (iyodür sızması).

c) Gittikçe yükselen dozlarda iyodürler verildiğinde iyodür organifikasyonu baskılanmakta ve tiroid hormonu sentezi azalmaktadır (Akut Wolff-Chaikoff etkisi). Böylece, verilen iyodun tirotoksikoza neden olması önlenir. Normal tiroidde bir organik iyod metaboliti oluşarak tiroidin iyodu alması engellenir ve organifikasyon üzerindeki baskı kalkarak, tiroid hormonunun normal düzeydeki salgısı tekrar başlar. Halbuki, Hashimoto hastalığında bu mekanizma işlemediğinden iyodür verilmesiyle hipotiroidizm gelişebilir. Şayet bu mekanizma normal bir şahısta da işlemezse iyodüre bağlı hipotiroidizm gözlenebilir.

d) Tirotoksik hastada ve normal şahısta iyodun bir diğer etkisi de tiroksinin tiroidden atılmasını engellemesidir.

Ancak, yüksek dozlarda iyod kullanımı devam ettiği koşullarda inorganik iyod glandı terkeder ve iyodun organik bağlanması tekrar başlar. Böylece bu ikinci aşamada da aktif tiroid hormonları normal düzeylerde tutularak bu defa hipotiroidizmin

gelişmesi önlenir. Bununla beraber, iyodür verilen normal bir şahısta bu son adaptasyon mekanizması işlemezse, daha evvel bahsedildiği gibi, iyod mikşödemli gelişir. Bu koşulda aktif tiroid hormonları düşük, TSH yüksektir (36); 24 saatlik 1-131 uptake'i düşüktür.

İyoddan zengin ajanlar, kontrast maddeler (114) ve amiodaron (37): Bu ajanlar periferik ve hipofizer T3-neogenezi baskılayarak, ayrıca uzun süre iyod sahnımı ile tiroidi uyararak, T4 yapımını artırıp, serum T4 ve r-T3 düzeylerini yükseltirken, T3 düzeylerinin düşmesine neden olurlar. Bu etkilerini 5-monodeiyodinazi baskılama yolu ile yaparlar.

Propranolol (86): Yukarıdaki ajanların etkisine benzer bir etki ile T3 neogenezinin baskılanmasına neden olmaktadır.

5. T3'ün yüksek bulunduğu ötiroid koşullar:

a) İyod yetersizliğine bağlı endemik guatr vakalarında, genel olarak serum T4 düzeyleri düşük, T3 düzeyleri ise yüksek bulunmaktadır. Memleketimizde yapmış olduğumuz bir araştırmanın sonuçları, iyod yetersizliğinin önemli bir sağlık problemi teşkil etmediği memleketlerdeki bulgularla karşılaştırılarak, bu bilgiler doğrulanmıştır. İşte ancak, bu ve diğer iyod yetersizliğine adaptasyon mekanizmaları yeterli ise, iyod yetersizliği guatr olan hasta ötiroid kalabilmektedir (46,47). Bu sebeple, Türkiye'de olduğu gibi iyod yetersizliğinin etkisini sürdürdüğü memleketlerde tiroid hormonu düzeyleri, kullanılacak RIA kit'i ile incelenerek normal değerlerin sınırları tayin edilmelidir. Bizim Tablo 4'de önerdiğimiz sınırlar geniş incelemelerin sonucudur (44,46).

İyod yetersizliği guvatında diğer parameterlerde de bazı değişiklikler olmaktadır, tiroidin I-131 "uptake" inin yükselmesi, tiroidin iyod kliren-sinin artması ile paralelizm gösterir (43,45,47). İdrarla atılan iyod ve plazma inorganik iyod düzeyleri düşüktür (42,43).

İleri iyod yetersizliğinde, adaptasyon mekanizmaları tiroid hormonu düzeylerini normal değerlerde tutamadığı için hipotiroidizm gelişecek ve TSH'da buna paralel olarak yükselecektir. İyod yetersizliğine bağlı endemik hipotiroidizmin, diğer primer, bilhassa otoimmün hipotiroidizmlerden ayrılmasında yararlı en önemli parametre, tiroidin 24 saatlik I-131 uptake'inin aşırı yüksekliğidir. Halbuki, kronik otoimmün hipotiroidizmlerde ve otoimmün mekanizma ile gelişen geçici hipotiroidizm vakalarında tiroidin I-131 uptake'leri düşüktür. Zaten, bu vakalarda saptanan antimikrozomal antikörlerin yüksekliği ve ince iğne aspirasyon biyopsisi kesin tanıyı koydurtur (59,60).

b) T3 otoantikörlerinin mevcudiyeti (bk. serumda T3 ve T4 antikörlerinin saptandığı koşullar).

c) L-triiodotironin ile tedavi gören hastalarda, ötiroidizme rağmen T-T3 ve F-T3 vakaların bir kısmında yüksek bulunabilir.

d) Latent hipotiroidizm (kompensatuvar T3 yükselmesi): Hipotiroidizmin subklinik düzeylerde bulunduğu, aşikar hipotiroidizmin henüz gelişmediği koşullarda adaptasyon mekanizmaları aracılığı ile serum tiroid hormonları bir süre normal sınırlarda tutulabilir. Hatta, serum T3 düzeylerinde kompensatuvar bir yükseklik de saptanabilir. Bu olay, primer hipotiroidizm, Hashimoto hastalığı ve Pendred sendromunda saptandığı gibi, I-131 tedavisi veya cerrahi müdahaleye tabi tutulmuş tirotoksikoz vakalarında da gözlenebilir. Bu kompensatuvar T3 yüksekliği sayesinde hastalar uzun bir süre ötiroidizmi devam ettirebilirler. Bu vakaların bir kısmında TRH'ya TSH cevabı hipotiroid düzeylere yükselir. Aşikar hipotiroidizmin ilk işareti, TSH'nın yükselmeye başlaması ile belirir. Bu vakalarda T-T3 ve FT3 ile T-T» daha bir süre normal kalabilir. Aşikar hipotiroidizmin serum tiroid hormonlarına ilk ak-sedişi FT4'ün düşmesidir (30,57,63,99).

6. **7>** ve **T'ün düşük bulunduğu hipotiroid koşullar:**

a) Klasik aşikar hipotiroidizm vakalarının en önemli biyolojik belirtileri serum tiroid hormonu düzeylerinin düşüklüğü ve TSH düzeylerinin yüksekliğidir. Daha evvel latent ve sub-klinik hipotiroidizmin biyolojik bulguları özetlenmişti. Bu konuda en önemli problem TSH ve TRH yetersizliğine bağlı sekonder ve tersiyer hipotiroidizmlerin serum TSH düzeyleri, TRH ve TSH uyan testleri ile ayrılmasıdır. Tiroid hormonogenezindeki konjenital anomalilere bağlı hipotiroidizm vakalarının tanısı her bir defektin dikkatle incelenmesi ile mümkündür. Bu konu F bölümünde ayrıntıları ile incelenecektir.

b) İleri iyod yetersizliğine bağlı endemik hipotiroidizm (Bk. İyod yetersizliğine bağlı endemik guvatr).

c) Oftalmik Graves hastalığı vakalarının bir kısmında otoimmün tiroidit ve hipotiroidizm beraber seyredebilir. Bu koşulda doğru tanının konması çok önemlidir. Çünkü, ancak bu şekilde tiroid hormonu ile yerine koyma tedavisinin gereği meydana çıkarılabilir.

d) Adenohipofizer "tirolof"ların uzun süre baskı altında ve inaktif kalması: Bu koşullarda TSH salgılayan hücreler tekrar aktivite ka/anıncaya kadar bazı vakalarda geçici hipotiroidizme neden olabilirler:

- Sıcak nodüllerin cerrahi tedavisini takiben gelişen böyle bir hipotiroidizm geçici veya kalıcı olabilir. Bu bakımdan tirotoksikozlarda post-tiroidektomik periyotta gelişen hipotiroidizmde yerine koyma tedavisinin bir süre geciktirilmesinde yarar vardır. Bu vakalarda post-operatuvar periyotta negatif olan TRH'ya TSH cevabı, tirotrofların aktivite kazanması ile normalleşir. Hipotiroidizmin süregelen olduğu progresif TSH yükselmesi ile belirlenince tiroid hormonu tedavisi başlatılmalıdır.

- Buna benzer bir durum uzun süre L-tiroksinin tedavisine tabi tutulmuş hastalarda tedavinin ani kesilmesi ile gelişebilir (116).

e) Geçici hipotiroidizmlerdeki biyolojik bulgular için bk. A-1/e.

7. **T3 ve T4'ün düşük bulunduğu ötiroid koşullar:**

a) Ötiroid hasta sendromunda T4'ün düşük bulunduğu koşullar (düşük T3, düşük T4 sendromu) bu tür varyasyonlar için en güzel örneği teşkil eder (bk. Düşük T3 sendromlarından Ötiroid hasta sendromu).

b) TBG'nin düşük bulunduğu koşullar: Genetik TBG düşüklüğü, bazı farmakolojik ajanların (androjenler ve anabolik steroidler, yüksek doz glikokortikoidler vs.) etkisi ile, protein kaybına neden olan koşullarda (nefrotik sendromlar), tiroid dışı akut ve kronik sistemik hastalıkların seyri esnasında, karaciğer sirozunda, akromegalide ve Gushing sendromunda (36,57), düşük serum TBG düzeyleri ve paralel olarak, hasta ötiroid olduğu halde, T-T₃, T-T₃ düşük bulunur. Halbuki FT₃ ve FT₄ normal düzeylerde kalır. Salisilatlar ve sülfonilüreler, T₁ ve T₂'ün TBG'ye bağlanmasını engelleyerek ay 1 biyolojik tablonun oluşmasına neden olurlar. Hipertiroidizmde, TBG düzeyleri düşüğe, hasta tirotoksik olduğu halde, T-T₃ ve T-T₄ düzeyleri düşük, FT₃ ve FT₄ düzeyleri yüksek bulunur.

8. T₄'ün düşük bulunduğu ötiroid koşullar:

a) Iyod yetersizliğine bağlı endemik guatr vakalarında, T₄'ün iyod yetersizliğinin bulunmadığı bölgelere ait normal sınırların altında, Ta'ürü ise, bahis konusu memleketlerde saptanan sınırların üzerinde bulunduğu daha evvel arzedilmişti.

b) Phenytoin: Bu farmasötik ajan serum T₄ düzeylerini düşürdüğü halde, T-T₃, FT₃ ve TSH normal sınırlarda kalır. Phenytoin'in tiroid hormonları üzerindeki etki mekanizması kesinlikle bilinmemektedir.

9-T₃'ün düşük bulunduğu ötiroid koşullar: "Düşük T-3 Sendromu"

Serum T-3'ünün düşük bulunduğu ötiroid koşullar, yani, "Düşük T-3 Sendromu" Wartofsky tarafından tanımlanmıştır (121) ve şu koşullarda gelişmektedir:

– Ötiroid hasta sendromu: tiroid dışı akut veya kronik sistemik hastalıklar (kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, Diabetes Mellitus ve keto-asidoz, akut miyokard infarktüsü, akut solunum yetersizliği v.s.) ateşli hastalıklar, travmalar (bilhassa cerrahi müdahaleler), yanıklar;

– Beslenme bozuklukları, (bilhassa karbonhidrattan fakir beslenme-DM dahil, açlık, anorexia nervosa);

– Anestezi, bazı farmakolojik ajanlar: Iyodan zengin ajanlar (Bak. iyoddan zengin ajanlar), propil-tiourasil, propranolol, yüksek dozlarda glikokortikoidler v.s..

Esas biyolojik tablo bu koşulların etkisi ile, karaciğer ve böbrek gibi T-3 neogenesinin yer

aldığı periferik dokularda 5'-monodeiyodinyasyon yetersizliği dolayısıyla:

– T-4'ün T-3'e dönüşümünün engellenmesi ve T-3'ün, biyolojik olarak önemli aktivitesi olmayan, 3.3'-T-2'ye dönüşmesinin uyarılmasına bağlı serum T-3 düzeylerinin düşmesi.

– Aynı enzimin, rT-4'ün degradasyonunu da sağladığından, yetersizliği dolayısıyla serum rT-3 yoğunluğunun artması ile karakterizedir.

– Serum tiroid hormonlarını bağlayan protein fraksiyonlarından düşme dolayısıyla, çift aşamalı RIA testi ile ST-4 ve FTI yüksek, fakat tek aşamalı RIA testi ile ST-4 düşük bulunur.

Serum T-4 düzeyleri hastalığın devresine göre değişmektedir (1,6,9,29,36,109,121). Bu koşullar Tablo 5'de arzedilmiştir.

Bir kısım tiroid dışı hastalıklarda T-T₄ değerleri ve T₄/T₃ oranı yüksek bulunur.

Bu koşulların hipertiroidizmden ayrılması için H-TSH yöntemi veya TRH uyarı testinin uygulanması gerekir. Ağır akut ve kronik tiroid dışı hastalıklardan, hem T-3, hem de T-4'ün drüşüklüğü ile karakterize olan türünde (düşük T-3, düşük T-4 sendromu) TSH normal bulunabilir. Bu biyolojik tablo da H-TSH veya TRH uyarı testi ile hipotiroidizmden ayrılabilir (94,105). "Düşük T-3, düşük T-4 sendromu" tiroid dışı hastalığın ağırlığının işaretidir.

Düşük T-3 sendromunda TSH genellikle normal. hudutlarda bulunduğu hale, akut tiroid dışı hastalıklar, akut stresle beraber seyrettiklerinde TSH geçici olarak yükselebilir (1,6,9,29,109).

Açlığa son verildiği zaman veya aşırı beslenmede (bilhassa aşırı karbohidrat ile beslenme ile) düşük T-3 sendromu normale döner.

Fizyolojik olarak fetus'da gözlenen düşük T-3 sendromu tablosu dışında, ileri yaşlarda da T-3 neogenezi azaldığından bir nevi düşük T-3 sendromu gelişir.

Düşük T-3 sendromu vakalarının tedavisi, biyolojik tablonun gelişmesine neden olan koşulların düzeltilmesini gerektirir. Düşük T-3 sendromu, bu tabloya neden olan tiroid dışı rahatsızlığa organizmanın bir adaptasyon mekanizması olduğuna göre, tedavisinde tiroid hormonu kullanılmasının faydadan ziyade zarar getireceği anlaşılabılır.

II- T₃RUP (Trüodotironin resin uptake) ile FT₄I (serbest tiroksin indeksi) ve FT₃I (serbest T₃ indeksi):

Tablo 5. Tiroid Dışı Akut ve Kronik Sistemik Hastalıkların Seyri Esnasında Saptanan Serum Tiroid Hormon Düzeyleri (Ötiroid hasta sendromu)

Parametre	T4'ün normal bulunduğu koşullar (hafif tiroid dışı hastalıklar)	T4'ün düşük bulunduğu koşullar (Ağır tiroid dışı hastalıklar) Düşük T ₃ , düşük T ₄ sendromu	T4'ün yüksek bulunduğu koşullar (yaşlılardaki tiroid dışı hastalıklar)
S-T ₄ (Çift aşamalı RIA testi ile)	↑	N	↑
S-T ₄ (tek aşamalı RIA testi ile)	↓	↓	↓
F-T ₄	↑	↓	↑
T-T ₃	↓	↓	↓
S-T ₃	↓	↓	N↓
T ₃ R Up.	↑	↑	↑
S-T ₃ I	↑	N↑↓	N↓
TSH	N	N↑↓	N
rT ₃	↑	Düşük	N↑
TRH'ya TSH cevabı	↓	↓x	N↓
TBG	↓	↓	↓
TBPA	↓	↓	↓
I-131 Upt.		Siroz ↑, Böbrek yet. ↓	N
Guvatr		Böbrek yet. +	

(x): Akut hepatit, kronik aktif hepatit ve biliyer sirozda artmıştır.

Serbest T-4'ün doğrudan tayin yöntemlerinin pratik tababette uygulanmasından evvel veya uygulanmadığı koşullarda, serum ST₄ ve ST₃ düzeyleri FT₄I ve FT₃I ile değerlendirilmekte idi. FT₄I ve FT₃I'in tayinleri tiroid hormonlarını bağlayan protein kapasitesinin bir ölçüsü olan T₃RUF_e dayanmaktadır. FT₄I, T₃RUP ile T-T₄'ün, FT₃I ise T₃RUP ile T-T₃'ün çarpımı ile elde edilmektedir.

Uzun yıllar kullanıldıktan sonra, bu yöntemlerin ancak, serumdaki tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin ve T₃ düzeylerinin normal bulunmaları koşulu ile doğru sonuç verebileceği gösterildi. Ayrıca, 2 ayrı yöntemle dayanan bir sonuç elde edildiğine göre, her iki yöntemin de hatalarını taşıyacağı meydana çıkmaktadır.

Şu koşullarda indeksler kliniğe uymayan hatalı bilgiler vermektedir:

— Dolayışmada tiroid hormonlanmn, bilhassa TBG'deki anomaliler ve anormal albumin fraksiyonunun varlığı, her 2 indeksin de hatalı sonuçlar vermesine neden olmaktadır.

— FT₄I, triiodotironin ve phenytoin ile tedavi gören hastalarda düşük, aksine, T₃-tirotoksikoz vakalarında normaldir.

— Tiroid hormonlarına periferik rezistans sendromlarında ve tiroid dışı akut hastalıklarda FT₄I yüksek bulunur. Diğer bazı akut ve kronik sis-

temik hastalıklarda ise FT₄I düşük bulunarak hatalı hipotiroidizm tanısı koydurtur.

Bu nedenlerle, indeksler artık nadiren kullanılmaktadır (30,69);

III-rT₃ (reverse T₃) ve tiroid hormonlarının bazı metabolitlerinin tayini:

Tiroid hormonlanmn bazı metaboUterinin kandaki yoğunluğunun tayini ancak istisnai koşullarda gerekmektedir. Örneğin, serumdaki rT₃ düzeyleri "düşük T₃ sendromunda" yükselir, hipotiroidizmde düşer. Ancak bu bulguların klinik uygulamalardaki değeri sınırlıdır.

Tiroid hormonlanmn diğer metaboUterinin, örneğin, T-1, T-2, MIT, DIT vs.'nin incelenmesi, yalnız bazı konjenital homonogenez defektlerinin tanısında yararlı olmaktadır.

IV-Tiroid hormonlarının periferik etkilerini inceleyen testler

Vaktile tiroid fonksiyonlarının incelenmesinde faydalanan bazı parameter'ler artık istisnai olarak kullanılmaktadır. Çünkü bu tür testlerin sonuçları kesin tam ile düşük oranlarda paralelizm göstermekte idi.

Biyosimik değişiklikler: Tiroid hormonlanmn etkileriyle değişebilen bazı bileşiklerin serumdaki düzeyleri spesifik sonuçlar vermediği için faydalanılmamaktadır. Bunlar arasında hipotiroidizmde ekseriya yüksek değerlere varan serum

kolesterolü ve gene bir kısım vakada yüksek bulunan kreatin fosfokinaz (CPK) ve laktik-dehidrogenaz (LDH) serum düzeyleri nadiren incelenmektedir.

– Bazal metabolizma düzeylerinin ölçülmesi, tiroid hormonlarının oksijen tüketimi üzerindeki etkisi hakkında bilgi verebilir. Ancak, pek çok faktörden etkilendiği ve değişen sonuçlar verdiği için artık kullanılmamaktadır.

– Achilles tendon refleksogramı (photomotogram): Tiroid hormonlarının iskelet adalelerinin kontraksiyon ve relaksasyon süratlerini etkilemesine dayanır. Hipotiroidizmde uzamış olan "relaksasyon zamanı" hakkında sınırlı bilgi verebilir. Spesifik değildir. Nöropati, hipotermi ve ödemden etkilenir. Halen istisnai olarak kullanılmaktadır.

– EKG'de O-kd mesafesinin incelenmesi: Tiroid hormonlarının miyokard kontraksiyon hızı üzerindeki etkisi, QRS kompleksinin başlangıcı ile nabız dalgasının brakial artere varışı arasındaki zamanı ölçmek suretiyle araştıran bir testtir. Spesifik bilgi vermediği için istisnai olarak uygulanır.

V- TSH (Tiroidi uyaran hormon, Tirotropin)

Klasik TSH tayini "Radioimmunoassay" tekniği ile yapılmaktadır. Bu yöntemle tayin edilen TSH ancak primer hipotiroidizmin tanısında ve primer ve sekonder hipotiroidizmlerin ayırma tanısında yararlı olabilmektedir. Tirotoksikozdaki baskılanmaya bağlı oluşan subnormal değerlerin tayininde faydalı olamamaktadır. Bu sebeple hassas-TSH (H-TSH, sensitive-TSH = S-TSH) olarak tanımlanan immunometrik deneyler (immunometric assay) geliştirildi. Bu yöntemler sayesinde birçok tiroid glandı fonksiyon bozukluğunun tek bir testle ilk incelemesinin yapılması ve tanıya yaklaşım olasılığı belirdi.

H-TSH için 3 yöntem geliştirildi, bunlar, en hassas olandan en az hassas olana göre, aşağıda sıralanmıştır:

- Immuno-kemo-lüminometrik deney (ICMA)
- Immuno-radiometrik deney (IRMA)
- Immuno-enzimometrik deney (IEMA)

TSH salgısında diurnal varyasyon olduğu saptanmıştır. Saat 23-2.0 arasında en yüksek düzeylerde iken, gündüz saat 11.0'de en düşük düzeylere inmektedir (122).

Serum klasik ve hassas TSH yöntemleri ile TSH düzeylerinin değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken koşullar (Yararları ve Sınırları):

1. Klasik TSH tayini yalnız primer hipotiroidizmin tanısında ve primer ile sekonder hipotiroidizmin ayırıcı tanısında yararlıdır.

2. H-TSH ile serumda TSH'nın saptanması veya subnormal düzeylerde bulunması hipertiroidizm lehinde önemli bir işarettir. Ancak, tanıyı doğrulamak için serum serbest ve bağlı tiroid hormonu düzeylerinin tayini gerekir. Bunlarda şüpheli bir durum gözlemlendiğinde ancak TRH ile uyan testi uygulanmalıdır (30,41). Çünkü, H-TSH yöntemi uygulandıktan sonra ekseriya TRH uyarımına gerek kalmaz (94,105). Gerçekten, normal şahıslarda ve tiroid hastalıklarında H-TSH düzeyleri TRH uyarısına TSH cevabı ile paralelizm göstermektedir.

3. H-TSH'nın yüksek bulunması primer hipotiroidizm lebinde önemli bir işarettir. Tanıyı doğrulamak için serumda serbest ve bağlı tiroid hormonu düzeyleri tayin edilmelidir (30,41).

4. H-TSH tayini ile beraber uygulanan TRH ve TSH uyarı testleri primer, sekonder ve tersiyer hipotiroidizmlerin tanısında yararlı bilgiler sağlar.

5. Tiroid dışı hastalıklar, akut stres ile beraber bulunduğu koşullarda TSH'da geçici yükseklikler saptanabilir (1,6,9,29,109). Böyle bir koşulda hatalı hipotiroidizm tanısı T4 düzeylerinin normal bulunması ile ömenebilir. T4'ün düşük bulunması primer hipotiroidizm lehinde bir işaret olabilir (36,109). Ancak, kesin tam TRH uyan testi ile konabilir. Çünkü, bir kısım ağır tiroid dışı hastalıklarda T4 düzeylerinin de düşük bulunduğunu arzetmiştik.

6. Bazı tiroid dışı hastalıklarda TSH'nın düşüklüğü de saptanabilir (6,123). Bunlarda hatalı hipertiroidizm tanısı, H-TSH ile kanda, düşük düzeylerde olmasına rağmen, TSH'nın varlığının saptanması, T3 ve T4'ün düşük veya normal olması ve TRH'ya TSH cevabının saptanması ile önlenir.

7. Heri yaşlarda T3-neogenezin düşmesi ile beraber TSH düzeyleri de normal değerlerin üst sınırına yükselir (41).

8. L-T₄ ile supresif tedavi altındaki hastalarda tiroid fonksiyonlarının incelenmesi ve izlenmesi H-TSH tayini ile kabildir (4,68).

9. TSH-toxicosis: a) Serum serbest tiroid hormonu fraksiyonlarının yüksekliği ile beraber

TSH'nın yüksek bulunması adenohipofizde TSH salgılayan bir adenomun varlığını gösterir. TSH salgılayan adenom dışında, diğer adeno-hipofiz hormonlarını salgılayan bir adenom da bahis konusu olabilir. Bu vakalarda, TSH'nın alfa-sub-unit fraksiyonu ve TSH düzeylerinin yüksekliğine rağmen, TRH'ya TSH cevabı alınmaz. Hastada klinik olarak tirotoksikoz belirtileri gözlenir (124). (tiroid hormonlarına rezistans sendromlarından ayırmak için Bk: Tiroid hormonları rezistans sendromları özel bölümü)

b) Bir adenohipofiz adenomuna bağlı olmayan ve aşırı TSH salgısı ile beraber serum T₃ ve T₄ düzeylerinin yüksekliği ile karakterize ve muhtemelen hipofizde T₃ neogene/inin engellendiği tirotoksikoz vakaları da tarif edilmiştir (95). Bu vakalarda TSH triiodotironin tedavisi ile baskılanmakta ve tirotoksikoz belirtileri kaybolmaktadır.

10. Tiroid hormonlarına "rezistan" sendromları: Bk. özel bölümü.

VI-Senimde Tiroid hormonlarını bağlayan protein fraksiyonları

Tiroid hormonları serumda TBP (tiroksin bağlayan protein, TBG), TBPA (tiroksin bağlayan prealbumin veya transthyretin) ve serum albumininc bağlanır. Bağlı fraksiyonlar tiroid hormonlarının dolaşımında depo edilmesinden ibarettir. Çünkü serum proteinlerine bağlı tiroid hormonları bioaktivite gösteremezler. Ancak, serumdaki serbest tiroid hormonu fraksiyonları biyolojik aktivite gösterebilmektedirler. Tiroid' hormonlarının taşıyıcı protein fraksiyonlarından değişikliklerin, bilhassa tiroid fonksiyon testlerinde anomalilere neden olabileceklerinden, bazı koşullarda incelenmesi ve dikkate alınması gerekmektedir.

TBG, RIA ve immunoenzimatik yöntemlerle tayin edilmektedir. Bütün fraksiyonların incelenmesi poliakrilamid elektroforez yöntemi ile mümkündür (13). Bu yöntemle serumdaki T₃'e anormal afinitesi bulunan anormal albumin fraksiyonları da gösterilebilmektedir. Bunlar albumin p₁'i ile beraber yürürler.

Serumda tiroid hormonların bağlayan protein fraksiyonlarının değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken koşullar (Yararları ve Sınırları):

1. TBG'in yüksek ve düşük bulunduğu veya tiroid hormonlarına afinitesinin azaldığı veya arttığı koşullar, serum tiroid hormonu düzeylerindeki değişiklikler bölümündeki (A-f). 2-a ve 7-b paragrafında arzcdildi.

2. Ötiroid hasta sendromunda TBG ve TBPA'in düşüklüğü 4-d paragrafındaki Tablo 5'de özetlendi.

3. TBPA'm yükselmesi veya T₃'e afinitesinin artmasına bağlı T₄ yüksekliği A - i bölümü, 4-b paragrafında verildi.

4. Familial disalbuminamik hipertiroksinemi vakalarındaki "Ye aşırı afinitesi bulunan anormal albumin fraksiyonları ancak poliakrilamid elektroforez yöntemi ile saptanabilir (Bk. A I , 4-b).

YIIIg (Tiroglobulin)

Tiroid hormonlarının gland içerisindeki sentezi, iyodun organifikasyonundan sonra, tiroglobuline bağlanarak gerçekleşir. Tiroid hormonlarını taşıyan bu büyük molekül, kolloid içerisindeki enzimler yardımı ile parçalandıktan sonra, serbest kalan T₃ ve T₄ follikülden dolaşıma geçebilmektedir. Tiroglobulin sekresyonunu TSH ayarlamaktadır.

hTg radioimmunoassay (RIA), immunoradiometrik assay (IRMA), immunoenzimatik assay (IEMA) ile tayin edilebilir.

Dolaşımdaki anti-tiroglobulin antikolar RIA uygulamalarına müdahale ederek sonuçların yüksek veya düşük bulunmasına neden olabilirler. Diğer 2 yöntem için bu müdahale önemsiz düzeydedir (30,102). Bu sebeple serum tiroglobulin RIA yöntemi ile tayin ediliyorsa, evvela serumdaki anti-Tg otoantikolarının anormal düzeylerde olup olmadığı araştırılmalıdır.

hTg düzeylerinin değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken koşullar (Yararları ve Sınırları):

Serum tiroglobulin düzeylerinin yüksekliği glandin harabiyetine veya aşırı uyarılmasına bağlıdır. Düşük tiroglobulin düzeyleri ise atrofik veya inaktif glandin ifadesidir.

Tiroidin iğne biyopsisi veya tiroid cerrahisi serum tiroglobulin düzeylerini kısa bir süre için yükseltirler (71,85,93,115).

hTg değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken koşullar Tablo 6'da arzcdildi.

•• Follikül hücrelerinden kaynaklanan diferansiye tiroid kanserlerinin (papiller ve folliküler kanserler), total tiroidektomiden sonra nüksü veya metastaz gelişmesiyle hTg düzeylerinin yükselmesi tanı için yararlıdır. Ancak, subtotal tiroidektomi yapılmış hastalarda ve supresif dozlarda L-tiroksin alan hastalarda hTg tayinlerinin

Tablo 6. Değişik Koşullarda Saptanan Serum Tiroglobulin Düzeyleri (57,93)

Yüksek h-Tg düzeyleri	Düşük h-Tg düzeyleri
Tiroidin TSH, TSİ veya HCG ile uyarısına bağlı koşullar	— Atrofik ve öpere tiroid glandı; atireoz
• TDG,	— Baskılanmış tiroid glandı
• Trofoblastik hastalık,	• Tironksin ile supresif tedavi
• TSHadenomu,	• Thyrotoxicosis factitia
• İyod kullanımı,	— Tg sentez defektleri
• İyod yetersizliği guvatn (difüz veya nodüler),	— Serumda tiroglobulin otoantikorları bulunması (RIA yöntemini etkileyerek)
• Guvatrojen faktörler ve anti-tiroid ajanların kullanılması,	
• Tiroid hormonu rezistansı,	
• THG yetersizliği,	
• TSH ve TRH zerkleri.	
— Diferansiye folliküler veya papiller Ca metastazı veya nüksü.	
— Tiroid travması:	
• Aspirasyon biopsisi,	
• Tiroid cerrahisi.	
— Geçici tiroiditler ve I-131 tedavisine bağlı tiroid harabiyeti.	
— Gebeliğin 3. trimestri.	

yan sınırlıdır. Diferansiye tiroid kanserlerinin ötiroid nodüler guvatrlardan ayrılmasında hTg düzeylerinin tayini yararlı değildir. Çünkü her iki koşulda da aynı düzeylerde bulunabilir.

— Tirotoksikoz, geçici tiroiditler ve subakut tiroiditin "thyrotoxicosis factitia"dan ayrılmasında serum hTg düzeylerinin tayini yararlıdır. Gerçekten, tirotoksikozda aşırı senteze, geçici ve subakut tiroiditte ise glandın harabiyetine bağlı olarak yükselmiş bulunan hTg, thyrotoxicosis factitia'da normal sınırların altında bulunur (118).

VIII- İmmünolojik testler

Tiroid hastalıklarının önemli bir bölümünde otoimmün antikorların oluşumuna bağlı patolojik koşullar gelişmektedir. Bu sebeple, tiroid hastalıklarının tanısında değişik otoantikorlar, serumda araştırılmasının pek çok yararı vardır. Bu otoantikorlar arasında en önemlileri şunlardır:

1. Tiroid anti-mikrozomal (Anti-M), anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) otoantikorları,
2. Tiroidi uyarıcı immunoglobulinler (TSİ), TSH bağlanmasını engelleyen immunoglobulinler (TBII) ve benzerleri,
3. Tiroid hiperplazisinc neden olan antikorlar,
4. T3 ve T4'e karşı antikorlar,
5. Göz adalesi antijenlerine ait antikorlar.

1. *Tiroid anti-mikrozomal (Anti-M), anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) otoantikorları:*

Birçok otoimmün tiroid hastalığının tanısında yararlı olduğu için artık rutin olarak uygulanan tiroid inceleme testleri grubunda yer almaktadır. Bu testler sayesinde Türkiye'de de kronik otoimmün (Hashimoto hastalığı) (59) ve geçici tiroid disfonksiyonlarının (60,62) sıklığı gösterilmiştir.

Anti-M ve anti-Tg otoantikorlarının serumdaki yoğunluklarının tayini rutin olarak aglütinasyon-inhibisyon yöntemi ile yapılmaktadır (53). Bununla beraber son yıllarda "Competitive Binding Radioassay" (77,81), ELISA (Enzime bağlı immunosorbent assay) (26), IRMA vs. ile daha hassas yöntemler geliştirilmiştir (30,100). Ayrıca, son yıllarda monoklonal antikor kullanım ve RIA tekniği ile "Anti-tiroid peroksidaz antikor" (Anti-TPO ab) tayininin verdiği sonuçların, Anti-M antikorlarının tayini ile elde edilen sonuçlara oranla daha spesifik ve bilhassa düşük antikor düzeylerinde daha hassas olduğu ileri sürülmüştür. Bu sebeple, bazı merkezlerde anti-TPO ab tayini, Hemaglutinasyon yöntemi ile tayin edilen anti-M ab yöntemine tercih edilmektedir (10.a).

Bazı Hashimoto hastalığı vakalarında kolloid içerisindeki bir antijene karşı bir antikorun varlığı da gösterilmiş, fakat pratik uygulamada yarar-

Anti-M ve Anti-Tg oto-antikörlerin değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken koşullar (Yararlan ve sınırlan):

a) Yönteme ait defektler: Bilhassa kadim ve yaşlılarda, hiçbir tiroid hastalığı stigmatı bulunmadığı halde, anti-M ve anti-Tg oto-antikör yoğunluğunun normalin üzerinde bulunabildiği saptanmıştır. RIA ve ELISA yöntemleri ile bu hatalı pozitiflik oranının biraz daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bizim incelemelerimizde Türkiye'de normal populasyonda %2 oranında düşük yoğunluklarda pozitif anti-M antikoru saptandığı halde, endemik guatr vakalarında bu oran %2.6 (Hemaglutinasyon yöntemi ile) ve %1.8 (IRMA ile) en yüksek düzeylerde (false positivity), %2.6 ve 3.4 ılımlı düzeylerde ve %20.5 ve 24.5 ise düşük düzeylerde pozitif bulunmuştur. Bu sebeple, sonuçların değerlendirilmesinde bütün verilerin beraber incelenmesi ve bilhassa "false positive" vakaların teşhisi için ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmalıdır.

b) Hashimoto hastalığında, anti-M oto-antikörleri, yüksek yoğunlukta pozitifdir. Anti-Tg pozitifliği daha nadir ve daha düşük yoğunluklarda pozitifdir. Bunun , bilhassa Tg düzeylerinin yüksek bulunduğu vakalarda serumdaki Tg-anti-Tg türü immün komplekslerin anti-Tg oto-antikörlerinin saptanmasını engellemesi ile izah edilmesi mümkündür.

Seronegatif Hashimoto hastalığı vakalarının varlığı da daima hatırlanmalıdır. Bizim şahsi gözlemlerimiz de bunu meydana çıkarmıştır. Bunlarda kesin tam ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konmalıdır. Baker de aynı gözlemleri doğrulamıştır (2). Çocuklardaki otoimmün tiroid hastalıklarında anti-tg antikörler daha seyrek saptanmaktadır. Tirotoksikoz belirtileri ile beraber bulunan yüksek titrajdaki anti-M antikörleri Hashitoxieosis'i düşündürmelidir (59).

c) Diğer otoimmün tiroid hastalıklarında da (Basedow-Graves hastalığı, otoimmün atrofik hipotiroidizm) anti-M otoantikörler pozitifdir. Ancak bu hastalıklardaki yoğunluklar asla Hashimoto hastalığındaki düzeylere varmamaktadır (59,60).

d) Geçici otoimmün tiroid disfonksiyonlarında (ağrısız tiroiditler ve post-partum tiroiditler vs. gibi otoimmün harabiyete bağlı geçici tiroid dis-

fonksiyonları) ılımlı yoğunluklarda pozitif anti-M otoantikörleri saptanmaktadır (38,60). Ancak bunlarda, tiroidin 1-131 "uptake"leri ve TSab düşüktür.

Subakut tiroiditlerde olağan olarak anti-M otoantikörleri negatiftir (istisnaen geçici olarak düşük yoğunlukta pozitif olabilir). Bu vakalarda da TSab negatiftir (60).

e) Metabolik oftalmopatilerin, bilhassa oftalmik Graves hastalığının tanısında, hastada tirotoksik belirtiler saptanmadığı için ayırıcı tanıda bazı güçlükler gözlenebilir.

TRH'ya TSH cevabının düşüklüğü, T3 ile tiroidin 1-131 uptake'lerinin baskılanamaması yanında, anti-M antikörlerinin ve tiroidi uyarıcı antikörlerin pozitif bulunması tanıya yardımcı olur.

Pretibial miksödem gözlemlendiği vakalarda da anti-M otoantikörlerinin incelenmesi tanıda önemli bilgiler sağlayabilir.

f) Tiroid dışı bazı otoimmün hastalıklarda da, tiroid otoantikörlerinin ılımlı yoğunluklarda pozitif bulunduğu saptanmıştır.

2. TSİ (Tiroidi uyarıcı immünoglobulinler):

Graves hastalarının serumunda saptanan bazı anormal gamma-globulin fraksiyonlarının, TSH'nın etkisine benzer doğrudan bir aktivite ile tiroidin folikül hücrelerindeki TSH reseptörlerini uyararak tirotoksikoz gelişmesine neden olduğu, fakat, nadiren de tiroid glandının aktivitesini baskıladığı uzun yıllardan beri bilinmektedir. Ancak, geçen zaman içerisinde bu anormal gamma-globulin fraksiyonlarının saptanması için geliştirilen yöntemler değişik sonuçlar verdiğinden bu terminoloji bazı karışıklıklara neden oldu. Bu yöntemler, uygulandıkları teknik ve saptadıkları fonksiyon dikkate alınarak şu şekilde gruplandırılabilir:

a) Tiroidi uyarıcı antikörleri (TSab) saptayan yöntemler: İlk tiroid uyarıcı antikör saptayan yöntem, LATS'ın (uzun etkili tiroid uyarıcısı) (79) mevcudiyetini meydana çıkarmıştır. Bu testin hassasiyeti çok düşüktür. Daha sonra, Rees Smith tarafından, 80'li yılların başında TSH reseptör antikörlerinin (TRab) saptanması için önerilen ve membran partiküllerinden faydalanan testlerin de, spesifik olmayan etkileri dolayısı ile kullanılışı sınırlı kaldı (90,91).

Son dekad içerisinde TSH reseptör (TSH-R) antikörlerinin saptanması için Rappaport ve Ark. (88) ile Vitti ve Ark (119) yeni bioassay'ler geliştirdiler.

TSI'ini incelenmesinde önerilen bir diğer yöntem de tiroide c-AMP oluşumunun uyarılmasıdır. Bunun için **tirotoksikozlu** hastanın serumu veya serumdan ayrılan IgG'nin taze insan tiroid dokusundan veya tiroid fokal hücre kültürlerinde c-AMP ve tiroid hormonu sağlığını uyarması araştırılmaktadır.

b) TSH'nin reseptörüne bağlanmasını engelleyen **anormal immünoglobulinleri** tayin eden yöntemler (TBI): Graves hastalarının serumunda uyarıcı antikorların yanında, değişik etki mekanizması gösteren diğer antikorların saptanması ile beraber bunlara dayalı ve TSI tayininde yararlı değişik yöntemler geliştirildi. Bu antikorlar immünoglobulinleri koruyarak uyarıcı etkilerinin devamını sağlarlar. Böylece, tiroid glandını doğrudan uyanmadıkları halde, **indirekt** olarak tiroidi uyarıcı etki gösterirler. İlk tiroidi uyarıcı immünoglobulin temsil eden **LATS**'ın, tiroid glandı ekstreleri tarafından inaktif hale sokulmasını önleyen ilk bileşik "**LATS protektör**" olarak isimlendirildi. Bu immünoglobulin fraksiyonu bir bioassay ile tayin edildi (107). Halen bu anormal immünoglobulinlerin tayini için kullanılan testler değişik terimlerle isimlendirilmelerine rağmen, hepsi "**Radioreceptor assay**" türündendir. Bunlardan en sık kullanılan yöntemler, TSH bağlanmasını engelleyen Ig (TBI), TSH bağlanmasını engelleyen antikorlar (TBIab), TSH'yı yerinden uzaklaştıran immünoglobulinlerdir (TDI) (30).

TSIg'lerin klinik uygulamadaki yararları ve sınırları:

a) Graves hastalığında ve Hashitoxicosis'de (59) saptanmış olmalarına rağmen, bu hastalığın tamsı için bu yöntemlerden faydalanılmaya gerek yoktur; ancak, bazı tiroid disfonksiyonlarının ayırıcı tanısında yararlı olmaktadır.

b) Bazı toksik nodüler guvatr vakalarının Graves hastalığından ayrılmasında bu testlerden yararlanmak gerekebilir.

c) Oftalmik Graves hastalığının, proptosis'e neden olan diğer koşullardan ayrılmasında gerekebilir (Bk. OG.H. = AI, 1-d).

d) Pretibial miksödem diğer benzer deri lezyonlarından ayrılmasında yararlıdır.

e) Graves hastalığının antitiroid ajanlarla tedavisini takiben nüksü öngörücü karakterleri olduğu bilinmektedir (88).

f) Neonatal tirotoksikozun tanısında yararlıdır. Ayrıca, annenin kanında çok yüksek yoğun-

lukta saptandığında çocukta **neonatal tirotoksikozu** geliştirebileceğini öngörür.

g) Olandın **otoimmün harabiyetine** bağlı olarak gelişen geçici tiroid disfonksiyonlarında (ağrısız tiroidit, **post-partum** tiroidit vs.) tirotoksikoz veya **hipotiroidizm** evrelerinde, TSI etkisi ile gelişen tirotoksikozların aksine, **TSab negatif** bulunur (60).

h) Subakut tiroiditlerde de bu antikorlar **negatiftir (60)**.

3. *Tiroid hiperplazisini uyaran antikorlar (TGI):*

Drexhage (15) ve diğerleri (117) bazı tiroid rahatsızlıklarında, bilhassa, **güvatrli lenfositik** tiroiditte ve bir kısım **otiroid guvatr vakalarında** tiroid **hiperplazisinden** sorumlu antikorların varlığını saptadığı halde, **diğer bazı araştırmacılar** bunun tiroidi **u 3. antikorlardan** farklı olmadığını ileri sürmüştür (1). **Aynı araştırmacılar (16)** TSH'nin tiroid glandı üzerindeki trofik etkisini baskılayan antikorların varlığını da rapor ettiler. Bunların tiroid patolojisindeki yerleri henüz kesinlikle bilinmemektedir. Ancak, **hiperplaziye** neden olan **immünoglobulinler**, iyod yetersizliği dışında **endemik guvatr vakalarında yeterli sıklıkta** saptanırsa, tiroid hiperplazisinden sorumlu olabilecekleri düşünülebilir.

4. *Endojen T₃ ve T₄ antikorları: Bk. A-I, 2-c paragraf.*

5. *Eksternal göz adalelerine ait antijenlere karşı gelişen antikorlar:*

Egzoftalmik vakalarında, **proptosis'in** metabolik veya yer işgal eden **lezyonları** veyahutta **enfiltratif rahatsızlıklara** bağlı olup olmadığına meydana çıkarmak için uygulanır (Bk. Oftalmik Graves hastalığı = A-VI, 1-c paragrafı).

IX-Tümör "Marker"ler

1. **Kalsitonin:** Tiroidin **parafoliküler C** hücrelerinden salgılanan bu hormon, aynı hücrelerden kaynaklanan **medüller** tiroid kanserlerinde serumda yüksek düzeylerde bulunur. Sınırlı düzeylerde bulunduğu koşullarda veya ailenin diğer fertlerinde **semptomatik** evreden evvel yani, hormonun henüz normal düzeylerde bulunduğu koşullarda **pentagastrin** uyarı testi tanı için yararlıdır.

Medüller tiroid kanserlerinin tanısında faydalanılması mümkün olan diğer **marker'lar** şunlardır:

Tablo 7. Tiroid Glandının 1-131 Uptake'lerini Etkileyen Faktörler (57)

Stimülasyon (Yüksek uptake)	İnhibisyon (düşük uptake)
— TRH ve TSH uyarısı ve TSH kullanımı	— Tiroidin harabiyetine bağlı tirotoksikozlar*
— Hipertiroidizme bağlı tirotoksikozlar*	— Hipotiroidizmler
-- İyod yetersizliği guvatu	— Bazı konjenital enzim defektleri (iyod yakalama defekti)
— Gebelik (iyod kaybı)	— Bazı guvatrojen bitkiler (tiyosiyanat içeriği ile)
— Soğuğa maruz kalma	— İdrarla iyod kaybının azalması
— Anti-tiroidleric aşıu tedavi	• Kalb yetersizliği
— Tiroid hormonu kaybı	• Böbrekyetersizliđi
• Nefrotik sendromlar	— Bazı stresler
• Kronik diyareler	— Farmakolojik ajanlar
• Soya fasulyesinden zengin diyet	• Tiroid hormonları ile tedavi
— L-T4 tedavisinin bırakılmasına bağlı "rebound"	• İyodürlerle tedavi
	• Tiyosiyanat
	• Potasyum perklorat
	• Perteknetat
	• Fenil-butazon
	• A (T U ve glikokortikoidler
	• Lithium

• Bak, Tablo 8

- "Calcitonin-gene-related peptid"
- Karsino-embriojenik antigen,
- Kromagranin A,
- Histaminaz,
- Nöron-spesifik enolaz.

2. Tiroglobulin: (BkA-V). Papiller ve folliküler tiroid kanserlerinin post-operatuvar nüksleri veya metastazlarının gelişmesi halinde yüksek düzeylere çıktığını arzetmiştik.

3. Serum protein elektroforezinde monoklonal M komponentinin yüksekliği veya irnmünoelektroforez.de gamopati saptanması tiroid içi lenfoma gelişmesi lehinde bir işaret olarak kabul edil-melidir (78).

Hashimoto hastalığı olanlarda saptanan yüksek antimikrozomal antikor yoğunluğunun önemli bir oranda düşmesi de tiroid içi lenfoma lehinde bir bulgu olabilir.

4. Tiroidin indifcransiye kanserlerinde doku polipeptid antijeninin araştırılması önerilmiştir.

B-Tiroid Glandının Radyoiyodu (I-131) Yakalama ve Hormon Yapımında Kullanma Yeteneğinin İncelenmesi

I- Tiroidin 1-131 uptake'i

Hastaya oral veya intravenöz yol ile 1-131 veya oral yolla sodyum 1-123 verildikten sonra, tiroidin verilen radyo-iyodu yakalama (uptake) oranları (olağan olarak dozun verilmesinden 2 veya 4 saat ve bilhassa 24 saat sonra), iyod yetersizliğinin

önemli düzeylerde bulunmadığı memleketlerde, tiroid fonksiyonları hususunda bilgi verebilmektedir. 1-131 veya 1-123 dozu verildikten sonra geçen sürede tiroid bezi tarafından alınan radyoiyod orgamfiye olmaktadır. Ancak, bizim memleketimizde uygulanan tiroidin 1-131 uptake'lcric, Türkiye'deki iyod yetersizliği dolayısı ile, tiroid fonksiyonları yönünden ekseriya hatalı bilgi vermektedir. Bu sebeple tiroidin 1-131 uptake'inin ölçülmesi memleketimizde halen özel koşullarda faydalı olabilmektedir. Ancak, son dekad'da etkili olmaya başlayan ve ekseriya iyodlu tuz ile uygulanan iyod profilaksisi ile tiroid glandının 1-131 uptake'leri normal düzeylere inmeye başlamıştır (30,51,57,63).

Tiroidin iyonik m-Techneium uptake'i, bu radio-nükleid intravenöz verildikten sonra 2-30 dakikalar arasında ölçülebilir. Ancak, iyonik 99m-Techneium'un tiroid bakımından davranışı iyodürlerle paralel olduğundan, bu radio-nükleid ile yapılan tiroid "Uptake" ölçümleri de, iyod yetersizliğine bağlı guvatr vakalarında normalin üzerinde değerler vermektedir (51,57).

Gebe kadında radio-nükleidlerle in-vivo incelemeler yapılmamaktadır. Gebelik şüphesi veya ihtimali olan hastalarda, ancak menstruel kanamayı takiben radio-nükleidlerle incelemeler düşünölmelidir.

Tiroidin 1-131 uptake'inin klinik uygulamada yararları ve sınırları:

1. Tiroidin 1-131 uptake'ini etkileyen faktörler Tablo 7'de ar/edilmiştir. Radyoiyod "up-

Tablo 8. Yüksek I-131 Uptake ve Düşük I-131 Uptake İle Karakterize Tirotoksikozlar (59,60)

- I- Yüksek I-131 uptake' i ile karakterize ve aşırı tiroid hormonu sentezine bağlı olarak gelişen tirotoksikozlar:
- 1- Graves tirotoksikozu,
 - 2- Hashitoxicosis,
 - 3- Neo-natal hipertiroidizm,
 - 4- Toksik nodüller ve multinoduler guvatr,
 - 5- TSH adenomu,
 - 6- Trofoblastik tümörler (intrinsek TSH etkili nCG aşırı salgısı ile)
- II- Düşük I-131 uptake' i ile karakterize tirotoksikozlar
- 1- Tiroidin harabiyeti ile gelişen tirotoksikozlar.
 - a) Subakut tiroiditin tirotoksik evresi,
 - b) Ağrısız tiroiditin ve Post-partum otoimmün tiroiditin tirotoksik evresi,
 - 2- İyod ve amidaron alımına bağlı tirotoksikoz,
 - 3- Thyrotoxicosis factitia,
 - 4- Struma ovarii, struma lingualis,
 - 5- Tiroidin metastatik, fonksiyonel folliküler kanseri.

take'lerinin incelendiği koşullarda bu faktörlerin dikkate alınması gerekir.

2. Tiroid glandının "uptake" örneğine göre tirotoksikozları a) Yüksek I-131 uptake' i ile ve b) Düşük I-131 uptake' i ile karakterize tirotoksikozlar olarak sınıflandırmak veya a) Hipertiroidizm'e, b) tiroidin harabiyetine bağlı tirotoksikozlar ve c) thyrotoxicosis factitia olarak sınıflandırmak mümkündür. Uptake örneğine göre sınıflandırma Tablo 8'de arzedildi. Uygun tedavi yönteminin seçilmesinde bu ayırım önemlidir.

3. Tiroid hormonuna rezistans saptanan vakalarda, I-131 uptake'leri yüksek TSH'ya bağlı olarak yükselir.

4. Subakut tiroiditlerin izlenmesinde yararlı olabilir. Follikül hücrelerinin normale döndüğü, I-131 uptake'inin normale dönmesi ile anlaşılabilir.

5. Tiroid kanserlerinin post-operatuar döneminde uygulanan L-tiroksin tedavisi ile, veya ötiroid nodüller guvatr vakalarında uygulanan iş-tiraksin supresyon tedavisinde endojen TSH'nın tam baskılanıp baskılanmadığı, tiroidin 24 saatlik I-131 uptake'inin %5'in altına düşmesi ile öğrenilebilir.

6. I-131 tedavisine tabi tutulacak tirotoksikoz vakalarında glandm I-131'i yakalama kapasitesini meydana çıkarmada yararlıdır.

7. T3 ve T4 supresyon testleri, TSH uyan testi ve "Perchlorate" boşaltım testlerinde tiroidin fonksiyonel değişiklikleri glandın I-131 "uptake"i ile izlenir.

II- PBI-131 (plazmadaki proteine bağlı radyoiod oranı)

Hastaya verilen I-131'in tiroid glandı tarafından alındıktan 72 saat sonra tiroid hormonu sentezinde kullanılmama oram, dolaşıma geçen ve proteine bağlı olarak bulunan radyoaktivitenin, verilen I-131'e oranı ile tayin edilir. Halen seyrek olarak uygulanan bu testten bazı tiroid dis-fonksiyonlarının tanısında yararlanılmaktadır (54,60)

PBI-131'in klinik uygulamada yararları ve sınırları:

1. Plazma PBI-131 değerleri ötiroid guvatr vakalarında klinik tam ile yüksek oranlarda paralelizm gösterebilir.

2. Tiroid glandını harabiyetine bağlı geçici tirotoksikoz vakalarının, hipertiroidizme bağh olarak gelişen tirotoksikoz vakalarından ayrılmasında, glandm I-131 Uptake' i ile aynı paralelde bulunduğundan tamda yararlıdır. Gerçekten plazma PBI-131 değerleri birincilerde normal hudutlarda olduğu, halde, sonuncularda yüksek, yani tirotoksik düzeylerde bulunur (59,60).

3. Aşağıdaki koşullarda plazma PBI-131 değerlerinin klinik ile paralel bilgi vermediğini hatırlamak lazımdır (68).

- Ötiroid hiperaktif nodüllerde tirotoksikozun I-131 ile veya cerrahi tedavisini takiben, aktif parankim hücrelerinin azalması ile ters orantılı olarak ve iyod "turnover"inin yüksekliğine bağh olarak tiroid hormonu düzeyleri normal sınırlarda bulunduğu halde, plazma PBI-131 oranları yüksektir.

- Antitiroid ajanlarla aşırı tedaviyi takiben, organifiye olmayan iyodun glanddan atılmasına bağh olarak, I-131 uptake'in yükselmesi ile beraber plazma PBI-131 oranları da yükselir.

- Endemik guvatr vakalarının bir kısmında, aşırı iyod yetersizliğine ve iyod turnover'inin artışına bağh olarak PBI-131 yüksek bulunabilir.

- Hipotiroidizm vakalarında PBI-131 normal hudutlarda bulunur.

Tiroid hormonogenez defeklerinde, hormonal olmayan organik iyod bileşiklerinin kana atıldığı konjenital anomalilerde, bazı Hashimoto tiroiditi vakalarında ve organik iyod içeren kontrast maddeler alanlarda, PBI-131 oranı, serum T-4 düzeylerinden daha yüksek bulunduğundan, bu koşulların ayırıcı tanısında yararlı olur.

HI-Radyoiyod ile yapılan diğer testler

Yeterli derecede faydalı olmadığından ve iyod yetersizliğinden etkilendiğinden bu testler artık istisnaen uygulanmaktadır. Sürat indeksi, boyun/bacak oranı, "conversion" oranı vs. bu gruba dahildir.

C. Dinamik Testlerle Tiroidin İncelenmesi

Tiroid patolojisi saptanan vakaların bir kısmında kesin tanı ve hastalığın izlenmesi bakımından bazı dinamik testlere ihtiyaç görülmektedir. Bunlardan en sık uygulananlar şunlardır:

- I- TRH uyan testi,
- II- T3 supresyon testi,
- III-**T4** supresyon testi,
- IV-TSH uyan testi.

Bu testlerle elde edilen bilgiler her zaman kesin tam ile paralelizm göstermemektedirler. Ayrıca son yıllarda tiroidolojinin önemli destekleri araştırma katılan hassas TSH, serbest tiroid hormonu fraksiyonlarına ve değişik otoantikörlerin tayin edilebilmesi olanakları dolayısıyla, hangi koşullarda bu testlerin uygulanması gerektiği de henüz kesin olarak belirlenememiştir. Bu bölümde dinamik testlerin endikasyonlarını, yararlarını ve sınırlarını özetleyeceğiz:

- 1- TRH uyan testi (58)

Bizim TRH uyarı testi uygulamamız şöyledir: Hastadan (o) dakikada kan alındıktan sonra 400 ug sentetik TRH intravenöz bolus halinde i dakikada verilmekte ve ardından 20 (veya 30), 40 ve 60. dakikalarda kan alınarak serumda TSH tayini yapılmaktadır. Hipotalamik rahatsızlıklarda, gecikmiş cevabı meydana çıkarmak için 90. veya 120. dakikalarda da kan alınmaktadır.

Bizim uygulamamızda, ötiroid vakalarda teste *normal cevapta* ortalama 5-15 uU/ml artış olurken (veya, zerkten **15-30** dakika sonra bazal TSH değeri **2-5** misli artarken), hipotiroid vakalarda 15 uU/ml üzerinde bir artış saptanmıştır. Maksimal artış ötiroid vakalarda 20. ve 40. dakikalarda olmuş,

hipotiroid hastalarda ise maksimal artış 40. dakikada saptanmıştır. Hipertiroid hastalarda maksimal artış 40. dakikada saptanmış ve ortalama artış 2 uU/ml'ini altında kalmıştır. Bu sebeple, 15 uU/ml üzerindeki artışları *aşın cevap*, 2 uU/ml altındaki artışlar *cevapsız* ve 2-5 uU/ml arasındaki artışları ise *düşük cevap* olarak kabul ediyoruz.

Klinik uygulamalarda yararları ve sınırları:

Hassas TSH uygulamasından beri TRH uyarı testi uygulamaları seyrekleşmiştir. Çünkü hassas TSH ile TRH'ya TSH cevabını öngörmek imkanı doğmuştur. Gerçekten, hem normal şahıslarda, hem de tiroid hastalıklarında h-TSH düzeyleri TRH uyarısına TSH cevabı ile paralelizm göstermektedir. Örneğin, 0.1 uU/ml in altında saptanan TSH değeri TRH'ya cevapsızlık ile eşdeğer olduğu kabul edilmektedir.

Bizim elde ettiğimiz sonuçlara göre TRH kullanılışı için şu endikasyonlar ve sınırlar saptanmıştır (Tablo 9):

– Tirotoksikoz vakalarının önemli bir bölümünde TRH'ya TSH cevabı alınmaz. Ancak, bir kısım ötiroid sıcak nodul, oftalmik Graves hastalığı ve bazı ötiroid guvatr vakalarında da TRH'ya TSH cevabı alınmadığı hatırlanmalıdır. Ayrıca, TSH adenomuna bağlı tirotoksikoz vakalarında hem TSH, hem tiroid hormonları yüksektir; ayrıca, bu vakalarda TRH'ya TSH cevabı değişmez.

– Primer Mpotiroidizm vakalarında TRH'ya TSH cevabı normal sınırların üzerindedir. Adenohipofiz lezyonlarında TRH'ya TSH cevabı normal veya düşüktür. Yalnız bazı prolaktinoma vakalarında TSH cevabı yüksektir.

Latent hipotiroidizmin meydana çıkarılmasında tanı için yararlıdır.

– TRH testine, ötiroid guvatr vakalarının bir kısmında aşırı cevap alınmıştır (58). Bu bulgu, ülkemizdeki latent hipotiroidi vakalarının bir ifadesi olarak kabul edilmiş ve bir otoimmün mekanizmanın rolü düşünülmüştür. Bu vakaların yakından ve TSH tayinleri ile izlenmesi ve aşikar Mpotiroidizm gelişince tiroid hormonu tedavisine alınmasını önermekteyiz (58).

– Tiroid dışı sistemik hastalıklarda ve bazı psşik bozukluklarda TRH'ya TSH cevabı normal veya düşük bulunabilir.

– İyodlu preparatlar (iyodlu kontrast maddeleri ve amiodaron gibi) almış hastalarda TRH'ya TSH cevabı yüksektir.

Tablo 9. Değişik Koşullarda, TRH Uyarısı ile Saptanan TSH cevabı (30,36,57,58,99)

TRH'ya cevapsızlık veya düşük cevap alınan koşullar:	TRH'ya aşın cevap alınan koşullar	TRH'ya değişik cevaplar alınan koşullar:
<ul style="list-style-type: none"> — Tirotoksikoz — Latent tirotoksikoz — TSH salgılayan adenom — Farmakolojik ajanlar: <ul style="list-style-type: none"> • Dopamin • Tiroid hormonu ile supresif tedavi • Glikokortikoid tedavisi (uzun süre) • Somatostatin 	<ul style="list-style-type: none"> — Hipotiroidizm — Latent hipotiroidizm — Fonksiyonel aşın TSH salgısı — Farmakolojik ajanlar: <ul style="list-style-type: none"> • İyodürler ve iyodlu kontrast maddeler • Amiodaron • Anti-tiroid ajanlar • Dopamin antagonistleri • Östrojenler • Teofilin — Genel tiroid hormonu rezistansı — İzole hipofizer tiroid hormonu rezistansı 	<ul style="list-style-type: none"> — Endemik guvatr N, ↓, ↑ — Tedavi görmüş tirotoksikoz N, ↓ — Oftalmik Graves hastalığı N, ↓, ↑ — Hipotalamik hastalıklar ↓, N, ↑ — Akromegali N, ↓ — Cushing hastalığı ve Nelson sendromu N, ↓ — Prolaktinoma ↓, N, ↑ — Hipofizer nanizm N, ↑ — Non-fonksiyonel hipofiz adenomu N, ↓ — Depression N, ↓ — Anorexia nervosa N, ↓ — Tiroid dışı hastalıklar N, ↓ — Açlık N, ↓ — İleri yaş N, ↓ — Tiroid hormonuna izole periferik rezistans N — Propranolol N, ↓

— Uzun süre L-tiroksin almış olan hastalarda TRH'ya TSH cevabı alınmamakta veya düşük cevap alınmaktadır (Serum tiroid hormonu düzeylerini yükseltmeyecek kadar küçük dozlarda verilmiş olsada, L-tiroksin tedavisi TRH'ya TSH cevabını baskılar).

— Yaşlılarda ve uzun süre glikokortikoid etkisi altında kalmış kimselerde TRH'ya TSH cevabı düşüktür.

— TRH uyarı testi, önceki durum bilinmeden tedavi sonrasında uygulandığında, teste cevapsızlık veya düşük cevap alınması, geçirilmiş hastalığın muhtemelen toksik tipte olduğunun kanıtı olabilir.

II- T₃ Supresyon testi (58)

Çeşitli laboratuvarlarda farklı yöntemler ile yapılmaktadır. Bizim uygulamamızda, bazal radyoaktif iyod uptake'lerini (bilhassa 24 saatlik 1-131 uptake) ölçtükten sonra, hastaya 10 gün süre ile günde 100 ug (4x25 ug) triiodotironin per os veriyoruz. Sonuncu gün 1-131 uptake'ine göre %50'den daha fazla düşmesini normal cevap olarak kabul ediyoruz. Diğer bazı araştırmacılar 7 gün süre ile günde 3 defa 25 ug triiodotironin vererek testi uygulamaktadırlar.

Klinik uygulamada yararları ve sınırları:

TRH uyarı ve hassas TSH tayinleri pratik uygulamaya konduktan sonra T₃ supresyon testi artık nadiren kullanılmaktadır.

— Tirotoksikoz vakalarında 1-131 uptake'inin değişmediği saptanarak lezyonun otonomisi meydana çıkarılabilir.

— Anti-tiroid tedavi ile elde edilen remisyona saptanmasında, etiolojik faktörün supresibilite kazandığını göstererek, T₃ supresyon testi, TRH uyan testinden daha iyi bilgi vermektedir.

— Oftalmik Graves hastalığında tiroidin 1-131 uptake'inin supresibl olmadığına saptanması tanıyı doğrular.

— Kardiyak patolojisi olan hastalarda ve yaşlılarda TRH uyarı testi, T₃ supresyon testine tercih edilmelidir.

III-T₄ Supresyon testi (56,58)

Bu testte tek doz olarak verilen 3 mg. tiroksinden bir hafta sonra tayin edilen 24 saatlik 1-131 uptake'i normalde %50'nin üzerinde düşüş gösterir. Tirotoksikozda bu düşüş saptanmaz. T₃ supresyon testi gibi aynı amaçlarla kullanılır. TVün, T₃'e dönüşüm defektlerinin tanısında yararlıdır (56).

IV-TSH uyan testi (81)

TSH testi, 3 gün süre ile, hergün 10 ünite TSH adaleye zerkedilmek suretiyle yapılmaktadır. Kullanılma amacına göre TSH'nun etkisi tiroidin 1-131 uptake'i ve tiroid sintigramının testten evvel ve son TSH zerkinden 24 saat sonra tekrar edilerek araştırılır.

TSH zerkine bağlı nadir bazı yan etkiler olabilir: En önemlisi, ölüme dahi neden olabilecek anafilaktik reaksiyondur. Bunu önlemek için test dozunun zerkinden evvel TSH ile deri içi hassasiyet testinin uygulanması ve herhangi bir reaksiyon saptanmazsa test dozu zerkedilmelidir. Bunun dışında, gene nadiren tiroid ve tükrük bezinde hassasiyet, ürtiker, tirotoksik belirtiler, anjinal ağrı ve ritim bozuklukları gözlenebilir.

Klinik uygulamada yararları ve sınırları:

1. Klasik olarak primer ve sekonder hipotiroidizmin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bunun için testten evvel ve TSH zerkinden 24 saat sonra tiroidin 1-131 uptake'leri tayin edilerek birbiri ile kıyaslanır. Tiroidin 1-131 uptake'inin anlamlı bir düzeyde yükselmesi sekonder, değişmemesi primer hipotiroidizmin işareti olarak kabul edilir. Hassas TSH yönteminin yayılması ile bu uygulama istisnai olarak gerekmektedir.

2. Sintigrafik olarak yalnız bir lobda 1-131 birikmesi saptanan vakalarda, TSH uyarısı ile diğer lobda negatif "feed-back" etkisi ile baskılandığından dolayı görüntü elde edilemediğini veya hemiagenesis dolayısı ile görünmediğini meydana çıkarmak mümkündür. Bunun için TSH zerkinden evvel ve son zerkten 24 saat sonra tiroidin 1-131 sinligranı yapılır. Görüntü değişikliği saptanmayan vakalarda hemiagenesis düşünülmelidir. Görüntü vermeyen bölümdaki nodüllerin gerçekten hipoaktif olduğu veya baskılandığından dolayı görüntü vermediği de bu uygulama ile meydana çıkarılabilir. Ayrıca, hiperaktif nodulun dışındaki baskılanmış tiroid dokusunda, TSH zerkleri ile 1-131 uptake'inin belirmesi, nodulun cerrahi tedavisinden sonra bırakılan dokuda aktivitenin başlayacağı öngörülebilir.

3. Otoimmün veya virutik kaynaklı tiroiditlere bağlı olarak gelişen geçici tirotoksikozu, thyrotoxicosis factitia'dan ayırmak için bu test yararlı olmaktadır. Gerçekten, geçici tiroiditlerde TSH'ya herhangi bir cevap alınmadığı halde, thyrotoxicosis factitia'da, tiroide fibroz atrofi gelişmemişse, glandın 1-131 uptake'i yükselir (30).

D. Görüntülü İncelemeler

Bu gruba giren incelemelerden pratik uygulamalarda en ziyade aşağıda sıralanan ve tiroidin morfolojisini (longitudinal ve transversal boyutları, şekil ve tiroid içi strüktürleri) inceleyen in-vivo testlerden yararlanılmaktadır.

1- Tiroidin sintigrafik incelemeleri,

II Tiroidin fluoresans sken'i,

III-Tiroidin ultrasonografik incelemeleri,

IV-Tiroidin radyolojik incelemeleri

V- Tiroidin termografik incelenmesi

I- Tiroidin-sintigrafik incelemeleri (Scintiscanning) (30,57,93) .

Tiroid glandının sintigrafik incelemeleri için memleketimizde 1-131 (radyoyod) ve "Tech-99 m pcrtechnetate" kullanılmaktadır.

Tiroid kanserinin radyoyod tutan metastazlarının meydana çıkarılması için yapılan tüm vücut sintigrafisinde 1-131 kullanılmaktadır. Kemik metastazlarını meydana çıkarmak ve yumuşak doku metastazlarının doğru lokalizasyonu için Tech. MDP kompleksi ile tüm kemik sintigrafisi yapılmaktadır. Bunların dışında diğer radyoyod izotopları (1-123, t-125). 1-131 ile işaretli anti-Tg ve Tech 99m pyrophosphate değişik amaçlar için kullanılmaktadır. Bazı özel amaçlar için önerilen Se-75 methionin, Ce-125, Ga-67, P-32 de denenmiş fakat başarılı sonuçlar elde edilememiştir.

Bu testlerin hepsinde radyoizotoplar in-vivo kullanılmaktadır. Bunlardan Tech 99 m bileşikleri tiroid glandı tarafından alınmasına rağmen, radyoyod izotoplarından farklı olarak, tiroid içinde organik forma geçmez; bu sebeple tiroid hormonogeneze incelemelerinde kullanılamaz. Bu özellikleri dolayısı ile Tc-99m transport (veya trapping) tracer'i, radyoyod izotopları ise organifikasyon tracer'i karakterini taşımaktadırlar.

Folikül hücrelerinden kaynaklandığı için Tiroglobulin (Tg) sentezinin yer aldığı, fakat 1-131 izotoplarını yakalamadığı için görüntü vermeyen tiroidin differansiye kanser metastazlarını saptamak için 1-131 ile işaretli anti-Tg kullanılması önerilmiştir (19).

Radyoaktif materyelin cinsine göre glandın tarama zamanı değişmektedir: Tech. 99m, tiroid glandında organifiye olmadığı için damar içerisine verildikten 20-30 dakika sonra sintigram elde edilebilmektedir. Halbuki, radyoyod izotopları için olağan olarak 24 saat beklenmesi önerilir. Tiroid kanserlerinin metastazlarının görüntülenmesi için 1-131 verildikten 2,3 ve 4. gün tüm vücut sintigrafisi gerekir, tiroid glandının sintigrafik incelemelerle boyutlarının saptanması, ultrasonografik incelemelerle saptanan boyutlar kadar gerçeğe uygun değildir. Bununla beraber, tiroid

loblarmm, mernleketimizde yapılan ölçümleri göre, iyod yetersizliği olmayan bölgelerdeki boyutları şöyledir:

Longitudinal: 40-50 mm

Transversal: 15-23 mm

Derinlik: Bu yöntemle pratik olarak ölçülememektedir.

Iyod yetersizliğinin etkisi ile lobların her üç boyutunda da genişleme saptanabilir. Ön-arka görüntü dışında, arka plandaki nodüllerin meydana çıkarılması için, oblik ve lateral inceleme de yapılmalıdır. Nodüler veya ektopik strüktürlerin doğru lokalizasyonu için bir Co-57 kaynağı ile işaretlenmesi gerekir.

Difüz guvatr vakalarının önemli bir bölümünde istmustan itibaren çeneye doğru yükselen pramidall lobu gözlemek mümkündür.

"Tech-99m perteehnetate" ile yapılan sintigrafik incelemelerde tükrük ile atılan radyoizotop özofagusta birikerek pramidall lobu taklid edebilir. Hastaya su içirmek suretiyle bu hatalı imaj giderilebilir.

Sintigrafik incelemeler için vaktile kullanılan "Rectilinear" sintigrafı cihazları, tiroid görüntüsünün sağlanması için uzun süre gerektirdiklerinden ve tiroid içi lezyonların ayırımında (resolution) çok hassas olmadıkları için yerlerini gama kamera (Scintillation camera) ya bırakmışlardır.

Klinik uygulamada yararlan ve sınırlan:

1-131 ile yapılan sintigrafik incelemeler ekseriya oldukça yüksek doz radyonuklid gerektirdiğinden, endikasyonların titizlikle konması gerekir. Uygun bir sintigrafik tiroid imajı elde etmek için hastaya 50 mikro-küri 1-131 (yarı ömürü 8.1 gün) verilmesi gerekir. Bir çok memlekette ve bilhassa gençlerde 1-123 izotopu tercih edilmektedir. Çünkü, bu izotopla tiroide radyasyon dozu, mikroüri başına 7.5 m.rad iken, 1-131 ile 800 m.raddır. Bu sebeple, zorunlu değilse ve 1-131 sintigrafisi için özel bir endikasyon yoksa, tiroid glandı sintigrafisi için "Tc-99m perteehnetate" tercih edilmelidir. Yarı ömrünün çok daha kısa oluşu (0.25 gün), monoenerjetik gama ışını neşretmesi ve organizmada neden olduğu radyasyon akümülyasyonunun düşük olması (140 kev), yani hastayı çok düşük radyasyona maruz bırakması, kısa sürede, sintigram elde edilebilmesi ve

tiroid bezinde iyod organifikasyonunu engelleyen ilaçların bu izotopla yapılan sintigrafiyi engellememesi, bu tercihin en önemli sebepleridir. Gene aynı nedenler, bu radio-nukleid'in çocuklarda, gerekli endikasyon mevcut ise, tercih edilmesi için önemli faktörlerdir.

Tiroidin sintigrafik incelemeleri için iyonik Tc-99, optimum 2500 mikroüri ve intravenöz yolla verilir. Zerkten 10-30 dakika sonra (ortalama 20 dakika) tiroid sintigramı elde edilmektedir.

Tiroid kanseri metastazlarından radyoiodu tutanların meydana çıkarılması için yapılan tüm vücut sintigrafisinde 1-131 kullanıldığım arzetmiştik. Radyoiod kullanılması gerektiren diğer koşullarda, organizmayı 1-131'den çok daha düşük radyasyona maruz bıraktığı için, 1-123 tercih edilmelidir (yarı ömrü 0.55 gün).

Iyod ve iyodlu bileşikler almış olan veya tiroid hormonu ile supresif tedavi altındaki hastalarda radyoiod ile tiroidin incelenmesi mümkün değildir. Bu hastalarda ultrasonografik incelemeler yardımcı olur.

Gebe kadmda radio-nukleid'lerle in-vivo incelemeler yapılmamaktadır. Gebelik şüphesi ve ihtimali olan kadmda, ancak menstruel kanmayı takiben radyo-nukleidlere incelemeler düşünülmelidir.

Sintigrafik incelemeleri her türlü tiroid patolojisinde uygulamak ekseriya gereksizdir. Örneğin, hafif ve ılımlı difüz guvatr vakalarında sintigrafik incelemelere gerek yoktur. Hiper-tiroidizmde, ameliyat sonucu bırakılan parçanın yeterli olup olmadığına doğrulanması için de sintigrafik incelemelere gerek yoktur. Çünkü, bu koşulda bırakılan parçanın büyüklüğü değil, salgıladığı hormon miktarı önemlidir. Bu da yalnız tiroid hormonlarının ve TSH'nin kandaki düzeylerinin tayini ile öğrenilebilir. Biz şu koşullarda tiroidin sintigrafik incelenmesini öneriyoruz:

1. Tiroidin nodüler lezyonlarının incelenmesi:

Tiroidin nodüler hiperplazisinde, nodüllerin aktivitesinin saptanmasında (hiperaktif, normaktif, hopaktif ve inaktif nodüllerin tanısı için) sintigrafik incelemeler zorunludur.

Önemli, difüz tiroid büyümelerinde, nodüllerin palpasyonla meydana çıkarılmadığı koşullarda, sintigrafik inceleme önerilir. Multi-nodüler guvatrlarda da hipoaktif veya hiperaktif-

nodüllerin izlenmesi bakımından, tiroid sintigrafisi gereklidir.

Hipoaktif nodüllerin tanısında, bir defa yapılan sintigrafik inceleme yeterlidir; tekrarı genellikle gereksizdir.

Hiperaktif nodüllerin tanısında uygulanan sintigrafik inceleme, hasta antitiroid tedavi ile ötiroid hale getirildikten sonra cerrahiye verilecekse, yani, supresyona uğramış tiroid keleşinin tekrar belirip, belirmediğini meydana çıkarmak için, ameliyattan evvel tekrar edilebilir. Her 2 durumda da TC-99m sintigrafisini tercih etmek gerekir.

Nodüllerin incelenmesi, uygulanacak tedavi türünün tayininde yararlı olabilir, bu konu ötiroid nodüler guvatr bahsinde ar/edilecektir.

Toksik olmayan otonom tiroid nodüllerinde, tiroid hormonu ile tedavinin nodulun aktivitesini baskılamadığı, tedavinin başlamasından bir süre sonra yapılan ikinci bir sintigram ile (Supresyon sintigrafisi) gösterilebilir.

Antitiroid ajanlar veya 1-131 ile tedavi gören toksik nodüler guvatr vakalarında, tedavi hedefini aşmış ise, başlangıçta hiperaktif olan nodul, hipoaktif nodüle dönüşmüş olabilir. Bu hususun gözden kaçırılmaması gerekir.

Tiroide nodüler hiperplaziye neden olmuş subakut tiroiditlerde, nodulun aktivitesi ve tedaviye verdiği cevap sintigrafik incelemelerle izlenebilir.

Tiroidin nodüler lezyonlarının incelenmesinde radyoiod ve Tech-99m ile yapılan ikili incelemede, her 2 radyo-nukleid ile elde edilen sintigramlar arasında bazı farklar saptanmaktadır (52,57).

a) Tech-99m ile görüntü verip, 1-131 ile görüntü vermeyen tiroid nodüllerinde transport mekanizması normal, iyodun organikasyonu bozuktur.

b) 1-131 ile görüntü verip technetium ile görüntü vermeyen vakalarda, transport defektine mukabil, iyod organikasyonunun normal kaldığı düşünülebilir.

c) Bazı araştırmacılar 2 radyo-nukleid ile elde edilen farklı imajın, tiroidin folliküler kanserini düşündürmesi gerektiğini rapor etmişlerdir. Bu bilgi tarafımızdan yapılan incelemelerde doğrulanmamıştır (52,57).

2. Tiroid kanserlerinin tanı, tedavi ve izlenmesinde sintigrafik incelemeler:

Tiroid nodüllerinin selim veya habis oluşu, tiroidin sintigrafik görüntüsü ile meydana çıkarılamaz. Ancak, nodulun aktivitesinde saptanan varyasyonlar (örneğin nodulun hiperaktif veya hipoaktif oluşu gibi), tiroiddeki nodüler lezyonun habislik eğilimi bakımından fikir verebilir, tiroid nodüllerinin habis veya selim karakteri ancak ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konabilir. Bu husus ötiroid nodüler guvatr bölümünde ayrıntıları ile arzedilecektir.

Tiroid kanserinin cerrahi tedavisini takiben bırakılan doku hacminin belirlenmesi için 1-131 sintigrafisi yararlıdır. Çünkü bırakılan doku parçası çok büyük ise 1-131 ablasyon dozu ile "radyasyon tiroiditi" ve larinks ödemi gelişmesi olasılığı yüksektir. Bu koşullarda verilecek 1-131 dozu 1 ay ara ile 2 defada verilerek bu komplikasyon önlenir.

Total boyun diseksiyonunu takiben tiroid dokusunun bırakılıp bırakılmadığını meydana çıkarmak veya tiroid kanseri vakalarında 1-131 tedavisini takiben aktivasyonun devam edip etmediğini kanıtlamak için 1-131 sintigrafisi ile kontrol gereklidir.

Tiroid kanserlerinin 1-131 tutan tiroid dışı ve uzak metastazlarının saptanması ve kontrollarda metastatik lezyonların gösterilebilmesi 1-131 ile yapılan tüm vücut sintigrafisi ile mümkündür. Bunun için tiroidektomiye takiben ve endojen TSH salgısını yükseltmek tiroid ve tiroid dışı metastatik lezyonların 1-131 tutmasını sağlamak amacı ile supresif tedavi (L-tiroksin) kesilir. 15 gün süre ile günde 100 ug L-triiodotironin verilir. Hasta 15 gün tedavisiz bırakıldıktan sonra 1-5 mCi 1-131 verilir. 24 saat sonra tüm vücut sintigrafisi yapılır. Lezyonların lokalizasyonunu tayinde kolaylık sağladığı ve kemik lezyonlarının saptanması için Tech-MDP kompleksi ile tüm kemik sintigrafisi gerekir. Bunun için de, 1-131 skeni yapılmadan 2 saat evvel hastaya 20 mCi Tc-MDP kompleksi verilip her 2 sken beraber yapılabilir.

3. Subakut tiroidit vakalarında, glandın harabolan ve radyo-nukleidi tutmayan bölgelerinin, sıcak nodüllerdeki baskılanmış bölgelerin aksine, TSH zerki ile reaktivasyonu mümkün değildir.

4. Kronik tiroiditlerde, sintigrafik incelemeler alacalı bir görüntü verirler. Bu vakalarda tam ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konmalıdır. Çünkü, alacalı sintigrafik görüntü neoplazik

dejeneresans gösteren tiroid glandlarında, tiroidin habis enfiltrasyona maruz kaldığı koşullarda, tiroid içi kanamalar ve nodbe dokusu gelişmiş vakalarda da gözlenebilir.

5. İstisnai olmakla beraber, konjenital tiroid ajenezisi, hemiajenizisi ve diğer glanduler anomalilerin meydana çıkarılması ve substernal, lingual ve ovarial struma vakalarının tanısı, tercihen 1-131 ile yapılan sintigrafik incelemelerle konabilir.

Hiperaktif nodüllerle, tiroidin hcmiagenesisinin ayrılması gereken vakalarda ve hiperaktif nodul tarafından baskılanmış nodul dışı bölümlerdeki hipoaktif nodüllerin tanısı için, TSH ile uyarıyı takiben tekrar edilen sintigramdan yararlanıldığı bundan evvelki bölümde arzedildi.

6. Mediastinal kitlelerin tanısında 1-131 sintigramı lezyonun karakterini meydana çıkarmakta yararlı olabilir. Bunun için kemik dokusuna penetrasyon kabiliyeti olan izotopu seçmek gerekir.

II- Floresan sken (57,87,93)

In-vivo radyoizotop kullanmadan yapılan yegane tiroid tarama yöntemi "Floresan sken" tekniği ile gerçekleştirilmektedir. Bunun için tiroidin belirli bölümleri radyoaktif "americium"dan kaynaklanan gamma ışınlamaya tabi tutulursa, bu ışınların glandın içindeki iyodla (1-127) teması geçmesi floresan X ışını emisyonuna neden olur. Bu ışınlar özel detektörlerle kaydedilir. Bu yöntem tiroid içerisindeki iyodun miktarı ve dağılımı yönünden bilgi sağlar ve lokal lezyonların iyod içeriği aracılığı ile lezyon hakkında morfolojik bilgi verir.

Klinik Uygulamada Yararlan ve Sınırlan:

1. Hastaya radyoizotop verilmesi kontrendike ise (gebelik, süt verme ve çocukta) veya sintisenle görüntü elde edilemezse (uzun süre tiroid hormonu alan hastada glandın baskılanması veya iyodla tedavi gören hastada) floresan taramadan yararlanarak tiroid dokusu incelenebilir.

2. Tirotoksik hastada floresan sken'in 2 endikasyonu vardır:

a) Aşırı antitiroid tedaviye tabi tutulan tirotoksik hastada hedefin aşıldığı koşullarda gelişen iyod yetersizliğini meydana çıkararak iatrojenik hipotiroidizmin gelişmesini önler.

b) 1-131 tedavisine tabi tutulacak hastada radyasyon ile harabolan dokudan dolaşıma atılacak yüksek miktardaki tiroid hormonunun

tirotoksikoza ağırlaştırarak, bilhassa yaşlı hastada tehlike yaratması önlenir. Gerçekten bu yöntemle 1-131 verilmeden evvel glandın tiroid hormonu yoğunluğu tayin edilip çok yüksek ise, bir süre antitiroid tedaviye tabi tutularak intraglandular tiroid hormonu miktarının azalması beklenir.

3. Bu yöntemle de hipoaktif nodüller incelenebilir. Çünkü bu tür nodüllerin iyod içeriği düşüktür.

4. Floresan tarama ile subakut tiroidit ve Hashimoto'lu hastalarda düşük iyod yoğunluğu saptanabilir (87).

111-Tiroidin ultrasonografik incelemeleri (30,93)

Ses ötesi dalgalar kullanılarak yoğunluk farkı ve buna bağlı olarak akustik fark gösteren strüktürleri, değişik eko vermesinden yararlanarak görüntülemek mümkündür. Bu yöntem sayesinde tiroid glandı içerisindeki, normal dokudan farklı eko veren nodüller saptanabilir. Ayrıca, solid yani yoğun doku ve bileşikler mültipl ekoya (hiperekoik) neden olduklarından kistik, yani sıvı içeren ve yalnız ses verip eko refleksiyonu vermeyen (hipoeoik) strüktürlerden kolayca ayrılabilir. Hava ses ötesi dalgaları nakletmez. Kemik de ses ötesi dalgaların geçişine müsait olmadığından retrosternal strüktürlerin ultrasonografik incelenmesi mümkün değildir. Bununla beraber egzoftalmilerde retroorbital mesafedeki yumuşak doku artımı ve eksternal göz adalesi hipertrofisi ultrasonografi ile meydana çıkarılabilir.

Faydalanılan ses ötesi ışınlar doku harabiyetine neden olmadığından gebelerde ve çocuklarda kullanılabilir.

Glandın arka bölümündeki nodüllerin ve heterojen nodüllerin solid bölümünün ince iğne aspirasyon biyopsisi ile incelenmesinde, hedef nodul veya bölümün lokalizasyonunda ultrasonografiden yararlanılabilir (39). (Bk. İnce iğne aspirasyonbiopsisi bölümü).

Klinik Uygulamada Yararlan ve Sınırlan:

1. Ultrasonografik incelemelerin en önemli kullanım alanı, solid ve kistik nodüllerin ayırıcı tanısındaki yararlarıdır. Bu yöntem ile bir üçüncü tür nodüller lezyonun, yani heterojen nodüllerin tanısı da mümkündür. Bu sonuçlar hem solid, hem de kistik bölümleri içeren mikst nodüllerdir. Normal tiroid dokusununkine eşit eko örneği veren nodüller izoeoik olarak tanımlanmaktadır.

Ultrasonografi bir nodulun boyutları hususunda da doğru bilgiler sağladığından bir nodüler guvatrın tedavisinde lezyonun hem eko intansitesindeki değişikliklerin, hem de boyutlarındaki değişikliklerin izlenmesi imkanını verir. Bu yönden, nodüler lezyonların L-tiroksin ile süpresif tedavisinde özel bir önem taşır.

Yüksek rezolusyonlu, 4 mHz sektör prob ve doku eşdüzeyi yastık altında, ultrasonografi ile 2 mm boyutlarındaki nödülleri seçmek mümkündür (31,101). Solid-kistik nodul ayırımı ancak 3 mm boyutlardaki nödüllerde mümkündür.

Tiroid bezinin bu yöntem ile saptanan normal boyutları şöyledir:

Longitudinal: 40-50 mm.

Ön-arka: 15-20 mm.

Transvers: 12-19 mm.

Hemen ilave edelim ki sintigrafide olduğu gibi, ultrasonografi ile de selim lezyonların habis lezyonlardan ayrılması imkanı yoktur. Bunun bir tek istisnası, medüller tiroid kanserlerinde tanı için ultrasonografik verilerin yararlı olabileceğidir (24).

Toksik nodüllerde, nodul dışındaki baskılanmış tiroid dokusunun incelenmesi ultrasonografi ile mümkündür.

2. tyod tedavisi veya tiroid hormonları ile süpresif tedavi altındaki hastalarda sintigrafik incelemeler iyi sonuç vermediğinden ultrasonografiden faydalanılabilir.

IV-Tiroidin radyolojik incelemeleri

1. Tiroid bölgesinin röntgen ışınları ile incelenmesinden bazı yararlı bilgiler sağlanabilir:

a) Kalsifikasyonlar:

– Papiller kanserlerde tiroid içerisinde gözlenen ince benek şeklindeki kalsifikasyon odaklarını (Psammom cisimcikleri) meydana çıkarmak mümkündür.

– Çok eski tiroid büyümelerinde glandın genel kalsifikasyon görüntüsü saptanabilir.

– Eski multinoduler guvatrlarda halka ve tabakalar halinde kalsifikasyon odakları görülür.

– Geçirilmiş tiroid içi kanamalar odaklar halinde kalsifikasyon tabakaları oluşturur.

– Alacalı tiroid içi kalsifikasyonu ile beraber bulunan bir ötiroid hiperplazi türü bir ailede gözlenmiştir. Glandın iyod açlığı ile beraber bulunan bu nadir patolojik bulgunun nedeni bilinmemektedir (84).

b) Tiroidin intratorasik büyümesi ve trakea ve özofagus üzerine baskısı radyolojik olarak saptanabilir.

c) Çocukluk yaşındaki hipotirözizmde ait "epifizer disjenezi" radyolojik incelemelerle meydana çıkarılabilir.

2. Tiroidin özel koşullarda yapılan anjiografi ve lenfografik incelemeleri ile gland içindeki nödüller ve lenf bezleri incelenebilir.

3. Bilgisayarlı tomografi (BT veya (T) pahalı bir iricelemelc yöntemi olduğundan ancak gerçekten gerekli olduğu koşullarda uygulanmalıdır. Ayrıca, yüksek miktarlarda iyodlu kontrast madde kullanımını gerektirdiğinden radyoiod tedavisi planlanan hastalarda uygulanmamalıdır.

Intratorasik lezyonlar. göğsün kemik strükürleri dolayısı ile ultrasonografi ile incelenemediğinden, BT ile incelenmelidir. Bilhassa habis lezyonlarda etraf dokulardaki infiltrasyon BT ile meydana çıkarılabilir.

Tiroid hormonu ile süpresif tedavi altında bulunan hastalarda radyonuklidlerle sintigrafik incelemeler tiroide ait iyi bir görüntü vermez. Bunlarda uygulanan ultrasonografik incelemeler de yeterli olmazsa BT ile inceleme gerekir,

Egzoftalmi vakalarında, retro-orbital doku ve eksternal göz adaleleri ultrasonografi ile görüntü vermezse, BT'den yararlanılabilir (30).

4. Nükleer manyetik rezonans (NMR) uygulamaları da BT gibi çok pahalı inceleme grubundadır; kesin endikasyonların dışında müracaat edilmemelidir. Orhita ve Mcdiasten incelemelerinde, BT'nin yararlı olmadığı koşullarda NMR'dan yararlanma düşünülmelidir.

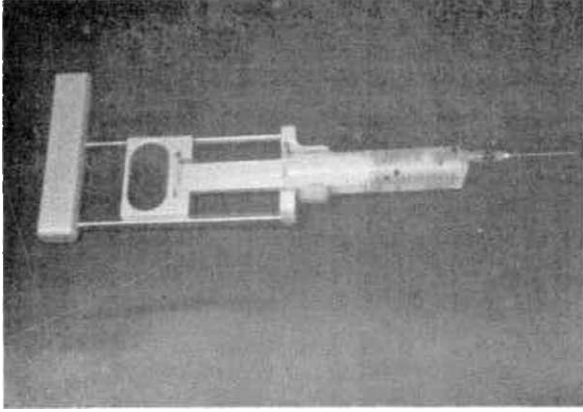
5. Uzun süreli hipotirözizm vakalarında adenohipufiz hiperplazisi veya mikroadenom gelişebilir. Bunlar Seifla Turcica'nın röntgen ışınları veya BT ile incelenmesi ile görüntülenebilir (61).

V- Tiroidin Tennografik İncelemeleri

Habis lezyonların selim lezyonlardan metabolik olarak daha aktif olabileceği prensibinden hareketle önerilen bu yöntem, pratik amaçlar için kesin bilgiler sağlayamadığı için birçok merkezde terk edilmiş yöntemler arasına girmiştir.

E. Tiroidin İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİAB)

Tiroidin bir kısım lezyonlarının doğru tam ve uygun tedavisinin seçilmesi için son yıllarda, yarar-



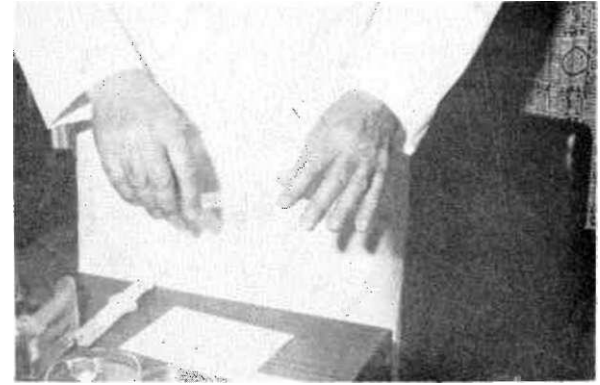
Şekil 1. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (TtAB) uygulama tekniği



Şekil 3. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (TİAB) uygulama tekniği



Şekil 2. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (TİAB) uygulama tekniği



Şekil 4. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (TİAB) uygulama tekniği

larının inkar edilmesi mümkün olmayan, değişik yöntemler geliştirilmiştir. Bundan evvelki sayfalarda tiroidin sintigrafik ve ultrasonografik incelemelerinin bu yöndeki yararları ve sınırları özetlendi. Bu yöntemler arasında en önemli yeri, bu bölümde arzedeceğimiz, "İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi" (TİAB) tutmaktadır. Gerçekten, TİAB hastayı gereksiz cerrahi müdahaleden kurtararak,

per ve post-operatuar komplikasyonlara maruz kalmasını önlemektedir.

Tiroîd glandının iğne biyopsisinde 2 önemli dönüm yaşanmıştır:

a) Vim-Silverman iğnesi ile yapılan biopsi: Halen çok sınırlı incelemelerde ve zorunlu olan koşullarda uygulanmaktadır.

b) İnce iğne aspirasyon biyopsisi: Tiroiddcn başka meme, prostat, lenf bezi, kemik iliği, karaciğer vs. gibi organ ve dokuların incelenmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. Bizim bu sonuncu yöntem ile elde ettiğimiz sonuçlar ve önerilerimiz ayrı bir yazı halinde ayrıntıları ile yayınlanmış olduğundan, burada teknik bilgiler, endikasyonları ve yararları, komplikasyonları, elde edilebilecek bilgilerin sınırları kısaca verilecektir (11,64,65).

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin başarılı olması ve yeterli materyelin sağlanması için aşağıda özetlediğimiz yöntemin eksiksiz ve dikkatle uygulanması gerekir.

Teknik (64) (Resim 1,2,3,4):

İnce iğne aspirasyon biyopsisi için 20-25 kalibre (gauge) iğne ve 10 veya 20 ml. plastik "disposable" enjektörler kullanılmaktadır. Tek elle manipülasyonu kolaylaştırdığından dolayı, bir piston tutucusunun (Camcco syringe holder) kullanılması yararlıdır (7,21,27,28,74,75,76). Bizim solid tiroid lezyonlarında olağan olarak tercih ettiğimiz 21 kalibre iğne ile yeterü materyel elde edilebilmektedir. Kist sıvısının boşaltılmasında bir numara daha geniş iğne (20 kalibre) kullanılabilir. Uygulamanın bir yardıma ile beraber yapılması önerilir.

İnce iğne aspirasyon biopsisinde lokal anesteziye gerek yoktur. Boynu gerilmiş olarak (baş, muayene masasının kenarından hafifçe sarkıtılarak veya boyun bir yastıkla desteklenerek) decubitus pozisyonunda yatan hastada, biopsiyi yapan uzman, ellerinin asepsisini ve hastanın boyun derisi asepsisini uygun bir yöntemle sağladıktan sonra (lyod allerjisi olan hastada lokal asepsi için teinture d'iode kullanılmamaktadır. Biz cilt asepsisi için Baticon'u tercih ediyoruz), sol elle tiroid nodülü veya lobu iki parmak arasında tesbit edilerek, sağ elle tutulan enjektörün iğnesi nodul veya loba sokulur. Piston çekilerek enjektör içerisinde yeterli vakum yapıldıktan soma, piston çekik pozisyonda tutularak ve iğne, nodul veya lobdan çıkarılmadan, ılımlı hareketlerle lezyon içerisinde değişik birkaç yönde çekilip sokularak yeterli materyel aspire edilir veya nodulun hacmine göre, bir kaç yerinden aspirasyon yapılabilir. Yeterli materyelin elde edilemediği koşullarda pistonu yavaşça bırakıp tekrar çekmek suretiyle absorpsiyonun birkaç defa tekrarlanması önerilir. Enjektörün alt ucunda kan damlası belirince, iğne içerisindeki materyalin enjektör içerisine emilerek yayılmasını önlemek için, piston yavaşça bırakılarak enjektör içerisindeki vakuma son verilir; iğne yerinde bırakılarak enjektör iğneden ayrılır; sonra iğne ayrı olarak çıkarılır ve aspirasyon yeri 15-20 dakika alkollü pamuk veya steril gaz bezi ile bastırılır. İğne yeri bir küçük yara bandı ile kapatılır. Uygulama dolayısı ile hassasiyet gösteren hastaların rahatlamaları için, aspirasyondan sonra yarım saat kadar bekletilmeleri önerilir. İğne, içerisine hava çekilmiş enjektöre tekrar takılır; piston itilerek iğnenin içerisindeki materyelden birer damla lamlar üzerine boşaltılır; diğer bir lamın kenarı ile materyel lam üzerine yayılır; havada kurutulur

(veya kullanılacak boyama tekniğine göre alkolde tesbit edilir). Lam üzerinde ki materyelde katı fragmanlar varsa, bunların üzerine lamın yayıcı yüzü bastırılarak yaymalar tamamlanır.

Şayet, aspirasyon materyelinde fazla miktarda kan mevcutsa, bir gaz bezi ile kanın fazlası emilir, geriye kalan katı materyel yayılır. Elde edilen materyel 0,5 cc'dcn fazla ise, pıhtılaşmasını önlemek için üzerine 20 cc fizyolojik serum konur, santrifüj ile sediment ayrılır ve aynı incelemeye tabi tutulur (22).

Elde edilen materyel yetersiz ise biopsi tekrar edilebilir. Materyelin pıhtılaşmasını önlemek için özetlenen prosedürün süratle gerçekleştirilmesi gereklidir. Materyel bir sitolog tarafından boyanarak incelenmek üzere sitoloji laboratuvarına gönderilir. Yönteme adaptasyon bakımından, ilk denemelerin, deneyimi olan bir uzmanla birlikte yapılması gerekir.

İnce iğne aspirasyon biopsisi esnasında kistik lezyonlar tedavi ve tam amacı ile boşaltılır; elde edilen sıvı santrifugasyona tabi tutularak ayrılan sediment aynı yöntemle yayılır ve sitolojik incelemeye arz edilir.

Preparatın boyanmasında değişik yöntemler, örneğin, May-Grünwald-Giemza, Heamatoxylin veya Papanicolaou yöntemleri kullanılmaktadır. Bizim sitologlarımız havada kurutulmuş preparatların May-Grünwald-Giemza boyamasını pratik amaçlar için yeterü bulmaktadırlar. Papanicolaou boyası kullanılacaksa preparatın etil alkolde tebiti gerekir (21,73).

Preparatların boyanmasında bunlardan başka, Metakrom-B, hematoxylin-eosin ve amiloid gösterilmek istendiğinde, Kongo kırmızısı gibi boyalar da kullanılmaktadır.

— *TIAB endikasyonları ve yararları:*

TIAB endikasyonları şöyle özetlenebilir:

1. Tiroidin nodüler lezyonları: Tiroid bezindeki fokal veya lokalize büyümeler, klinik bir ifade olan "Nodüler hiperplazi" deyimini ile tanımlanmaktadır. Bu deyim içine, adenomlar, kistik tiroid nodülleri, adenomatöz hiperplaziler, fokal tiroidit, primer kanser, metastatik kanser, lenfoma, post-operatif nodüler residivler ve piramidal lobun nodüler hiperplazileri v.s. girmektedir. Ancak, habisleşmeleri ve prognoz bakımından farklı oluşları ile ayırıcı tamda dikkate alınmaları gereken bazı selim fokal difüz yapılar da bu

deyimin içine girmektedir. Bunlar, lokalize hiperplazi, lobulasyon, tiroidin hemigenezisi, piramidal lobun difüz hiperplazisi ile tiroid bölgesi ve civarındaki ektopik tiroid dokusudur. Bu sonuncu grup, sintigrafik olarak difüz, homojen, ultrasonografik olarak, izoekoik ve homogen oluşları, çevreden ekojenite farklılığı göstermemeleri ile ve şüphesiz tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi ile tanınırlar. Bu koşulların önemi, iyi incelenmediği ve yalnız klinik bilgilere dayanıldığına, gereksiz cerrahi tedaviye tabi tutulmalarıdır. Halbuki, bu koşullardan bir kısmı tedavi gerektirmez, diğerleri de dahili tedavi ile şifa bulabilirler. Toksik nodüller guvatrda, gerekli ise ince iğne aspirasyon biopsisi, hasta ötiroid olduktan sonra uygulanır. Toksik olmayan hiperaktif nodüllerin ince iğne aspirasyonu herhangi bir özel hazırlığı gerektirmez.

Tiroid bölgesindeki kistik nodüllerin hem tanı, hem de tedavisinde ince iğne aspirasyon biopsisinden faydalanılır. Gerçekten kistik lezyonun boşaltılması ile uygulanan tedavi ile beraber, elde edilen materyelin sitolojik incelenmesi tanıda yararlıdır.

Tiroidin kistik nodülleri, dermoid kist, kist hidatik, soğuk abse ve spontan olarak kaybolan tiroid içi selim kanamalarından ayrılmaktadır. Hidatik kist hariç, bunlarda da kesin tanı ince iğne aspirasyon biopsisi ile konur ve her birine özel tedaviler uygulanır. Hidatik kist şüphelenilen kistik lezyonlarda, olağan olarak TIAB uygulanmaz.

2. Ötiroid, kronik, subakut ve geçici tiroiditler: Bunlar arasında otoimmün kronik tiroiditler (Hashimoto hastalığı) en önemli yeri işgal etmektedir. Bilhassa Hashimoto tiroidit'inin sero-negatif türleri yalnız ince iğne aspirasyon biopsisi ile teşhis edilebilmektedir.

3. Mikst (Heterojen) nodüllerin solid bölümlerinin ve tiroidin derin bölümlerindeki nodüllerin tanısı için yapılan ince iğne aspirasyon biopsisi ultrasonografi ile yönlendirilerek uygulanabilir (39,120).

4. Cerrahi müdahalelerin mümkün olmadığı hastalarda tanı için, invaziv anaplastik kanser düşünülen vakalarda, hastayı gereksiz cerrahi müdahaleden kurtarmak için ince iğne aspirasyon biopsisi uygulanır.

5. İnce iğne aspirasyon biopsisi tekniğinin tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en büyük

önemi, kanser tanısı konusunda yapılacak ameliyatın genişliğinin önceden planlama olanağı vermesidir.

TIAB'in endokrinoloji kliniklerinde rutin hale gelmesi, birçok hastayı gereksiz cerrahi müdahaleden kurtarmakta ve tedavi türünün seçilmesinde yardımcı olmaktadır.

— *TIAB'in komplikasyonları:*

21-25 kalibrelik iğne ile yapılan ince iğne aspirasyon biopsisinin önemli bir komplikasyonu yoktur. İstisnai olarak hematoma veya ekimoz gözlenebilir. Nadiren birkaç geçici "recurrent nerve palsy" bildirilmiştir. Bizim 3304 vakalık TIAB uygulamamızda hiçbir komplikasyon gözlenmemiştir (64). TIAB ile hiçbir tümör hücresi yayılması bildirilmemiştir (64).

Sonuç:

Şüpheli sonuçların azaltılması ve ince iğne aspirasyon biopsisi ile kesin tam için şu dört önemli koşul yerine getirilmelidir:

a) Biopsinin başarı olmasında ve yeterli materyel sağlanması zorunludur.

b) İnce yayılmış ve iyi hazırlanmış bir preparat (havada kurutulan ve May-Grünwald-Giemsa ile boyanan bir preparat genellikle yeterlidir) gereklidir.

c) Bilhassa tiroid sitolojisinde uzman bir sitolojist patolog tarafından incelenmesi, en önemli koşullardan biridir.

d) İnce iğne aspirasyon biopsisinin, klinik, biyolojik, sintigrafik ve ultrasonografik incelemelerle beraber değerlendirilmesi kesin tanıya götüren en uygun yoldur.

— *Sınırları:*

Bizim uyguladığımız şekilde TIAB, malign tiroid hastalıklarının saptanmasında %98.9 oranında başarı olmuştur, hiçbir yalancı pozitif sonuç gözlenmemiştir (64).

F. Tiroid hormonlarının sentez, transport ve etkilerindeki genetik defektlerin ve tiroid ile ilişkili bileşikler ve TSH'ya ait konjenital anomalilerin tanısında faydalanılan testler (5,36,56-58,97,112)

Tiroid metabolizmasındaki konjenital anomaliler tiroid glandı hiperplazisi ve hipotiroidizme neden olabilirler. Konjenital defektler,

Tablo 10. Genetik Tiroid Hormonogenez Dönüşüm ve Etki Defektleri ve Tiroid İle İlişkili Bileşikler ve TSH'ya Ait Anomaliler (36,56-58,97)

A. Tiroid hormonları biyosentezine ait defektler (intraglandular defektler):		
Genetik defekt türü	Klinik durum	Laboratuvar ve tanı
1. Organifikasyon defektleri: İnorganik iyodun organik iyoda dönüşümü ve tirozil ucuna bağlanma defektleri. Pendred sendromu. (peroksidaz, Tg, H ₂ O ₂ ve Pendred sendromunda 8. sinir sağırılığı)	Guvatr + hipotiroidizm + somatik ve mental gerilik. Pendred sendromunda sensorinöral sağırılık	Perchlorate ile iyodürlerin (ve I-131'in) tiroidi süratle terketmesi
2. Tiroglobulin sentez defekti ve tiroidde (ve periferide) anormal iyodlu proteinlerin belirmesi	Guvatr + bazı vakalarda hipotiroidizm ve mental gerilik	PBI ve T4 RIA'nın beraber tayini, ikisi arasında fark büyükse PBI anormal proteinleri içermektedir.
3. İyodlu tirozinlerin eşleşmesi defekti	Guvatr + hipotiroidizm + mental gerilik	- Süratli 1-131 uptake'i - Tiroid hormonları yapımında azalma
4. İyodlu tirozinlerin deiyodinyasyon defekti	Guvatr + hipotiroidizm + mental gerilik	- 1-131 verililişini takiben dolaşımda yüksek miktarda MIT ve DIT saptanışı - 1-131 ile işaretli MIT ve DIT /erkinli takiben idrarda aynı materyelin saptanması
5. Tiroid glandından anormal iyodür kaçağı	Ailevi guvatr	- Tiroidden anormal inorganik iyod kaçağı - "Perchlorate" boşaltma testi negatif - Yüksek 1-131 uptake'i - İdrarla yüksek miktarda inorganik iyod atılışı
B. Tiroid hormonlarının periferik dönüşüm ve etki defektleri:		
Genetik defekt türü	Klinik durum	Laboratuvar ve tanı
1. T ₄ 'ün T ₃ 'e dönüşüm defekti (periferik deiyodinyaz yetersizliğine bağlı "conversion" defekti)	Guvatr + komplet vakalarda hipotiroidizm	- T ₄ yükleme ile dolaşımdaki T ₃ düzeylerinin yükseltilmemesi (56)
2. Tiroid hormonlarına genel hipofizer veya periferik rezistans (tiroid hormonuna doku cevabındaki defekt).	Bk. Tiroid hormonlarına periferik rezistans sendromları	
C. Tiroid metabolizması ile ilişkili element, bileşik ve hormonların taşınma ve sentez defektleri:		
Genetik defekt türü	Klinik durum	Laboratuvar ve tanı
1. TSH sentez defekti ve TSH'ya cevapsızlık (TSH reseptör defekti, C-AMP etkisi engellenmiştir).	Konjenital hipotiroidizm + Tiroid hacmi normal	- TSH düzeyleri yüksek - TSH uyan testine cevap alınmaz.
2. İyodür transport defekti (Tiroidde iyod birikimi yetersizliği = hücre membranında iyod taşıyıcı protein veya fosfolipid eksikliği)	Guvatr + Hipotiroidizm	- Tiroidin 24 saatlik 1-131 uptake'i düşük - TSH uyarısı ile 1-131 uptake'i yükselmez - Tükrük/plazma 1-131 oranı I'in altındadır - Tiroidin iyod içeriği düşüktür - İyod tedavisi ile şifanın sağlanması
3. Dolaşımdaki taşıyıcı protein defekti TBG, TBPA ve albumin düzeylerindeki konjenital kalitatif ve kantitatif anomaliler ve ailevi disalbuminemi hipertiroksinemi	Ötiroid	- Taşıyıcı proteinlerde kantitatif anomaliler - Bağlı hormon düzeyleri yüksek, serbest hormon düzeyleri normal - Taşıyıcı protein anomalilerine neden olan aköz nedenlerin uzaklaştırılması

a) Tiroid hormonlarının gland içerisindeki sentezinde görülebildiği gibi,

b) Tiroid glandı dışında T₄'ün T₃'e periferik dönüşümünde, tiroid hormonlarının periferik etkisinde,

e) Tiroid fonksiyonları ve metabolizması ile ilişkili bileşikler ve hormonların sentez ve transportunda gözlenebilir.

Bu defektlerin tanısında faydalanan testler Tablo 10'da arzedilmiştir.

Konjenital defektlerle ilişkili anomalileri meydana çıkarmak için faydalanılan iki test aşağıda özetlenmiştir:

— "Perchlorate" boşaltma testi (5,56,58,97, 112):

İyodürlerin intraglandüler organifikasyon defektine bağlı olarak gelişen tiroit! hiperplazisinin endemik guvatrden ayrılmasında yararlıdır. Ancak şu anormal koşulları dikkate almak gerekir:

— Eskimiş endemik guvatr vakalarının bir kısmında "perchlorate" boşaltma testi pozitif olabilir.

— İyod turnover'inin yüksek (post-operatuar küçük residual doku, 1-131 tedavisini takiben kalan küçük miktardaki aktif parankim hücresi, küçük tiroid glandı gibi) bulunduğu koşullarda glandın radyoiod içeriği süratle boşalabilir (Bu koşulda PBT-131'in yükselmesi gerçek discharge aleyhinde bir işarettir). Bazı Hashimoto hastalığında da "perchlorate" boşaltma testi pozitif bulunabilir.

"Perchlorate" boşaltma testi şöyle uygulanır (5,36,56,57,97,112):

50 mikroküri I-131'in oral yolla verilmesinden sonra 15 dakikada bir tiroidin 1-131 "uptake"i ölçülüp hastaya 1-131 verildikten 2 veya 3 saat sonra 1 gm. "potassium perchlorate" per os verilir. 3 saat süre ile tiroidin 1-131 "uptake"i 15 dakikada bir ölçülmeye devam edilir. "Perchlorate" verilışinden 2 saat sonra kullanılan 1-131 dozunun %15 veya daha fazlasının kaybolması organifikasyon defekti olarak kabul edilir.

— Tiroksin yükleme testi (56)

3 mg tiroksinin ağız yolu ile bir defada hastaya içirilmesini takiben, 6 gün süre ile her gün serum total ve serbest T₄, T₃ ve "reverse" T₃ düzeyleri tayin edilir. Tiroksin uygulamasını takiben 7. ve 8. günlerde tiroidin 24 saatlik 1-131 "uptake"i de ölçülür.

Periferik deiyodinasyonun normal bulunduğu vakalarda T₃ bazal değerlerin iki misline kadar yükselir ve serum T₄ düzeylerine paralel seyredir. Reverse T₃ değerleri değişmez. Periferik deiyodinasyon defekti olgularında T₃ değerlerinde bu değişiklik saptanmaz, fakat "reverse" T₃ değerleri yükselir.

KA"

- Bacci V, et al: The relationship between T_a and TSH during systemic illness. JCEM, 54:1229,1982.
- Baker JR, et al: Serogative Hashimoto thyroiditis with thyroid autoantibody production localized to thyroid. Ann Int Med, 108:26,1988.
- Barlow JW, et al: Familial euthyroid X₂ excess; characterization of abnormal intermediate affinity T₄ binding to albumin. J Clin End Meta, 55: 2441,1982.
- Bartalena L, et al: Evaluation of the nocturnal serum TSH surge, as assessed by TSH ultra-sensitive assay, in patients receiving long-term L-T₄ suppression therapy and in patients with various thyroid disorders. JCEM, 66: 1265,1987.
- Baschieri L, et al: Evaluation and limitations of Perchlorate test in the study of thyroid function. JCEM, 23: 786,1963.
- Bayer MF, et al: Diagnostic performance of sensitive measurement of serum TSH during severe non-thyroid illness. Their role in the diagnosis of hyperthyroidism. Clin Chem 33:2178,1988.
- Boon ME, et al: Planimetric studies on fine needle aspiration from follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid. Acta Cytologia, 24:145,1980.
- Boullion R, et al: Thyroid functions in patients with Hyperemesis gravidarum. A J Obst Gyn, 143: 922,1982.
- Brent GE, et al: Patients with severe non-thyroidal illness and serum TSH concentration in the hypothyroid range. A J Med 81:463,1986.
- Byfield PGH, et al: Free thyroid hormone concentrations in subjects with various abnormalities of binding proteins. Experiments with Amerlex FT₄ and FT₃ assays. Din Endocrinol 19:277,1983.
- IOa.Carayon P ve Ruf J: Thyroperoxidase and thyroid autoimmunity. Colloqu INSERM. Vol 207. Les Editions INSERM. John Libbey Eurotext, London, Paris 1990.
- Crile G, Hawk WA: Aspiration biopsy of thyroid nodules. Gynecol. Obstet, 136: 241,1973.
- Czako G, et al: On the albumin-dependence of measurements of free T₄ II. Patients with non-thyroidal illness. Clin Chem 33: 87,1987.
- Davis PJ, Gregormen RI: Separation of thyroxine binding proteins in human serum at pH=7.4. II. Effect of pH and temperature on the binding capacities of TBG and TBPA. JCEM 33:699,1971.
- De Baets M, et al: Monoclonal T₃-binding immunoglobulins in a euthyroid woman. Clin Chim Acta 118: 293,1982.
- Drexhage HA, et al: Evidence for thyroid growth stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases. Lancet, 2:287,1980.

16. Drexnage HA, et al: Thyroid growth-blocking antibodies in primary myxoedema. *Nature*, 289:594,1981.
17. Durham AD: Albumin related artifacts in free hormone assay. DPC Technical Bull. Los Angeles, Diagnostic Products Corp, 26:1,1985.
18. Ekins R, et al: A simple general method for the assay of free hormones. Its applications to the measurement of serum free-T4 levels. *J Endocrinol*, 85:29,1980.
19. Fairweather DS, et al: Deletion of thyroid tumours using radiolabeled anti-thyroglobulins. *Clin Endocrinol*, 18: 563, 1987.
20. Farrel RJ, et al: The free-T₄ index in familial TBG deficiency. *Clin Chim Acta*, 118:121,1982.
21. Frable WJ: Thin needle aspiration biopsy. *AJCP*, 65: 168, 1976.
22. Garib H, Goellner JR: Evaluation of nodular thyroid disease. *End and Meta Clin of North Amer*, 3:511,1988.
23. Gold MS, et al: TRH-induced TSH response in unipolar, bipolar and secondary depression. *Psycho-neuro-Endocrinol*, 5:147,1980.
24. Gorman B, et al: Medullary thyroid carcinoma: Role of High-resolution US Radiology, 162: 147,1987.
25. Hale TI: Value of FT3 index. *Eurp J Nucl Med*, 5: 535, 1980.
26. Hamada N, et al: Antibodies against denaturated and reduced thyroid microsomal antigen in autoimmune thyroid diseases. *JCEM*, 64: 230,1987.
27. Hamaker RC, et al: Role of needle biopsy in thyroid nodules. *Arch Otolaryngol*, 109:225,1983.
28. Hamberger B, et al: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Amer J of Med*, 73:381,1982.
29. Hamblin PS, et al: Relationship between TSH and T4 changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *JCEM*, 62:717,1986.
30. Hay ID, Klee GG: Thyroid dysfunctions. *End and Metab Clin of North Amer*, 17/3:473,1988.
31. Hegedus L, et al: The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age and sex in normal subject. *JCEM*, 56:260,1983.
32. Hindle EJ, Haldon S: Discripient serum F-T4 values: A TBG dependency? *Clin Chem* 32:2104,1986.
33. Hood S, et al: Inappropriate TSH secretion. Paradoxical rise in serum TSH in response to thyroxine therapy. *JCEM*, 43/6:1360,1976.
34. Ikekubo K, et al: Anti-T4 and anti-T3 ab in 7 cases of Hashimoto's thyroiditis. *Acta Endocrinol*, 89:557,1987.
35. Ingbar JC, et al: Elevated serum T4 concentration in patients receiving "replacment" doses of levothyroxine. *J endocrinol Invest*, 5:77,1982.
36. Ingbar SH: The thyroid gland. In *Williams Textbook of Endocrinology*. Eds: Wilson and Fister. Saunders, pp: 682 and 789,1985.
37. Jaggarao NSV, et al: The effects of aminodaron on thyroid function. *Post-Graduate Med J*, 58:693,1982,
38. Jansson R, et al: Association between thyroid microsomal antibodies of subclass IgG-1 and hypothyroidism and autoimmun post-partum thyroiditis. *Clin Exp Immunol*, 63: 80,1986.
39. Jensen F, Rasmussen SN: The treatment of thyroid cysts by ultrasonically guided fine needle aspiration. *Acta Chirurgica Stand*, 142: 209,1976.
40. Karla T, Hart IR: Value of F-T4, F-T3 and sensitive TSH assay in the assessment of optimal T4 therapy. *Clin Biochem*, 20:265,1987.
41. Klee GG, Hay ID: Assessment of sensitive TSH assays for an expanded role in thyroid function testing, *JCEM*, 64: 461,1987.
42. Koloğlu S, Koloğlu LB, Candan I: Endemik guvatr ve tirotoksikozda plazma ingorganik iyodu üzerinde mukayeseli inceleme. *A.Ü. Tıp Fak Mec XIX/4:811,1966.*
43. Koloğlu S, Koloğlu LB: İyod yetersizliğinin iyod metabolizması üzerindeki etkileri. *A.Ü. Tıp Fak Mec XX/2: 242,1967.*
44. Koloğlu S, Radioisotope studies on non-toxic endemic goiter in Turkey: IAEA Research contract Technical Reports series No: 105. IAEA-Vienna. 1970. s.129.
45. Koloğlu S, Koloğlu LB: Türkiye'de endemik guvatrda I-131, I-127 ve organik iyod kinetikleri. *A.Ü, Tıp Fak Mec, XXIII/6:1709,1970.*
46. Koloğlu S, Koloğlu L: Türkiye'de endemik guvatrda tiroid bezinin iodoaminoasit muhteviyatı ve I-131'in bu iodoaminoasitler arasındaki dağılımı üzerinde araştırma. *A.Ü. Tıp Fak Mec, XXIV/6:1074,1971.*
47. Koloğlu S, Koloğlu LB: Iodine metabolism in endemic goiter in Turkey, I. The kinetics of I-131, and organic iodine. *Biomedicine (Express)*, 19/3:94,1973.
48. Koloğlu S, Koloğlu LB: Endemik guvatr, subakut tiroidit, tiroid kanseri ve TBG yetersizliğinde serum T3, T4 TSH ve TBG düzeyleri ve FTA'nın değeri üzerinde araştırma. *A.Ü. Tıp Fak END ve Meta Hast Kürsüsü yayını No. 1 (RIA ve Türkiye'de Tiroid Hastalıklarının Tanısında ve Tedavilerinin İzlenmesinde RIA İle Yapılan Tiroid Fonksiyon Testlerinin Önemi. Ankara, s:52, 1977. Türk Endokrinoloji Yıllığı, 1976, s:84.*
49. Koloğlu S: Tiroid fonksiyonlarının incelenmesinde Türkiye'deki iyod yetersizliğinden özellikle etkilenmeyen parametreler ve iyodlu tuzun koruyucu maksatlarla kullanılması. II. Gıda ve Beslenme Simpozyumu Tutanakları, İst. s: 165, 1977. (TÜBİTAK Marmara Bilimsel ve Endüstriyel Araştırma Enstitüsü, Beslenme ve Gıda Bölümü).
50. Koloğlu S, Koloğlu LB: Türkiye'de endemik guvatrın etiyojenizi. İstanbul Tıp Kurultayı Tutanakları (Tiroid Hastalıkları Simpozyumları) İst, s: 63,1977.
51. Koloğlu S: In-vitro radio-assay'lerle yapılan tiroid fonksiyon testlerinin, hastaya radioaktif maddeler verilerek yapılan in-vivo tiroid testlerine üstünlükleri. *Türk Endokrinoloji Yıllığı*, s: 49,1977.

52. Koloğlu S ve ark, Tiroid hastalıklarında Tech 99m ve I-131 ile tiroid glandının mukayeseli sintigrafik incelenmesi. Türk Endokrinoloji Derneği Yıllığı, s: 86. 1977.
53. Koloğlu S ve ark: Türkiye'de değişik tiroid hastalıklarında anti-M ve anti-Tg antikorlarının bulunma ensidansı. A.Ö. Tıp Fak Mec. 31/2: 1050. 1978.
54. Koloğlu S, Laleli Y, Aral Y: 72, 48 ve 24 saatlik plazma proteine bağlı radyoiod (PBI-131). Tıp Fak Mec, 31/4: 1323,1978.
55. Koloğlu S: Türkiye'de iyod yetersizliği sorunu. Türkiye Ulusal Gıda ve Beslenme planlama semineri bildiri ve raporları s: 57, Ankara 1978. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Beslenme, ve Gıda Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
56. Koloğlu S, Kamel N, Koloğlu LB: Tiroid hormonobiyogenez defektlerinin tanısında tiroksin yüklenme testinin yeri. A. Ü. Tıp Fak Mec 34/4: 621,1981.
57. Koloğlu S: Türkiye'de endemik guatr. Elif Matbaacılık. Hacettepe Taş Kitabevi, 1984.
58. Koloğlu S, Başkal N, Laleli Y, Koloğlu LB: Tiroid Hastalıklarının tanı ve izlenmesinde TRH uyan ve T3 supresyon testlerinin değeri. Ank. Tıp Bülteni. 8/2:139, 1986.
59. Koloğlu S, Koloğlu LB: Hashitoxicosis and special features of autoimmune thyroid diseases observed in Turkey. Balkan Contr to Endocr and Meta, 1:158,1986.
60. Koloğlu S, Koloğlu LB: Transient thyroid dysfunctions (thyrotoxicosis and hypothyroidism) due to various auto-immun thyroiditis. Balkan Contr to Endoc and Meta, 1:197,1986.
61. Koloğlu S: Pituitary adenoma and apical hypertrophic cardiomyopathy, secondary to primary hypothyroidism. Balkan Contr to Endocr and Meta (Ed. S Koloğlu, LB Koloğlu), Vol I, s: 211, Turkey, 1986.
62. Koloğlu S, Koloğlu LB, Başkal N, Koloğlu M: Autoimmun thyroid dysfunctions of post-partum period in Turkey. Balkan Contr to Endocr and Meta Vol I, s: 243, Ankara, 1986.
63. Koloğlu S, Koloğlu LB, Koloğlu M: Effects of 10 year iodine prophylaxis on thyroid biology and the place of serum TT3, TT4, IT.i, Fluor, TSH in the diagnosis of various thyroid disease in Turkey. Balkan Contr to Endocr and Meta, 1:269,1986.
64. Koloğlu S ve ark: Tiroidin ince iğne aspirasyon biyopsisinin (T1AB) tanı ve tedavideki önemi ve yararları. Türkiye Klinikleri, 6/5: 387, 1989. 6. Balkan Endocr Kongresi, Selanik, 1989.
65. Koloğlu S ve ark: Selim nodüler guatrın L-tiroksin ile supresyon tedavisine ultrasonografik takip ile değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri, 9/6: 464,1989. 6. Balkan Endocr Kongresi, Selanik, 1989.
66. Koloğlu S, Erdoğan G, Kamel N, Uysal AR 1224 olguluk serimizde tiroidektomi komplikasyonları. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 10/3:233, 1990. 6. Balkan Endocr Kongresi, Selanik 1989.
67. Lalloz MRA, et al: I hyperthyroxinemia: Abnormal binding of T4 by an inherited albumin variant. Clin Endocrinol, 18: 11,1983.
68. Lamberg BA, et al: Assessment of Xt suppression in thyroid carcinoma patients with sensitive-immunoradiometnk TSH assay. Clin Endocrinol, 25: 259,1986.
69. Larsen PR, et ai: Revised nomenclature for tests of thyroid hormones and thyroid-related protein in serum. JCEM, 64: 1089,1987.
70. Lee WWP, et al: Inherited abnormal thyroid hormone binding protein causing selective increase of total serum TV JCEM, 49: 292,1979.
71. Lever EG, et al: The influence of percutaneous fine needle aspiration on serum thyroglobulin. JCEM, 56: 26,1983.
72. Licwendahl K, et al: FT4, FT3 and TSH concentration in hypothyroid and thyroid carcinoma patients receiving T4 therapy. Acta Endocrinol, 116:418,1987.
73. Ijunberg O: Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland with special regard to the demonstration of amyloid in smears in fine needle aspirates. Acta Cytologica, 16:253,1972.
74. Ljung BM: Fine needle aspiration of the thyroid nodule. In: Van Herle AJ. The thyroid nodule. Ann Int Med, 96: 221, s: 223-226,1982.
75. Löwhagen T, et al: Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. Surgical Clinics of North Amer, 59: 3,1979.
76. Löwhagen T, et al: Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. World J of Surg, 5:51,1981.
77. Maiotti S, et al: Comparison of radioassay and haemagglutination method for Anti-M ab. Clin Exp Immunol, 34:118,1978.
78. Matsubayashi S, et al: Monoclonal gammopathy in Hashimoto's thyroiditis and malignant lymphoma of the thyroid. JCEM, 63/5:1136,1986.
79. McKenzie JM: Humoral factors in the pathogenesis of Grave's disease. Physiol Rev, 43: 252,1968.
80. McKenzie JM, Zakarija M: Hyperthyroidism. In Endocrinology, Ed. DeGroot, Saunders Co. s: 646,1989.
81. Mori T, Kriss JP: Measurements by competitive binding radioassay of serum anti-m and anti-Tgab in Grave's disease and other thyroid disorders. JCEM, 33: 688,1971.
82. Moroz LA et al. Thyroid disease with monoclonal (immunoglobulin G) antibody to T3 and Ft. JCEM, 56: 1009,1983.
83. Moses AC et al: Familial euthyroid hyperthyroxinemia resulting from increased binding to TBPA. New Eng J Med 306: 966,1982.
84. Murray IPL et al. Unusual familial goiter associated with intrathyroidal calcification. JCEM 26:1039,1966.

85. Pacini F et al. Serum tiroglobulin in thyroidal carcinoma and other thyroid disorders. *J of Endocrinol Invest.* 3: 283, 1980.
86. Pernold H et al. Different effects of propranolol, alprenolol, sotalol, atenolol and metoprolol on serum T₃ and serum $r\text{-}^{125}\text{I}$ in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 18:139,1983.
87. Rapoport B et al. Depletion of thyroid iodine during subacute thyroiditis. *JCEM* 36:610,1973.
88. Rapoport B et al. Clinical experience with a human thyroid cell bio-assay for thyroid stimulating immunoglobulin. *JCEM* 58:332,1984.
89. Ratcliffe WA, Stewart MF: Diagnostic performance of new analogue assays for free T₄. *Clin Chem* 32:2124,1986.
90. Rees-Smith B, Hall R: Measurement of TSH receptor antibodies. *Methods Enzymol.* 74:405,1981.
91. Rees-Smith B et al: Autoantibodies to the TSH receptor. *Endocr Rev*, 9:106,1988.
92. Refetoff S et al: Familial syndrome combining deaf mutism, stippled epiphysis, goiter and abnormally high PBI. Possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *JCEM*, 27:279,1967.
93. Refetoff S. Thyroid function test and effects of drugs in thyroid function, in *Endocrinology*. Ed L J DeGroot, Saunders s: 590,1989.
94. Rays J et al. Clinical value of immunoradiometric assay of TSH for patients with non-thyroidal illness and taking various drugs. *Clin Chem* 33/4:566,1987.
95. Rosier A et al. Familial hyperthyroidism due to inappropriate TSH secretion successfully treated with T₄. *JCEM*, 54:76,1982.
96. Ruiz M et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia, a syndrome that can be confused with thyrotoxicosis. *New Eng J of Med* 306: 635,1982.
97. Ryan M, DeGroot LJ. Congenital defects in hormone formation and action. S:777. *Syndromes of thyroid hormone resistance*, in *Endocrinology* Ed DeGroot, Saunders, 1989.
98. Sakata S et al. Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyrosine. implications in diagnosis, thyroid function, treatment and pathogenesis. *Ann Int Med.* 103:579,1985.
99. Scanlow MT, Hall R. Thyrotropin-releasing hormone, in *Endocrinology*. Ed DeGroot Saunders s:131,1989.
100. Schardt CW, McLachlan SM et al. An enzyme-linked immuno-assay for thyroid microsomal antibodies. *J Immunol Methods*, 55:155,1982.
101. Scheible W et al. High resolution real-time ultrasonography of thyroid nodules. *Radiology* 133: 413, 1979.
102. Schneider AB, Pervus R. RIA of hTg: Effects of anti-Tg ab. *JCEM*, 47:126,1978.
103. Schussler G et al. Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. *New Eng J of Med.* 299:510,1978.
104. Scottolini AG et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia: a study of 4 probands and the kindred of three. *Clin Chem* 30:1179,1984.
105. Seth J: A sensitive immunoradiometric assay for TSH. A replacement for the TRH test. *Brit Med J* 289:1334,1984.
106. Shewring GA, Rees-Smith B. An improved radioreceptor assay for TSH receptor autoantibodies. *Clin Endocrinol.* 17:409,1982.
107. Shishiba Y et al. Direct evidence for human thyroidal stimulation by IATS protection. *JCEM* 36:517,1973.
108. Silverberg JDH, Premachandran DRA: Familial hyperthyroxinemia due to abnormal thyroid hormone binding. *Ann Int Med* 96:183,1982.
109. Spencer CA et al. Specificity of sensitivity assays of TSH used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem* 33:1341,1987.
- HO. Spratt DI et al. Hyperthyroxinemia in patients with acute psychiatric disorders. *Ann J of Med* 73: 41,1982.
- III. Staeheli V et al. Detection of human anti-Xt and anti-Ts ab in different thyroid conditions. *JCEM* 41:669,1975.
112. Stewart RDH, Murray IPC. An evaluation of the perchlorate discharge test. *JCEM* 26:1050,1966.
113. Stockigt JR et al. Familial euthyroid X_t excess. An appropriate response to abnormal X_t binding associated with albumin. *JCEM* 53:353,1981.
114. Suzuki H et al. Effect of three-day oral cholestography on serum iodothyrosine and TSH concentration. Comparison of the effects among some cholestographic agents and the effects of iopanoic acid on the pituitary-thyroid axis. *Acta Endocrinol* 92:477,1979.
115. Uller RD, Van Herle AJ. Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Grave's disease. *JCEM* 46:747,1978.
115. a) Urgancıoğlu ve ark: Türkiye'de Endemik Guatr Cerrahpaşa Tıp Fak. Nükleer Tıp A.B.D. Yayını No: 14 İstanbul.
116. Vagenakis AG. Recovery of pituitary thyrotropic function after withdrawal of prolonged thyroid-suppression therapy. *New Eng J of Med* 293:681,1975.
- H7. Valente WA et al. Antibodies that promote thyroid growth: A distinct population of thyroid stimulating autoantibodies. *New Eng J of Med* 309:1028,1983.
118. Van Herle AJ et al. Control of Tg synthesis and secretion. *New Eng J of Med* 301: 239,1979.
119. Vitti P et al: Characterization of the optimal stimulatory effects of Grave's monoclonal and serum immunoglobulin G on adenosine 3',5'-monophosphate production in FRIT-5 thyroid cell. *JCEM* 57:782,1983.
120. Walfish PG et al. Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of hypofunctioning thyroid nodule. *Ann Int Med* 87: 270, 1977.

121. Wartovsky I, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness (The euthyroid sick sendrome) *Endocr Rev* 3:164,1982.
122. Weeke J. Circadian variations of the serum TSH level in normal subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 31:337,1973.
123. Wehmann RE et al. Suppressions of TSH in the low-T4 state of severe nonthyroidal illness. *New Eng J of Med* 312: 546,1985.
124. Weintraub BA et al. Inappropriate secretion of TSH. *Ann Int Med* 95:339,1981.
125. Weintraub BD et al. Thyroid hormone resistance syndrome, in *Progress in Endocrinology, 1988, Vol: 1, 797*. Ed.Hiroo Imura, Kazuo Shizume. *Excerpta Medica, International Congress Series 799, Amstredam.*