

Sessiz-Ağrısız Post Partum Tiroiditler

Doç. Dr. Nilgün BAŞKAL*

İlk kez 1975 yılında atipik hipertiroidi şekli olarak bildirilen ve "Geçici Hipertiroidi" sendromu olarak son 10 yılda giderek artan insidansda görülen ve ilgi çekici olan bu tiroidit şeklinin kronik tiroiditler içine alınabileceği de düşünülmüştür (13). Sessiz tiroidit, ağrısız tiroidit, ağrısız subakut tiroidit, sessiz tirotoksik tiroidit ve spontan hipertiroidili lenfositik tiroidit olarak tanımlanmıştır (14,15,18,19,20,21,23,26, 27,28,29).

Yeni teşhis edilmiş olan tirotoksikoz vakalarının %20-30 ila %14-23'ünü oluşturdukları, düşük RAIU'i ile seyreden tirotoksikoz vakalarının ise %29-50'ini oluşturdukları bildirilmiştir (6,20,26,31). Türkiye'den Koloğlu ve arkadaşlarının 210 vakalık yeni tirotoksikoz vakasının değerlendirildiği çalışmalarında ise bu oran %4.7 olarak bulunmuştur (8). Prevalansının coğrafi bölgelere göre farklılık gösterdiği aşikardır. Vakaların çoğu, Japonya ile Kuzey Amerika Büyük Göller Bölgesinden raporlanmıştır. Bu bölgelerin endemik guvatr yöreleri oldukları ve iyot profilaksisi uygulandığı bilinmektedir. Bu nedenle etyolojisinde iyot alımının etkili olabileceği düşünülmüştür (15,16,18,20,21,27).

Genellikle 20-40 yaşlar arasında görülmekte ve kadın/erkek oranı 2/1-3/1 şeklinde olmaktadır (18,19,20,23,28,31).

Post-partum dönemde görülme sıklığı fazladır. Sessiz tiroiditlerin %10'nun hamileliğin sonlandığı dönemde oluştuğu bilinmektedir (31). Post-partum dönemde %5.5 oranında tiroid fonksiyon

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Öğr. Üyesi

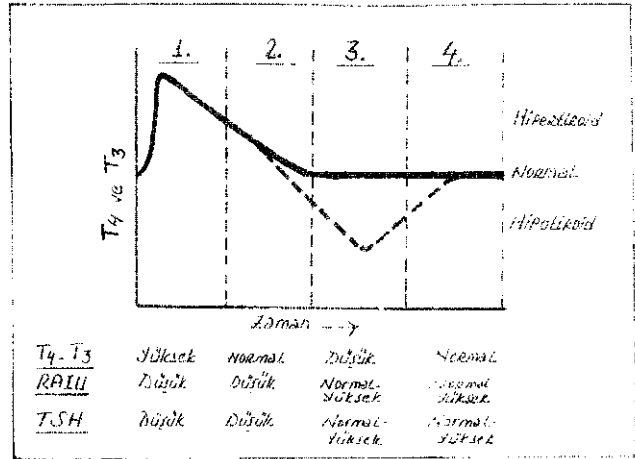
bozukluğu görülürken bunların %50'sini geçici tirotoksikoz sendromları oluşturmaktadır. Post partum dönemde oluştuğu ilk kez 1977'de Ginsberg ve Walfish tarafından bildirilmiştir (31). Türkiye'den ise ilk kez 1986'da Koloğlu ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (9). Koloğlu ve arkadaşları bu raporlarında, post-partum dönemde ortaya çıkan 17 OİT vakası göstermişler ve bunların 4'ünün sessiz tiroidit şeklinde olduğunu bildirmişlerdir (9). Gebelikte annede immün sistem fetal allogreftin yaşamasına izin vermektedir. Bu nedenle gebelikte annede immün sistemin supresyonu saptanmaktadır. Dolayısıyla annede daha önceden mevcut olan otoimmün hastalıklar gebelikte remisyona girerken, post-partum dönemde rölaps olmaktadır, işte, OİT hastalıklarından olan kronik lenfositik tiroidit ve Graves Hastalığı da postpartum dönemde alevlenmekte ve hipertiroidi tablosu oluşmaktadır. OİT hastalıklarında gebelik boyunca humoral immünitede değişiklikler meydana gelmektedir, bu dönemde, AMA titresi düşmekte, doğumdan sonra ise artmaktadır. Postpartum dönemdeki sessiz tiroidit vakalarının %75'inden fazlasında AMA pozitifliği persistan olmaktadır. Gebelikte hücrel immünitede değişiklikler oluşmaktadır. Çeşitli araştırmacılarca T ve B lenfositlerle ilgili değişiklikler rapor edilmiştir. Gebelikte T hücrelerinin azaldığı, sonra normale döndüğü raporlanırken, postpartum dönemde OİT hastalıklarının alevlenmesinde K ve B lenfositlerde önemli artışlar gösterilmiştir. Bu durum antikor bağımlı hücrel immünite sitotoksitesinin belirtisidir. Post-partum sessiz tiroiditlerde T|AB ile intratiroidal lenfositlerde B lenfositlerin birikimi gösterilmiştir. Supressor T hücrelerinde rölatif azalış ve tiroid

içinde helper/supressor T hücrelerinde artış olmaktadır (31).

HLA sistemi ile ilgili çalışmalarda, sessiz tiroditlerde, HLA-DR3, HLA-DR5, HLA-B35 ile birliktelik tesbit edilirken, postpartum sessiz tiroditlerde HLA-DR4, HLA-DR3, HLA-DR5 artışı gösterilmiştir. Ig G allotipi birlikteliği ise Gm 3,5,10 ile bulunmuştur (31).

Etyoloji: Halen tartışmalıdır. Çoğunluk bunun OİT hastalığı olduğunu kabul etmiştir. Otoimmün hastalık olduğunu destekleyen özellikleri; glandda histolojik olarak lenfosit infiltrasyonunun bulunması, gebelik olmadan oluşan sessiz tiroditler ile post partum dönemde ortaya çıkan sessiz tiroditlerin gerçekte klinik ve patolojik olarak aynı olduğu ve gebelik sonrası "rebound" immünolojik aktivitenin olaydaki rolünün açık ve kesin oluşu,, birlikte Sjögren Sendromu ve Sistemik Lupus gibi diğer otoimmün hastalıkların görülüşü ile antinükleer ve anti DNA antikörlerinin pozitifliği olarak kabul edilmektedir (28). Bunun aksine, hastalığı ortaya çıkaran sebebin gebelik dışında açık olmaması, gebelik dışında oluşan sessiz tirodit vakalarının yarısında tiroidin büyük ve otoantikörlerin pozitif oluşu, gebelik dışında ortaya çıkan vakalarda spesifik HLA artışı yanında subakut tiroditlerde artmış olan HLA-B35'in de artmış olması, mevsimlerle ve coğrafi bölgeler ile olan ilişkisi ve muhtemelen fazla iyod alımının hastalığın ortaya çıkışında etkili olduğu görüşleri otoimmün hastalık olmadığını düşündüren hususlardır (28). Muhtemelen etyolojik olarak bu iki tip sessiz tiroiditin oluşumunda heterojenite söz konusudur, ancak daha ileri çalışmalar ile konu açıklık kazanabilecektir. Öte yandan, gebelik dışında görülen sessiz tirodit vakalarının iki grupta değerlendirilmesi gerektiği de öne sürülmüştür. Eğer, vakada guvatr var ve tiroid otoantikörleri pozitif ise otoimmün etyoloji düşünülmeli, guvatr yok ve otoantikörler negatif ise muhtemelen çevresel faktörler ve nonimmünolojik faktörlerin rolü olduğu kabul edilmelidir (28).

Klinik: Tiroid glandı ağrısız olarak ve sert bir şekilde büyümüştür. Ancak guvatrın büyüklüğü fazla değildir; genellikle 40 g. dan azdır. Klasik olarak başlangıçta aşikar tirotoksikoz semptomları görülmektedir. Daha sonra, ötiroidi, hipotiroidi ve yine ötiroidi fazları gelişmektedir. Vakaların %40'ında bu 4 faz bulunurken, %60'ında sondan



Şekil 1. Sessiz Tiroiditin dört fazı.

bir önceki hipotiroidi safhası görülmez. Patogenezinde esas olay follikül epitelinin tasarlanması ve depo folliküllerin bütünlüğünün bozulmasıdır. Olayın ilerleyişi Minik tablodaki 4 faz ile değerlendirilmektedir (Şekil 1). 1. fazda, tiroid glandından serbest T₄ ve serbest T₃ salgılamakta ve tirotoksikoz belirtileri gelişmektedir; TSH suprimedir; follikül epitelinin hasarlanması ile RAIU'ü baskılanmıştır. İkinci fazda, follikül depolarının boşalması ile T₄ ve T₃ normalleşir, ötiroid tabii oluşur. TSH ve RAIU'ü yine düşüktür. Üçüncü fazda, TSH sekresyonu artmaya başlar ve RAIU'ü normale döner. Vakaların %25-40'ı geçici olarak hipotiroidiye girer. Dördüncü fazda ise, artmış TSH ve RAIU'ü ile tiroid hormon sentezi stimüle olur ve hasta ötiroid hale gelir (5,7,14,18,19,22,23,24,26,29,31). Ancak unutulmamalıdır ki ağırlı subakut tiroidlerde de bu şekilde 4 faz görülmektedir. Bu nedenle, klinik olarak subakut tiroiditlerden ayırımı çok önemlidir (Tablo 3). Tiroidde ağrı ve hassasiyetin olmaması, sedimentasyon yüksekliğinin, ateş, lökositoz, viral antikor pozitifliğinin olmaması ve TİAH'de klasik lenfosit infiltrasyonunun mevcudiyeti yanında psödogranülomaların ve kolloid follikülünün atipik yabancı dev hücre ile infiltrasyonunun olmaması ile subakut tiroiditden ayırımı kolaydır. Subakut tiroiditlerde de AMA'lar aratabilir; ancak düşük titrede ve geçicidir (5,7,13,14,18,19,20,28,31).

Tiroidin ince iğne aspirasyon biyopsisi, vakalarda hipertiroid fazda yapılırsa fokal veya diffüz ekstrapoliküler lenfosit infiltrasyonu görülürken Hashimoto Hastalığında görülen tipik

Tablo 3. Subakut Tiroidit İle Sessiz Tiroiditin Farklılıkları

| | SUBAKUT TİROİDİT | SESSİZ TİROİDİT |
|----------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Etyoloji | Viral | Otoimmün |
| Aile öyküsü | | ++ (Otoimmün Hast) |
| HLA tipi | B35 | DR3, DR5 |
| Viral Prodrom | +++ | - |
| Tiroidde ağrı | ++ | - |
| Yutma güçlüğü | ++ | - |
| Postpartum | | +/- |
| Ateş | ++ | - |
| Tiroidde hassasiyet | +++ | - |
| Sedim yüksekliği | +++ | - |
| Viral antikorlar | ++ | - |
| Lökositöz | ++ | - |
| Tiroid otoantikör | + (Geçici) | +++ (Daimi) |
| Histoloji | Dev hücreler ile Granuloma | Lenfositik infiltrasyon |
| Daimi Guvatr | ae | 40% |
| Rekürrens | ae | 25% |
| Tam düzelme | 90% | 45% |
| Hipotiroidi gelişimi | %10'a kadar | 30% |

Askanazy hücreleri ile diğer otoimmün tiroiditlerde görülen fibrozis tesbit edilmez. Hipotiroid fazda ise lenfositik infiltrasyon azalarak devam ederken, tiroidin follikülünün minimal papiller yapısı korunur, fibrozis olabilir.

Ayırıcı tanı: Yukarıda detayları ile belirtilen subakut tiroiditlerden ayırımının yanında, hipertiroidinin diğer sebeplerinde ayırılması

gereklidir. Tipik Graves Hastalığından, göz belirtilerinin olmayışı, lokalize miksödem ve düşük RAIU'ü ile ayırılır. "Thyrotoxicosis factitia", lyot hipertiroidisi (Jod-Basedow), Struma Ovarii ve metastatik tiroid kanseri gibi düşük RAIU'ü ile seyreden diğer hipertiroidi formları da dikkate alınmalıdır. RAIU'ü yüksek olup, Hashimoto Hastalığının histolojik belirtileri ve yüksek titrede tiroid otoantikörleri pozitifliği ile seyreden Hashitoksikoz vakalarından da ayırılmalıdır (5,6,7,10,13,22,29).

Tedavi: Hastalığın safhasına göre düzenlenmelidir. Başlangıçtaki tirotoksik faz, 2-16 hafta sürebilir, bu dönemde tercih edilecek ajan, beta blokörler olmalıdır. Özellikle propranolol 20-40 mgx4/günlük dozlarda verilmelidir. Tirotoksik semptomlar bu tedavi ile kontrol altına alınır. Propiliourasil ve Metimazol gibi tiroid hormon sentezini bloke eden antitiroid ajanlar efektif değildir. Yine bu dönemde, radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi müdahale de kontrendikedir. Yüksek doz prednisolone tedavisi, tirotoksik fazı kısaltabilir, ancak hastalığın seyrine etkisi yoktur. Daha sonra, T4 ve T3 depolarının boşalmasını takiben gelişen hipotiroidi fazı 12 hafta sürebilir. Ciddi ve devamlı hipotiroidi semptomları gözlenebilir. Bu dönemde tiroid hormonu tedavisi gerekebilir. Ancak, daimi hipotiroidi seyrek olduğundan, tedavinin kesilerek tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi uygun olur (18,31).

KAYNAKLAR

1. Bogner U, Schleuser H, Wall JR: Antibody dependent cell mediated cytotoxicity against human thyroid cells in Hashimoto's thyroiditis but not Graves disease. JCEM. 59: 734,1984.
2. Calandra DB, Shah K, Lawrence AM, Paloyan E: Hyperparathyroidism unmasked by the treatment of hypothyroidism secondary to Hashimoto's thyroiditis. Surgery. 1015,1984.
3. Crile G, Hazard JB: Incidence of cancer in struma lymphomatosa. S. Gynec. Obst., 125:101,1962.
4. Fisher DA, Pandias MR, Carlton E: Autoimmune thyroid disease. An expanding spectrum. Ped. Clin, of N. Amer., 34:4,907,1987.
5. Greenspan FS, Rapaport B: Thyroid gland. Basic and Clinical Endocrinology. Editors: Greenspan FS, Forsham PH. Lange Med. Pub. Second edition. 143,1986.
6. Himsworth RL: Hyperthyroidism with low iodine uptake. Clin in Endoc and Metab. 397,1985.
7. Ingbar SH: Thyroid gland. Williams Textbook of Endocrinology. Editor: Wilson JD, Foster DW. Saunders 7. Company. Seventh edition. 682,1985.
8. Kologlu S, Kologlu LB, Baskal N, Kologlu M: Transient thyroid dysfunctions due to various autoimmune thyroiditis in Turkey. Balkan Contribution to Endocrinology and Metabolism. 1:197,1986.
9. Kologlu S, Kologlu LB, Baskal N, Kologlu M: Autoimmune thyroid dysfunctions of postpartum period in Turkey. Balkan Contribution to Endocrinology and Metabolism. 1: 243,1986.
10. Kologlu S, Kologlu LB, Baskal N, Kologlu M, Bulay O: Hashitoxicosis and special features of autoimmune thyroid diseases observed in Turkey. Balkan Contribution to Endoc. and Metab. 1:158,1986.
11. Mazzaferri EL: Adult hypothyroidism. PostGrad. Med. 79: 75,1986.

12. Mc Conahey WM, Wodner LB, Black BM, Raymond F: Effect of desiccated thyroid in lymphocytic thyroiditis. *J Clin Endoc* 19:45,1959.
13. Mc Gregor AM, Hall R: Thyroiditis. *Endocrinology*. Editor L.J. DeGroot. Saunders Company. Second Edition. 683,1989.
14. Mitani Y, Shigemara C, Taniguchi S, Tanaka T, Yoshida A, Mashiba H: Clinical course of silent thyroiditis in a patient with Sjogren's Syndrome. *Arch Intern Med* 148: 1974,1988.
15. Ogura T, Hirakawa S, Suzuki S, Ota Z, Togawa T, Nogami I: Five patients with painless thyroiditis simultaneously developed in a Nursery School. *Endocrinol. Japon.* 35 (2): 225,1988.
16. Reinwein D, Benker G, König MP, Pinchera A, Schatz H, Schleusener A: The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J Endocrinol. Invest.* 11:193,1988.
17. Sakata S, Nakamura S, Miura K: Autoantibodies against thyroid hormones or iothyronine. *Ann Intern Med* 103 (4): 579,1985.
18. Sakiyama R: Silent Thyroiditis. *The J of Family Practice.* 23:4,367,1986.
19. Schneeberg NG: Silent thyroiditis. *Arch Inter Med* 143 (11): 2214,1983.
20. Schneeberg NG: Frequency of silent thyroiditis. *Arch Intern Med* 145:2268,1985.
21. Schorr AB, Miller JL, Shtasel P, Rose LI: Low incidence of painless thyroiditis in the Philadelphia area. *Clin Nucl Med* 11: 379,1986.
22. Shigemasa C, Abe K, Taniguchi SI, Mitani Y, Ueda Y, Adachi T, Urabe K, Tanaka T, Yoshida A, Mashiba H: Lower serum free thyroxine levels in painless thyroiditis compared with Graves disease despite similar serum total T₄ levels. *JCEM* 65: 359,1987.
23. Tajiri J, Nakashima M, Higashi K: Silent thyroiditis. *Arch Intern Med* 146:1644,1986.
24. Turnbridge WMG, Brewis M, French JM: Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J* 1:258,1981.
25. Turnbridge WMG: Autoimmune Thyroid disease and Hashimoto thyroiditis. *Clinical Endocrinology*. Editors: Besser GM, Cudworth AG. Chapman and Hall Med London. 13.11., 1987.
26. Ureless AL, Cronmiller JR, Rochester NY: Thyrotoxic silent thyroiditis. A geographic puzzle. *Arc Intern Med* 145:2263,1985.
27. Vitug AC, Goldman JM: Silent (Painless) thyroiditis. Evidence of a geographic variation in frequency. *Arch Int Med* 145:473,1985.
28. Volpe R: Is silent thyroiditis an autoimmune disease? *Arch Inter Med* 148:1907,1988.
29. Yamamoto M, Sakurada T, Yoshido K, Kaise N, Fukazawa H, Suzuki M, Nomura T, Itagaki Y, Saito S, Yoshinaga K: Thyroid function and antimicrosomal antibody during the course of silent thyroiditis. *Endocrinol. Japon* 34 (3): 357, 1987.
30. Yoshida A, Adachi T, Noguchi T, Urabe K, Onoyama S, Okamura Y, Shigemasa C, Abe K, Mashiba H: Echographic findings and histological feature of the thyroid: A reverse relationship between the level of echo amplitude and lymphocytic infiltration. *Endocrinol Japon* 32 (5): 681,1985.
31. Walfish PG, Chan JYC: Postpartum hyperthyroidism. *Clin in Endocrin and Metab Saunders company.* 417,1985.
32. Weetman AP, Gunn CA, Rennie DP: The production and characterisation of monoclonal antibodies to the human thyroid microsome. *J Endocrinol.* 105:47,1985.