

# Tirotoksikoz

Prof.Dr.Nuri KAMEL"

## TARİF TERMİNOLOJİ- SINIFLANDIRMA

Tirotoksikoz, dokularda tiroid hormon düzeyleri aşırı miktarda arttığı zaman meydana gelen klinik ve biyokimik belirti ve bulguları tanımlayan bir terimdir (16). Tirotoksikozda tiroid bezinin mutlaka aşırı salgı yapması söz konusu değildir. Tiroid bezi aşırı salgı yapsın veya yapmasın, tiroid hormonlarının kan ve doku düzeylerini artıran her türlü neden tirotoksikoz sebebi olarak bilinir. Buna karşın, hipertiroidizm bizzat tiroid bezinin aşırı salgı yapmasıyla oluşan tabloyu ifade eden bir terimdir. Bu sebepten, bu bölümde geniş anlamı olan tirotoksikoz terimi daha sıklıkla kullanılacaktır. Tirotoksikoz sebepleri Tablo I.'de gösterilmiştir.

## A- TİROİD I<sup>131</sup> "UPTAKE" İNİN YÜKSEKBULUNDUĞU KOŞULLAR (HİPERTİROİDİZM)

### 1. TOKSİK DİFFÜZ GUVATR (TDG-"BASEDOW-GRAYES HASTALIĞI")

TDG, diffüz guvatr, tirotoksikoz, infiltratif oftalmopati, daha nadir olarak infiltratif dermopati ve tiroid akropaksi ile karakterize olan bir hastalıktır. Bireyde, tiroid hastalığı ve infiltratif fenomenler tek olarak veya bir arada meydana çıkabilir. Tiroid hastalığı ile infiltratif fenomenlerin

\* A.Ü Tıp Fak.İbni Sina Hast. Endok.ve Metab.Hastahklan  
Bilim Dalı Öğretim Üyesi

klinik seyirleri büyük ölçüde birbirinden bağımsızdır. Toksik guvatr, muhtemelen, otoimmün kaynaklı diğer iki hastalık, Hashimoto tiroiditi ve primer tiroid atrofiyle yakından ilgilidir. Bu üç hastalık patojenezleri ve klinik seyirleri yönünden, birbirine ilgili olan otoimmün tiroid hastalıklarının triadını oluştururlar. Örneğin, TDG'da tirotoksikoz değişik derecelerde kronik tiroiditin histopatolojik bulgularıyla birlikte ve bazı hastalarda tirotoksikoz yerini hipotiroidizme terk edebilir. Tam tersine, daha önce Hashimoto tiroiditi ve daha nadir olarak primer tiroid atrofi olan bir şahısta hipertiroidizm oluşabilir (16, 22, 48).

## PREVALANS

Kesin belli değildir. Amerika Birleşik Devletlerinde %0.4 olarak bildirilmiştir (16). Kadınlarda çok daha sık görülür. Örneğin, Kuzey İngiltere'de prevalans kadınlarda %1.9 iken, erkeklerde kadınlardakinin onda biri bulunmuştur.(16). Kadınlarda, hastalığın daha sık görülmesinin sebepleri iyi bilinmemektedir. TDG, bütün tirotoksikoz vakalarının %85'ini oluşturur (3,16,27).

## PATOJENEZ

Basedovv-Graves hastalığında tiroid disfonksiyonunun, Ig G sınıfından immünglobulinlerin tiroid bezi üzerindeki etkilerinden kaynaklandığına dair genel bir kanaat vardır (3,16,27,49). Bu immünglobulinlerin, tiroid hücrelerinin plazma membranında TSH reseptörünü içeren belirli bölgelere karşı olduğu kabul edilir. Immünglobulinlerin, plazma membranındaki özel antijenik bölgelerine bağlanıp adenil siklazı aktive ederek, sonuçta tiroid bezinde büyüme, vaskülaritede artma ve hormon hipersekresyonuna

Tablo 1. Tirotoksikoz Sببeleri

A- Tiroid I<sup>131</sup> "Uptake" inin yksek bulunduğu koşullar (Hipertiroidizm):

- I. Toksik diffüz guvatr (Basedow-Graves Hastalığı)
- II. Toksik multinodüler guvatr (Plummer Hastalığı)
- III. Toksikadenom
- IV. TSH sekresyonunda artma (nadir)
- V. Trofoblastik tümör

II- Tiroid I<sup>131</sup> "Uptake" inin düşük bulunduğu koşullar:

- I. Hipertiroidizimli;
  - a) İyod alımının sebebiyet verdiği tirotoksikoz
  - b) Amiodarone alımına bağlı tirotoksikoz
- II. Hipertiroidizimsiz;
  - a) "Thyrotoxicosis factitia"
  - b) Ektopik tiroid dokusu (struma ovarii, struma lingualis)
  - c) Fonksiyon gösteren metastatik tiroid kanseri
  - d) Tiroid bezinin malin tümörle infiltrasyonu
  - e) Otonom tiroid nódüllerinin tahribi
  - f) Tiroiditler
    - Akut bakteriyel tiroidit
    - Subakut tiroidit
    - Geçici tirotoksikozlu kronik tiroidit (Ağrısız tiroidit, sessiz tiroidit, hipertiroidit)

yol ačan reaksiyonlar zincirini başlattığı düşünölmektedir (3,16,27,49). Bu görüş, aslında patojenez hakkında ileri sürölen çok kompleks fikirlerin fevkaleda basitleştirilmiş bir şeklidir.

TDG'lı hastaların kanlarındaki antikorlar değişik tekniklerle saptanarak, muhtemelen aynı aktivite için değişik isimler kullanılmıştır (3,16,17,25,27,46). Bu terminolojide yer alan isimler şunlardır:

1. Long-acting thyroid stimulator (LATS) : İlk bulunan immünglobulindir (3,16,17,25,27,49). Etkisi 16 saat kadar sürdüğünden bu isim verilmiştir (16). Vakaların %50'sinde müsbettir (16).

2. LATS-protector (LATS-P)

3. TSH-binding inhibitory immunglobulin (TBII) veya TSH-displacing antibody (TDA): Vakaların %90'ında müsbettir (16,46).

4. Human thyroid adenly cyclase stimulators (HTACS) veya Thyroid-stimulating immünglobulins (TSI): Vakaların %80'inde müsbettir (16,46).

Bu kadar farklı terminolojide konuyu karmaşık hale getiren hususlardan biri de, bu aktivitelerin birbirleriyle iyi korelasyon göstermemesidir. Örneğin, TBII ve TSI aktiviteleri aralarında iyi bir ilişki göstermemektedir (16). Buna karşın, bu faktörlerden biri veya diğeri ile, tiroid fonksiyonunun tiroid hormonları ile süprime edilememesi, antitiroid tedavinin kesilmesini

takiben görölen niiks oranı ve tiroid hiperfonksiyonunun derecesi arasında iyi bir korelasyon vardır (8,30). Herşeye rağmen, iyi bilinen bir nokta, bu immünglobulinlerden bir kısmının, tiroid bezi fonksiyonunu uyarmaktan ziyade, inhibe etmekte olduğudur (3,16,27,49).

Basedow-Graves hastalığında, hücreyel immünite bozukluğu da, patojendik mekanizma olarak ileri sürölmüştür (3,16,17,25,27,49), Ancak ,buna dair kesin delil mevcut değildir (16). Diğer taraftan "phytohemagglulinin" in bu hastalardaki B-lenfositleri uyarak, immünglobulinlerin salgılanmasında rol oynadıkları şeklindeki gözlem hücreyel ve hómöral immünite arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (16,45). Özetle söyleyecek olursak, supresör T lenfositlerin fonksiyonundaki bozukluklar, tiroide yönelik yardımcı T lenfositlerin (normal koşullarda baskılanmış olan lenfositler) oluşmasına sebebiyet vermekte ve bunlar da B lenfositlerin, Tiroid hücre mcmbranında belirli bölgelere karşı antikor oluşturmasına neden olmaktadırlar (45,49).

Son yıllarda hastalığın patojenezi hakkında ileri sürölen diğer bir hipotez şu şekilde özetlenebilir: E. Coli ve diğer bazı gram negatif mikroorganizmaların, özellikle "yersinia enterocolitica" nın TSH bağlanma yerleri taşıdığı ve bu mikroorganizmaların insan tiroid dokusundaki antijenlerle çapraz reaksiyon veren antikorların oluşmasına yol açtığı gözlenmiştir (47). İmmün sisteminde kalıtsal olarak tayin edilmiş bir bozukluğu olan bir bireyde, bu mikroorganizmaların hastalığı başlattığı ve olayın sonradan devamlılık kazandığı ileri sürölmektedir.

İnfiltratif Oftalmopatinin Patojenezi: Bu konu daha fazla bir bilmece oluşurmaktadır. Aynı şekilde, infiltratif dermopati ve tiroid akropakisinin patojenezleri hakkında bilinenler de konuya açıklık getirmekten uzaktır (3,16,27,49). Bunların ayrıntısına girilmeyecektir. İnfiltratif oftalmopati ve dermopatide otoimmün mekanizmalar rol alırken, tiroid akropakisinde, patojenez hakkında hemen hemen hiç bir şey bilinmemektedir.

Konstitüsyonel Faktörler: Temel etiyolojik faktör ne olursa olsun, toksik diffüz guvatr'ın gerek oluşması, gerekse başlangıcını izleyen dönemlerdeki klinik gidışı heredite, seks ve belki de emosyonel faktörlerden etkilenmektedir

(3,16,17,25,27). Hastalıkta hereditenin rolü için çeşitli deliller vardır. Toplum taramalarında, beyazlarda HLA-B8, Çinlilerde HLA-B46 ve Japon'larda HLA-B35 haplotipine bu hastalarda sık rastlanılır (3,16,17,25,27). HLA-Dr3 beyazlarda gerek hastalık riskini artırması, gerekse hastanın tedaviye cevabını belirlemesi açısından özel bir önem taşır (6).

TDG'de klas I ve II HLA genleri ile ilişkili kalıtsal geçişten başka, GM allotipleri ile alakalı genlerin rolü için de deliller ileri sürülmüştür (10,44). Bu hastalıkta hereditenin sorumlu olabileceğine dair diğer bir gözlem, çift yumurta ikizlerine göre, tek yumurta ikizlerinin her ikisinde birden hastalığın görülme şansının daha fazla olmasıdır (16). Diğer taraftan TDG'lı bireylerin akrabalarında, LATS-P ve TBII aktiviteleri veya antimitokrozomal ve antitiroglobulin antikorların müsbet olması, tiroid fonksiyonunun non-süpresibil olması, TRH'na aşırı veya az cevaplılık gibi bazı anormalliklerin bulunması hereditenin rolü için üçüncü delili oluşturur (16). Nihayet, bu hastalarda, tiroidin diğer otoimmün hastalıklarının, diğer sistemlere ait otoimmün hastalıkların, antiparietal ve antiintrinsic antikorların daha sık görülmeleri de hereditenin önemine işaret etmektedir (3,16,27).

Hastalığa kadınlarda erkeklere nazaran daha sık rastlanılır ve ayrıca kadınların puberte, gebelik ve menopoz dönemlerinde daha sık görülmeye eğilim gösterir (16). Buna karşın, erkeklerde nispeten geç yaşta görülen TDG'ın daha şiddetli klinik seyir göstermesinden başka optalmopatiyle beraberliği de fazladır (16).

TDG'lı hastaların özel bir kişilik yapısı taşıdıkları ileri sürülmüştür (3,16,27). Fakat, bu husus doğrulanmamıştır. Ancak, emosyonel faktörlerin doğrudan tiroid hormon yapımını arttıran katekolamin salgısında artışa sebebiyet vererek, halen hastalığın patojenezinde primer bir rolü olmadığı düşünülen TSH salgısında geçici bir artışa neden olduğu ve böylece hastalığın oluşmasında tetiği çeken bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür (16,19,26,27). Ayrıca, emosyonel faktörlerin, immün sistemin savunma barajının yıkılmasına yol açarak hastalığın patojenezinde sorumlu olması akla gelebilen diğer bir husustur (16,19,26,27).

## KLİNİK SEYİR

Tedavi edilmeyen TDG'lı hastada, tirotoksikoz bazen ısrarlıdır, bazen de sıklığı, şiddeti ve süresi değişen alevlenmeler gösterir. Zamanla tirotoksik dönem kendiliğinden sönmeye yüz tutar ve antitiroid ajanlarla 20 yıl kadar tedavi edilen hastaların 1/3'ü hipotiroid olur (16).

Badedovv-Graves hastalığı vakalarında, infiltratif olfalmopati, tirotoksikozdan önce, sonra veya aynı zamanda görülebilir, hatta hiç bir zaman meydana gelmeyebilir (16). Oftalmopatili hastaların bir kısmında, tiroid fonksiyonu sınırlı edilemez, TRH'a subnormal veya aşırı cevaplar görülebilir ve antitiroid antikorlar müsbet olabilir (3,16,27).

**Klinik Belirti ve Bulgular:** TDG, genellikle 45 yaşından önce görülür (41). TDG'li hastaların çoğu klinik olarak kolaylıkla teşhis edilir. Sinirlilik, ısı intoleransı, artan iştaha rağmen kilo kaybı, terleme, çarpıntı ve diyare gibi belirtiler karakteristik bir semptom kompleksi oluştururlar. Emosyonel labiliteye sık rastlanır. Psikoz olarak tanımlanacak derecede mental değişiklikler olabilir. Yukarıdaki semptomlara ilaveten, infiltratif oftalmopati ve diğer göz belirtileri, takikardi ve nabız basıncında artma, parmaklar ve dilde tremor, sıcak ve nemli deri, diffüz guvatr gibi bulgular çoğu zaman doktorun tanı yanlılığını engeller. Ancak, bütün hastalarda belirti ve bulguların hepsi görülmez; hatta bazı hastalarda guvatr bulunmayabilir. Özellikle yaşlı hastalarda kardiyak ve nöromusküler semptomlar ve bulgular tabloya hakim olarak tanı yanlışlıklarına sebebiyet verebilirler (16,27).

**Nöromusküler Sistem:** Değişik derecede proksimal kas kuvvetsizliği ve hatta kas erimesi olabilir (16,27). Kas güçsüzlüğü ve erimesi bazen o derecede şiddetlidirki, diğer sistemlere ait belirti ve bulguları gözden kaçırarak primer myopati tanısına götürebilir (3,16,27). Böylece, progressif müsküler distrofi ve polimyozitle karıştırılabilir (16). Myopatiye erkeklerde daha sık rastlanılır (16). Özellikle, Uzak Doğulularda diyetle yüksek oranda karbonhidrat alımını takiben hipokalemik parali/i görülebilir (27). Bu familial hipokalemik parali/ye benzer. Ancak, antitiroid tedavi ile hastalık kontrol altına alınınca kaybolur.

Periferik paraüziden daha nadir olarak, periferik sinir tutulumlarını da içeren diğer

nöromüsküler rahatsızlıklar, hatta amiyotrofik latral sklerozu andıran klinik tablolar görülebilir (11,38).

Otoimmün bir hastalık olan myastenia gravis'in TDG'la beraberliğine normal popülasyona göre daha sık rastlanılır (3,16,27). Myopatinin erkeklerde sık görülmesine karşın, bu iki hastalığın beraberliği ekseri kadınlarda gözlenir (16).

İki hastalığın bir arada görülmeleri özelliğinden başka birbirleriyle kanştırılabilmeleri olasılığı işaret edilmesi gereken diğer önemli bir noktadır (16).

TDG'lılar genellikle sinirli, huzursuz, süratli konuşan hiperkinetik kişilerdir. El parmaklarında belirgin ince tremor ekseri vardır. Pantolon düğmelerini iliklemede becerisizlik, daktilo ile yazmada veya sigara yakmada güçlük, düz. yazı yazamama gibi özellikleri dikkati çekebilir. Derin tendon refleksi şiddetlidir. Bu belirti ve bulguların spesifik bir fizyopatolojik açıklaması bilinmemektedir. Kısmen, tiroid hormonlarının sempatik sinir sistemi üzerindeki sinerjik etkilerinden meydana gelirler (16,27). Ayrıca, sinir sistemi üzerindeki doğrudan etkileri de söz konusu olabilir (16,27)

Deri: Ciltleri sıcak ve nemlidir. Hastanın ısı artışı, bazen aynı yatakta yatan kişi tarafından hissedilecek derecede şiddetlidir. Isı artışı ve nemlilik deri damarlarının genişlemesine bağlıdır (3,16,27). Ancak, bu bulguların ne dereceye kadar katekolamin, tiroid hormonu sinerjizminden veya bizzat tiroid hormonunun doğrudan etkisinden kaynaklandığı belli değildir (27). Vitiligo ve hiperpigmentasyon gibi deri renginde değişiklikler olabilir (3,16,27,33). Vitiligo daha sık görülür (27).

Saç ve Tırnaklar: Saç ve tırnak değişikliklerine sık rastlanır. Saçlar ince ipek gibidir. Saç dökülmesi sık görülür. Bazen, saç dökülmesi hasta tedavi ile ötiroid duruma geldikten soma meydana gelebilir (27). Distal tırnağın, tırnak yatağından ayrılması, yani onikoliz görülebilen diğer bir bulgudur (16,27).

Kardiyovasküler Sistem: Hiperdinamik kardiyoasküler durum en erken dikkati çeken klinik komponenttir (27). Uykuda dahi süratli olan nabız sıçrayıcı vasıftadır. Deri damarlarının genişlemesi dolayısıyla parmaklarda nabız hissi olabilir (27). Prekordiyal vuru sıklıkla gözle

görülecek ve hasta tarafından tanınacak kadar kuvvetlidir. Göğüste, kulaklarda ve nadiren başta hissedilen nabız vurusu nedeniyle uykusuzluk olabilir. Kardiyak ritim düzensizliklerine oldukça sık rastlanılır. Ventriküler prematüre atımlar ve %10-15 civarında atriyal fibrilasyon görülebilir (27,39). Atriyal fibrilasyon vakalarının %1(Tunda pulmoner emboliye sebebiyet verebilir ve bu sebepten antikoagulan tedavi endikedir (40). Fibrilasyonlu vakalarda Tirotoksikozun tedavisi ile ortalama 4 ay zarfında sinüzal ritim geri döner (29). Eğer spontan dönüş olmaz ise kardiyoversiyon gereklidir (29). Fizik muayenede daha önce saydıklarımızın hepsi gözlenebilir. Yaygın kuvvetli bir apeks vurusu kalbin gerçekte olandan daha büyük olduğunu düşündürülebilir. Diastolik kan basıncı düşük, sistolik kan basıncı yüksek olduğu için nabız basıncı genişlemiştir. Genellikle, sternumun sol kenarı, özellikle pulmoner kapak bölgesinde kısa, yüksek frekanslı sistolik üfürüm vardır (27). Mitral kapak yetersizliği ve prolapsusu görülebilir (27). Kardiyak "output" hemen hemen daima normalden yüksektir ve doğrudan tirotoksikozun sebebiyet verdiği yüksek debii kalp yetmezliği nedeni olabilir. Ancak, bir çok kalp yetersizliği vakasında birlikte primer kalp rahatsızlığı vardır (27). Kalp yetmezliğine bağlı olmaksızın plazma albumin düzeylerindeki azalmayla ağırlaşan ve artan kapiller permeabiliteden dolayı alt ekstremitelerde ödemi görülebilir (27). Tirotoksikozun tedavisinden sonra geçebilen atriyo-ventriküler bloka da nadiren rastlanabilmektedir (4).

Solunum Sistemi: Kalp yetmezliği veya primer akciğer hastalığı olmadığı zaman dahi hastalar efor dispnesinden şikayet ederler. Solunum fonksiyon testlerinde kompliansda azalma ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artma vardır; ancak, başka önemli bir değişiklik yoktur (3). Dispne için en iyi açıklama tirotoksik myopatiden dolayı solunum adalelerinin kuvvetsizliğidir (1).

Sindirim Sistemi: Bir çok hastada barsak hareketleri hızlanır ve alman gıdanın geçiş zamanı kısalır (34). Bu sebepten hastaların 1/3'ünde diyare vardır. Bazen yağ alımına bağlı steatore görülebilir (3). Ancak, glüten entropatisi ve TDG'ın bir arada görülme ihtimalinin normal kişilere göre bu hastalarda fazla olabileceği unutulmamalıdır. İştah genellikle artar. Ağır vakalarda ise azalabilir. İştahsızlık ve kusma, karın ağrısı ile birlikte tiroid

krizinin habercisidirler (3). Histamine refrakter asili ve paryetal hücreler ile intrinsik faktöre karşı antikolar vakaların 1/3'ünde bulunur (3). Buna karşın, vakaların ancak %2-3'ünde pernisiyoz anemi vardır (3,16,27).

Karaciğer fonksiyonları bir çok vakada hafif derecede bozular. Bilurubin, transaminaz, gama glutamil peptidaz ve alkalın fosfataz düzeylerinde az oranda artışlar olabilir (3,16,27).

Hematolojik Sistem: Tirotoksikozlu bir çok hastada eritrosit sayısı artar (16,39). Ancak, plazma volümü de birlikte arttığı için hematokritte değişme görülmez (16,39). Hatta, bu nedenle nisbi anemi dahi olabilir (39). Hemogloblinden oksijen salımim, eritrosit 2-3 difosfogliserik asit miktarı arttığı için fazlalır (16). Serum ferritin düzeyleri artarken, B<sub>12</sub>, folat ve demir düzeyleri azalmış olabilir (39). Daha önce belirtildiği gibi vakaların %2-3'ünde pernisiyoz anemi olabilir (3,16,27,39).

Total lökosit sayısı, nötrofildeki azalmaya bağlı olarak düşük düzeylerde bulunabilir (16,39). Nisbi lenfositoz görülebilir (16). Dalak vakaların %10'unda büyür (3,16,17,25,27,39). Timus ve lenf bezi büyümelerine sık rastlanılır (16).

Trombositlerin yarı hayat süresi azalabilir ve nadiren trombositopenik purpura görülebilir (39).

Reproduktif Fonksiyon: Hayatın erken yıllarında tirotoksikoz seksüel matürasyonda gecikmeyle birlikte. Ancak, genel fizik büyüme normal, kemik yaşı ise artmıştır (16). Tirotoksikoz puberteden soma reproduktif fonksiyonu, özellikle kadınlarda etkiler. Her iki sekste de libidoda artma veya azalma olabilir (16,27). Kadınlarda menstruel siklus bozular. Seyrek veya sık menstruel siklus görülebilir. Buna karşın kadınlarda menstruel kanama miktarı hemen daima azalır (16). Fertilité azalabilir ve konsepsiyon olsa bile abortus görülebilir (16).

Erkeklerde jinekomasti ve potense azalma olabilir (3,16,27,39). Tirotoksikozlu erkekte de infertilité görülebilir (16).

iskelet Sistemi ve Kalsiyum Metabolizması: Basedow-Graves hastalığında, başlıca uzun kemiklerin distal uçlarını etkileyen periost altı yeni kemik teşekkülü ve parmakların çomaklaşması ile karakterize tiroid akropaksi gelişebilir (16,27,35).

Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonunu uyardığından dolayı hafif hiperkalsemiye sık rastlanılır (3,16,17,25,27,39). Hiperkalsemiden dolayı serum PTH ve 1-25 dihidroksi kolekalsiferol seviyeleri azalır ve kalsiyumun barsaktan ab-

sorpsiyonu bozular. Böylece, zaten negatif olan kalsiyum dengesi daha da olumsuzlaşır (39). Kemik kaynaklı alkalın fosfataz düzeyleri artar (16). Kemik radyografisi ve taramasmda osteopeni görülebilir (16,39).

Enerji Metabolizması: Protein-Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması: Enerji metabolizması ve ısı üretimi artar. Bazal metabolizma artışı, artan iştah, ısı intoleransı ve bazal vücut ısısında yükselme ile karakterizedir (16). Artan iştaha rağmen, kronik kalorik ve nutrisyonel yetersizlik vardır (16,39). Gerek protein sentezi, gerekse parçalanması artar; ancak, ikinci birinciye baskın olduğundan zamanla doku proteinleri azalır (3,16,27,39). Bu durum kendisini, negatif nitrojen dengesi, kilo kaybı, adale erimesi ve hafif hipoalbuminemiyle gösterir (16).

Oral glukoz yükleme testi ekseri anormaldir (3,16,27,39). Daha önce varolan diabet tirotoksikozla daha da ağırlaşır (16,23).

Tirotoksikozda serum kolesterolünde ve daha az oranda trigliserid düzeylerinde azalma olurken, serbest yağ asidi düzeyleri artar (16).

Oftalmopati: TDG vakalarında görülen göz bulguları ikiye ayrılır:

I. Tirotoksikozun kendisinden kaynaklanan ve hasta ötiroid olunca iyileşebilen göz bulguları:

Başka etyolojik faktörlerden oluşan tirotoksik koşullarda da görülebilen bu grup göz bulguları şunlardır: Göz kapaklarının spazmı ve çekilmesi palpebral aralığın genişlemesine sebep olur. Çekilme tek taraflı olabilir (16). Hasta aşağı bakarken göz kapağı göz küresini takip etmekte gecikir. Yukarı bakışta ise, göz küresi göz kapağını takip edemez (16). Göz küresinin hareketleri ani ve spazmodiktir. Göz kapakları hafifçe kapatıldığı zaman ince bir tremor gözlelenebilir.

II. İnfiltratif Oftalmopati:

Daha önce de belirttiğimiz gibi oluş mekanizması iyi bilinmemesine rağmen otoimmün kaynaklı olduğunda hemen hemen şüphe yoktur. Tirotoksikozdan bağımsız olabilen bir klinik seyir gösterir ve tirotoksikoz tedavisinden etkilenmez. Klinik olarak hastaların %50'sinde görülür (16). Ancak, detaylı ultrasonografik inceleme ile adeta bütün hastalarda ekstraoküler kaslarda şişme ve retrobulber yağ dokusunda artma vardır (16). Toksik guvatr olmadan meydana geldiği takdirde "Ötiroid Oftalmik Graves Hastalığı" deyimi ile tanımlanır.

Başlangıç semptomlar, gözlere yabancı cisim kaçmış hissini veren iritasyon, rüzgar ve soğuğa maruz kalmakla artan sulanmadır; konjuktival hiperemi ve kemozis olabilir; tek veya iki taraflı egzoftalmus sebebiyle bazen hasta, gözleri açık uyuyabilir; periorbital ödem görülebilir ve egzoftalmusu maskeleyebilir; görme bulanır ve konverjans bozukluğu olabilir ve gözler kolay yorulabilir; çift görme görülebilir; göz kapaklarının iyi kapanmadığı koşullarda gözler kurur ve kornca ülserasyonlar gelişebilir. Nadir de olsa, göz küresinin subluksasyonu meydana gelebilir (16). Panoftalmitis ve bir veya iki gözün tahribi gözlenebilir (16). Böyle koşullarda oftalmoskopik incelemede venöz konjesyon ve papilla ödemi vardır (16,22). Bunlar görme alanı defektleriyle birlikte oluşabilir.

Bu klinik tabloyu değişik vasküler inflamatuvar ve neoplastik hastalıklar taklit edebilir (22). Bunlar Tablo 2'de, egzoftalmus sebepleri Tablo 3'de gösterilmiştir (22).

**İnfiltratif Dermopati:** Vakaların %5-10'unda görülür (3,16,27). Hemen hemen daima ve genel olarak şiddetli dereceden olan infiltratif oftalmopatiyle birlikte (16). Pretibial bölge ve dorsal ayak sırtı derisinde menekşe rengi indurasyon vardır ve bunlar genellikle tek plaklar halindedir (16,27). Bazen birleşebilirler

## LABORATUVAR BULGULARI

Orta veya şiddetli TDG'da laboratuvar testleri anormaldir ve bu rahatsızlığın fizyopatolojisi ile uyumludur. Tiroid iyod klirensinde radioiyod uptake'inde artış ve hormon hipersekresyonu ile (serum triiyodotironin (T<sub>3</sub>) ve tiroksin (T<sub>4</sub>) düzeylerinde artışla) kendilerini gösterirler. Ancak, özellikle düşük ve yüksek uptake'li tirotoksikoz vakalarının ayırıcı tanısı hariç, bizzat tirotoksikozun teşhisinde radyoaktif iyod uptake'inin ölçümü faydalı değildir (Bk. Tablo 1) Zira, büyük ölçüde tam yanlışlıkları olabilir. Tiroid hormonlarından T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ve nazaran daha fazla artış gösterir. Tirotoksikozda şiddetli bir sistemik hastalığın eşlik ettiği koşullarda, T<sub>4</sub>ün T<sub>3</sub>ve dönüşümü bozulduğundan total T<sub>3</sub> (TT<sub>3</sub>) düzeyi normal bulunabilir (T<sub>4</sub>-toksikoz) (16). Fakat, böyle koşullarda serbest T<sub>3</sub> (ST<sub>3</sub>) ve serbest T<sub>3</sub> indeksi (ST<sub>3</sub>İ) yüksektir (16). Bazı tirotoksikoz vakalarında sadece T<sub>3</sub> seviyesi yüksek bulunabilir (T>toksikoz). Tiroksin

Tablo 2. İnflamatuvar Oftalmopati Sebepleri

Endokrin oftalmopati
İdyopatik inflamatuvar orbital psödötümör
Kronik orbital myozit
Lenfoma, sarkoidoz, amiloz ve vaskulitin sistemik belirtileri
Komşu sinir hastalığına sekonder inflamasyon
Diğer enfeksiyonlar
Neoplazmlar
Vasküler malformasyonlar
Kistler
Yabancı cisimler

Tablo 3. Egzoftalmus Sebepleri (16,18)

Endokrin Hastalıkları:
TDG
Hashimoto tiroidi ti
Cushing sendromu
Orbital Neoplazmlar (primer, sekonder)
Granulomatöz Hastalıklar:
Sarkoidoz
Wegener Granülomatozu
inflamatuvar Hastalıklar
Orbital psödötümör
Kronik orbital myosit
İnfeksiyöz Hastalıklar:
Orbital selülit
Sifiliz
Mukormikoz
Parazitik hastalıklar
Nöromusküler Hastalıklar:
Myotonia konjenita
Myastenia Gravis
Çeşitli Hastalıklar:
Eozinofilik Granuloma
Lityum tedavisi
Mediastinal irradiasyon
Siroz
Üremi
Kronik obstruktif akciğer hastalığı
Superior vena kava sendromu

bağlayan globulinin (TBG) azaldığı koşullarda, TT<sub>3</sub> ve total T<sub>4</sub> (TT<sub>4</sub>) düzeyleri normal düzeylerde olmasına rağmen, ST<sub>3</sub> ve serbest T<sub>4</sub> (ST<sub>4</sub>) değerleri artmıştır (16).

Şu halde, özetle söylenecek olursa, halen tirotoksikoz tanısında en faydalı ölçümler serum T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeylerinin tayinidir. Ancak, TBG artış ve azalışlarının, serum TT<sub>3</sub> ve TT<sub>4</sub> seviyelerinde sebebiyet vereceği değişiklikler, önemli tanı yanlışlıklarına yol açabilir. Gerek bu koşullar, gerekse T<sub>4</sub> toksikoz vakalarını dikkate alarak mümkünse serum ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> ölçümleri birlikte yapılmalıdır.

Tirotoksikozun hudutta olduğu koşullarda (subklinik hipertiroidizm) serum ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> ölçümleri yeterli olmayabilir. Böyle hallerde tiroregulatuvar mekanizmaları inceleyen dinamik testlerden, T<sub>3</sub> supresyon ve TRH uyarı testlerinden faydalanılır. Her iki testin anormal olması, hastada klinik olarak aşikar tirotoksikoz anlamına gelmez. Yani, tiroid hormonlarının normal olduğu bir koşulda, bu testlerin anormal olması halinde tirotoksikoz tedavisinin yapılıp yapılmayacağı hekimin kendi inisiyatifine kalan bir husustur. Ancak, dinamik testlerin normal olması kesinlikle tirotoksikozu ekarte eder. TRH uyarı testi, emin ve kolay uygulanabilir olması dolayısıyla T<sub>3</sub> supresyon testinin yerini almıştır (3,16,27).

Bilindiği üzere, tirotoksikoz vakalarında serum TSH düzeyleri düşük çıkar. Ancak, birçok merkezde halen uygulanan konvansiyonel TSH tayini yöntemi TSH'un alt hududunu tayin etmekte yeteri kadar hassas değildir. Bu sebepten, normal kişiler ile tirotoksiköz şahısların ayırıcı tanısında serum TSH ölçümlerinden yakın zamanlara kadar faydalanamazdı. Son yıllarda klinik uygulamaya arzedilen hassas veya ultrasensitif-TSH (U-TSH) ölçümleri bunu başarabilmiştir (27). Gerçekten, U-TSH un normal olduğu bir koşulda tirotokoz ekarte edilirken, düşük olduğu durumlarda, nadir haller hariç klinik olarak aşikar veya subklinik tirotoksikoz söz konusudur (27). Kendi kliniği-mizde de kullandığımız U-TSH ölçümü T<sub>3</sub> supresyon ve TRH uyarı testlerine ihtiyacı büyük ölçüde giderecek gibi görünmektedir. Bu hastaların serumlarında antitiroid antikorların (antimikrozomal ve antitiroglobulin) vakaların ekserisinde müsbet bulunması da bazen tanının desteklenmesinde faydalı olabilir (3,16,27).

## AYIRICI TANI

Basedow-Graves hastalığının önemli klinik bulgularının, yani tirotoksikoz, guvatr ve infiltratif oftalmopatinin bulunduğu hastalarda tanısasal bir problem yoktur. Ancak, bu major bulguların yalnız birinin bulunduğu veya klinik tabloya takım olduğu koşullarda diğer hastalıklarla karıştırılabilir. Bunlar Tablo 4'de gösterilmiştir (3,16).

## TEDAVİ

TDG'm patojenezi hakkında epey ilerleme kaydedilmesine rağmen, henüz temel patojendik

Tablo 4. Toksik Diffüz Guvatrla Karıştırılabilen Hastalıklar

Kronik obstruktif akciğer hastalıkları
Feokromositoma
Diabetes mellitus
Yaşlılarda kalp hastalıkları
Myeloproliferatif hastalıklar
Neoplazmlar
Karaciğersirozu
Kronik enfeksiyonlar
Progressifmüsküleratrofi
Polimiyozit
Anksiyete
Diğer tiroid hastalıkları (tirotoksikoz varsa)
Subakut tiroidit
Geçici tirotoksiközlu ağrısız tiroidit
Hashimoto tiroiditi (Hashitoxicosis)

mekanizmalara yönelik bir tedavi şekli bulunamamıştır. Hastalığın gerek tirotoksik, gerekse oftalmopatik belirtilerinin tedavisi için halen uygulanan yöntemler, sebebe yönelik değildirler. TDG vakalarında tirotoksikozun ve oftalmopatinin tedavileri birbirinden oldukça farklı olduğundan, bu bölümde önce tirotoksikozun tedavisinden bahsedilecektir. Tedavi bölümünün sonuna infiltratif dermopati, gebelikteki tirotoksikozun tedavisi eklenecektir.

## 1. TİROTOKSİKOZUN TEDAVİSİ

Bu konu 3 bölümde incelenecektir:

- İlaçla tedavi,
- Ablatif tedavi yöntemleri,
- Tedavinin seçimi

### a) İlaçlarla Tedavi:

Antitiroid ajanlar: Bu ajanların listesi Tablo 5'te arzedilmiştir (16,24).

Kemoterapotik inhibisyondan etkilenen hormon biyosentezindeki ilk safha iyod transport mekanizmasıdır (16). Gerek thiocyanate'lar gerekse Perchlorate, tiroid bezine iyodun transportunu engellerler. Ancak, bu ajanların etkisi, tiroid içine iyodun geçişini azaltmak ve böylece hormon sentezi için gerekli "substrate" m miktarını sınırlamaya dayandığından, plazma iyod yoğunluğunun arttığı koşullarda, hormon sentezi için yeterli miktarda iyod basit diffüzyonla tiroid içine girebilmektedir. Diğer taraftan, toksik diffüz guvatrlı hastaların tiroidektomiye hazırlanmasında

Tablo S. Antitiroid Ajanların Sınıflandırılması

1. Tiroid içine iyodun naklini engelleyen ajanlar
  - Thiocyanate
  - Perchlorate
2. Hormon sentezini engelleyen ajanlar
  - A- Thionamide'ler
    1. Thioure deriveleri
      - Propylthiouracil
      - Methylthiouracil
    2. imidazole deriveleri
      - Methimazole
      - Carbimazole
  - B- Aminoheterosiklik bileşikler
    - "Paraamino Salicylic" Asid
    - Sulfonilüre'ler (Tolbutamide, Carbutamide)
  - C- "Substituted Phenolier
    - Resoreinol
    - Salisilatlar

faydalanılan iyod solüsyonlarının bu ajanlarla birlikte kullanılmayacağı yukarıdaki bilgilerin ışığında kolayca anlaşılır. Ayrıca kullanılmalarını engelleyen aplastik anemi gibi ciddi yan etkileri vardır (16).

Halen tirotoksikozlu hastaların tedavisinde kullanılan majör terapötik ajanlar thionamide sınıfı ilaçlardır. Etkileri, etkinlik derecelerine göre sırayla, iyodotirozinlerin (monoiyodotirozin-MIT- ve Diiodotirozin-DIT-) birleşmesini, MIT'in, DIT'e dönüşmesini ve nihayet MIT'in oluşmasını engellemeleridir (16). Propylthiouracil (PTU), diğer thionamide'lerden farklı olarak periferik dokularda TVün, T3'e dönüşümünü de inhibe etmektedir (5,16,24). Bu sebepten, şiddetli tirotoksikoz vakalarında, PTU, diğer antitiroid ajanlara tercih edilir. Bu klasik bilgilerimize ilaveten, antitiroid ajanların doğrudan immün sistem üzerine de etki yaptıklarına dair kanaat vardır ve bu fikri destekleyen bazı deliller elde edilmiştir (5,32).

Methimazole'ün plazmadaki yan hayat süresi 6 saat iken, PTU'in 1.5 saat kadardır (16,24). Ancak, plazma yan hayat süreleri, antitiroid etki süreleri ile paralelizm göstermez (16). Çünkü, her iki ilaç da tiroid bezi tarafından akümüle edilir. Örneğin, methimazole'ün bir doz şeklinde alman 30 mg'lık miktarı, 24 saatten fazla antitiroid etki gösterebilir. Fakat, PTU'in bu kadar uzun etki süresi yoktur. Hafif veya orta ağırlıkta tirotoksikoz vakalarında, methimazole günde tek doz uygulanabilir (5,16).

Her iki ilaç da, özellikle methimazole, plasentayı geçerek, fütüsda tiroid fonksiyonunu inhibe edebilirler (3,5,16,27). Ayrıca, bu ajanlar süte de geçebilmektedirler (3,5,16,27). PTU'in en sık kullanılan başlangıç dozu, günde 300-400 mg'dır. Ağız yoluyla 8 saat aralıklarla verilir. Methimazole'ün 30-40 mg'lık başlangıç dozu bir defada verilebilir. Bu miktarlar, bir çok hastada etkilidir. Ancak, bazı vakalarda terapötik iyilik görülmeyebilir. Bununla birlikte, istisnai olarak PTU dozunun 1200, methimazole dozunun 120 mg'a kadar yükseltilmesi nadir durumlar hariç, etkili olabilir. İlaç miktarım artırmakla yenilebilen nisbi duyarsızlık, şiddetli tirotoksikozu ve büyük guvatri olan vakalarda görülür. Muhtemelen, bu tip vakalarda ilacın tiroid içi veya dışı degradasyonunda artma olmaktadır (16). Büyük dozlar gerektiği zaman, bu ajanları daha sık aralıklarla vermek ve hastayı çok yakından izlemek gerekmektedir. Antitiroid tedaviye cevap, latent bir periyoddan sonra görülür (16). İlaçların faydalı etkilerinin görülebilmesi için glandüler hormon depolarının tükenmesi lazımdır.

Bir kaç faktör, latent periyodun süresini etkilemektedir (16). Bunlar:

1. Tiroid bezi, içerisinde başlangıçta mevcut olan hormonun miktarı,
2. Hormonun kana verilmiş hızı,
3. Verilen ilaçlarla hormon yapımının blokaj derecesi,
4. Hastanın önceden iyodlu preparat kullanması

İyod alınması özellikle önemlidir. Çünkü, bu takdirde antitiroid ajanlara cevap haftalar, hatta aylar süresince gecikebilir. Latent periyodun kısa olmasının arzu edildiği koşullarda, antitiroid ajanlar oldukça büyük dozlarda verilmelidir (16).

Tedavi sırasında, hastaların 1/3 ile 1/2'sinde tiroidin büyüklüğü azalır. Diğerlerinde değişmez hatta büyüyebilir (3,16,27). Tedavi esnasında tiroidin büyümesi, doz artırmayı gerektiren hastalık aktivitesinde şiddetlenme veya aşın doz sebebiyle meydana gelen hipotiroidizm ile ilgili olabilir. Bu iki durumun ayırd edilmesi önemlidir. İlaç dozunun ayarlanmasında klinik belirtiler başlıca rehber olmalıdır. Serum T-3 ve T-4 düzeylerinden de faydalanılabilir. Fakat klinik tirotoksikozun devam etmesine rağmen, hormon değerleri 1-3 hafta gibi kısa zaman süresinde normale dönediğinden, klinik belirti ve bulgulara izlenmesi ilaç dozunu ayarlamakda büyük önem taşır (16).



Antitiroid ajanlar, uzun süreli aşırı miktarlarda verilirlerse hipotiroidizme sebep olma potansiyeline sahiptirler. Böyle bir durum olduğu zaman, hasta kilo alma, tembellik, üşüme ve halsizlik gibi belirtilerden şikayet eder. Hipotiroidizmin ilk bulguları tiroid bezinin büyümesi ve tiroid bezi üzerinde üfürüm duyulmasıdır. Hipotiroidizmin tesbit edildiği bir koşulda, antitiroid ilacın dozunu azaltmak veya tedaviye tiroid hormonu eklemek gereklidir.

Antitiroid tedavinin ne kadar süreceği önemli bir konudur. Bilindiği gibi, antitiroid tedavi klasik bilgilerimize göre hastalığın patojenetik faktörlerini etkilememektedir. Bu sebepten, ilaçların bıkırılmasını izleyen dönemde remisyon devam ediyorsa, bu hastalığın inaktif döneme girdiğine işaret etmektedir. Tedavinin daha uzun sürmesi halinde, remisyonun daha uzun sürdüğüne dair bir kanaat olduğundan, tedavi süresi ortalama 1 yıl olarak kabul edilir (5,16,24). Ayrıca, tedavi süresince antitiroid dozunun nisbeten yüksek tutulduğu vakalarda, remisyonların daha uzun süreli olduğu bildirilmiştir (32). Buna karşın, bazı yararlar, 15 mg. gibi küçük miktarda methimazole'ün tek doz verilmesinin, 30 mg. methimazole'ü tek doz veya bölünmüş dozlar şeklinde vermeye kıyaslandığında aynı sürede ötiroidizmi sağladığını ve daha az yan etkiye sebep olduğunu gözlemişlerdir (5,32). Bazı kriterler, tedavinin kesilmesini takiben remisyonun uzun süreli olup olmayacağını belirleyebilir. Bunlar Tablo 6'da gösterilmiştir (5,7,16,24,43). Ancak, bunların hiçbirinin kesin kanıtlar olmadığı unutulmamalıdır.

Tedavinin bırakılmasını takiben uzun süreli remisyonla girmeyen hastaların 3/4'ünde rölaps, ilk 3 ay içinde ve geri kalanların büyük çoğunluğunda sonraki 6 ay zarfında görülür (3,16,27). Antitiroid tedavinin kesilmesini takiben uzun süreli remisyonun ne kadar sıklıkta görüldüğü pek iyi bilinmemektedir. Uzun yıllar, remisyon oranının hastaların yarısında olduğu kabul edildi. Fakat, son 25-30 yıldaki analizler, remisyon oranında azalma olduğunu göstermiştir. Bu azalma, diyetle iyod alımının artmasına bağlanmışsa da, iyod alımının sabit kaldığı bölgelerde de aynı durumun gözlenmesi bu fikri doğrulamamıştır (16). Genel kanaat, uzun süreli remisyonun hastaların 1/3'ünde görüldüğü şeklindedir (16). Antitiroid tedavinin kesilmesini izleyen dönemde remisyon oranının 1/3

**Tablo 6. Toksik Diffüz Guvatr Vakalarında Antitiroid Tedaviyi Takiben Remisyonun Uzun Sürmesinin Lehinde Olan Faktörler**

T<sub>3</sub> toksikoz

Guvatın küçük olması (50 gr)  
Tedavi esnasında guvatın küçülmesi  
Normal T<sub>3</sub> supresyon veya TRH stimüiasyon testi  
Hastada tesbit edilen immün globülinlerin kaybolması  
DR3'ün negatif olması  
T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> oranının < 20 bulunması

**Tablo 7. Antitiroid Ajanların Yan Etkileri**

Lökopeni ve agranülositoz, trombositopeni  
Kolestatik hepatit  
Git lezyonları (Ürtiker, Raş vs.)  
Artralji, myalji, nevrüt  
Ödem  
Tükürük bezlerinin şişmesi  
Lenfadenopati  
Saç ağarması  
Tad duyusunun kaybı  
Bulantı, kusma vs.

oranında olması dahi, antitiroid ajanların TDG vakalarının tedavisinde önemli yerleri olduğunu vurgulamaktadır.

Antitiroid tedavi alan hastaların az bir kısmında yan etki görülür. Bunlar Tablo 7'de gösterilmiştir. Bunlardan en önemli olanı %0.1 - %0.8 oranında rastlanılan agranülositozdur (5,24). Tedavinin ilk bir kaç haftası veya ayında görülür. Lokosit sayımları sık aralıklarla yapılabilirse de, en iyisi hastaya ateş, boğaz, ağrısı ve ileri halsizlik geliştiği takdirde ilacını kesip doktora müracaatının tembih edilmesidir.

Agranülositoz olan hastaya tedavi olarak, antibiyotik ve glukokortikoid tedavi verilmelidir. Erken davranılırsa bütün vakalar iyileşir. Agranülositoz gelişen hastalarda lenfositlerin blastik değişikliği söz konusu olduğundan, artık herhangi bir antitiroid verilmesi doğru değildir (16).

Granülositopeni de antitiroid tedavi esnasında görülebilir ve agranülositozun habercisi olabilir. Ancak, hafif granülositopeni tirotoksikozun seyri sırasında sık rastlanabilen bir laboratuvar bulgusudur. Bu sebepten doktor bazen hangi faktörün granülositopeniye sebebiyet verdiğini tayinde güçlük çekebilir. Bu durumda, sık

lokosit tayinleri yapılmalı ve lokosit sayısında düşmeye doğru bir eğilim olursa, antitiroid tedavi kesilmelidir ve diğer bir antitiroid ajan denenmelidir.

*İyod ve İyodlu Radyokontrast Ajanlar:* İyod, 1943 yılına kadar tirotoksikozun majör kemoterapötik ajanı idi (3,16,27). Günümüzde istisnaen kullanılmaktadır. İyodun bir kaç mg.'dan büyük miktarları organik bağlanmayı akut olarak inhibe edebilirse de (Wollf-Chaikoff etki) bu etki geçicidir ve iyodun tirotoksikozlu hastalardaki başlıca etkisi, hormonun kana verilmesini engellemesidir (3,5,16,17). İyodun etkisi ile ilgili olarak şu hususlar vurgulanmalıdır (3,5,16,27):

1. İyodun verilmesi ile birlikte glandüler hormon depolarında artış olur.
2. Toksik diffüz guvatr hastalarda, iyod, akut etkisi ile tiroid hormonlarının kana salınmasını engeller. Bu etki iyod kesilince, süratle kaybolur.
3. İyod tek tedavi ajam olarak kullanıldığı takdirde, hormonların kana verilmesini engelleyici etkisi birkaç haftada kaybolur.

Bunların bazısı iyod tedavisinin avantajını, bazısı da dezavantajlarını oluştururlar. İlacın yalmz verilmesiyle meydana gelen glandüler hormon depolarının artışı, antitiroid ajanlara klinik cevabı geciktirebilir ve bundan başka radyoaktif iyodun tedavi ajam olarak kullanılmasının arzu edildiği koşullarda uzun süre bu tedavinin yapılmasını engelleyebilir. Bu sebeple, iyod tirotoksikozun süratle kontrol altına alınmasının arzu edildiği koşullarda en faydalı ajanlardan biridir. Ayrıca, üfürümü olan TDG'li hastanın subtotal tiroidektomi için hazırlanmasında kullanılır.

İyod böyle koşullarda kullanıldığı takdirde, antitiroid ajan miktarı yüksek tutulmalıdır. Tirotoksikozu kontrol altına almak için gerekli günlük iyod miktarının 6 mg. kadar olduğu hesaplanmıştır (16). Bu miktar iyod, Lugoî solüsyonunun bir damlasının 8/10'unda bulunur. Ancak, genellikle bu solüsyon daha yüksek miktarlarda kühandır. Tabii ki, iyodu minimal miktardan daha fazla kullanmak önerilebilirse de, çok büyük miktarlarda verilmesinin, iyod miksödemini de içeren değişik yan etkilere sebebiyet verebileceği unutulmamalıdır

(3,5,16,27). Günde 3 x 10 veya 4 x 10 damla lügol solüsyonu vermek optimal bir doz olarak kabul edilebilir. İyodun kullanılması sırasmda deride erüpsiyonlar, ateş, siyaloadenit, konjunktivit, rinit, vaskulit ve eozinofilik lökomoid reaksiyon görülebilir (3,5,16,27).

*İyod İçeren radyokontrast ajanlar:* Bu ajanlar, serum T-4 ve özellikle T-3 düzeylerinde kısa sürede azalmaya sebep olmaktadır (5,16,20). Bizim bir incelememizde 3 hafta süre ile günde 1.5 gr "sodium ipodate" verilen toksik diffüz guvatr hastalarımızda, serum T-3 ve T-4 düzeyleri, günde 400 mg PTU alan hastaların serum T-3 ve T-4 düzeylerine nazaran tedavinin ilk 10 gününde daha anlamlı bir şekilde düştü (20). 3.haftanın sonunda ise, hormon düzeyleri iki gurupta birbirine benzerdi. Bu ajanlar, iyod gibi, tiroid bezinden kana hormon verilmesini engellemekte ve ayrıca T-4'ün periferde T-3'e dönüşümünü engellemektedirler (5,16,20). Bu ajanlardan inorganik iyodun açığa çıkması ve bu şekilde hormon salınımını engelleyici etkileri geçici olup, uzun süreli tedavide tek başına kullanılmaları sakıncalı gibi görünmektedir: Çünkü, uzun süreli tedavide, bu ajanların etkisini anlamak gayesiyle yaptığımız diğer bir çalışmada, 7 vakanın ikisi hariç diğer 5 vakada ilk bir aylık sürede klinik ve biyolojik iyilik olmasına rağmen, ikinci ayın sonunda hipertiroidizm tekrar oluştu (20 a). Bununla birlikte, uzun süreli tedavide iyi sonuçlar aldıklarını belirten yazarlar da vardır (35). Bu ajanlar, en azından, tirotoksikozun çok ağır olduğu koşullarda, kısa sürede kontrolü sağlamak için klasik antitiroid ajanlara ek etki temin edebilirler.

*Lityum:* Bu ajan gerek hormon sentezini gerekse hormon salınımını engellemektedir (5,16). İyodla kıyaslandığında, hormon depolarım artırıcı etkisinin olmaması önemli özelliği ise de ciddi yan etkilerinin bulunması kullanılmaları için engel teşkil etmektedir.

*Glukokortikoidler:* Tirotoksikozun süratle kontrol altına alınması istenildiği koşullarda bu ajanlar çok faydalıdır. Glandüler hormon salınımı ve periferde T-4'ün T-3'e dönüşümünü inhibe ederler (3,16,27). Propranolol, glukokortikoidler, antitiroid ajanlar ve sodium ipodate'm bir arada kullanılması T-4'ün T-3'e dönüşümünde sinerjik etki yaparak serum T-3 düzeylerini 24-48 saatte normale getirebilir.

**Adrenerjik Blokerler:** Katekolamin depolarını boşaltan ajanlar (Rezerpin ve guanetidin) ve beta reseptör blokerleri, tirotoksikozun belirti ve bulgularını değişik derecelerde etkilerler. Huzursuzluk, çarpıntı, aşırı terleme, kapak retraksiyonu ve kalp hızı bu ajanlarla azaltılabilir. Ayrıca, propranololün, T-4'ün T-3'e dönüşümünü **kısmen** azaltıcı etkisi de vardır (5,16,24,31). Bu ajanlar sinüs veya ektojik orijinli takikardinin, kalp yetmezliğine iştirak ettiği tirotoksik koşullarda kullanılabilirse de, myokard kontraktilesini azaltmalarından dolayı dikkatle uygulanmalı, ayrıca kalp bloku olanlarda kullanılmamalıdır (16). Bronşial astmalılarda seîktif etkili beta blokerler uygulanmalı, ancak büyük dozlarda selektivitenin kaybolduğu unutulmamalıdır (3,16,27).

b) Ablatif Tedavi: Antitiroid ajanların aksine cerrahi ve radyoaktif iyod tedavileri tiroid dokusunun tahribi veya alınması suretiyle tiroid bezinin aşırı miktarda hormon yapımını engellerler.

**Cerrahi Tedavi:** Tiroidektomiye tabi tutulan vakalarda, tirotoksikozun tekrar görülmesi oranı

fazla değilse de, yüksek oranda hipotiroidizm ve daha ciddi ciddi diğer yan etkilerin görülebilmesi, cerrahi ideal bir tedavi yöntemi olarak kabul etmemizi engeller. Tablo 8'de cerrahi girişimin sebebiyet verebildiği yan etkiler gösterilmiştir (3,5,16,27). En sık rastlanılan yan etki olan hipotiroidizm, genellikle ilk yıl zarfında görülürse de zamanla bu sayı artar. Bunun sebebi bırakılan tiroid dokusunun oloimmün süreçle tahribi ve kan akımının ilerleyici kısıtlanması olabilir (16).

Tirotoksikoz vakalarında antitiroid ajanların preoperatif dönemde kullanılmaları morbidite ve mortaliteyi oldukça azaltmıştır. Ancak, toksik diffüz guvatr vakalarındaki hipervaskülarite ve hiperplazinin azaltılabilmesi ameliyattan 10-15 gün önce tedaviye iyodun eklenmesiyle olur. Şu halde preoperatif dönemde gaye hastayı antitiroidlerle ömetabolik yapmak ve iyodla glandın invölüsyonunu sağlamaktır. Hastaların cerrahiye hazırlanmasında bazı önemli noktalara işaret etmek faydalı olacaktır.

**Tablo 8.** Hipertiroidizm vakalarının cerrahi tedavisini takiben görülen yan etkiler

	Literatürden Derleme	Koğulu ve Arkadaşları
	(3,5,16,27)	(baskıda)
	%	%
<b>Mortalite</b>	<b>0,0-3,1</b>	-
<b>Rekurrent hipertiroidizm</b>	<b>0,6 -17,9</b>	—
TNG* ve TMNG*	-	1,42
TDG***	-	2,74
Hashitoxicosis	-	11,11
<b>Non-toksik rekürrens</b>		
TNG* ve TMNG*	•-	24,26
TDG***	-	10,96
Hashitoxicosis	—	18,52
<b>Kord vokal paralizisi</b>	<b>0,0 - 4,4</b>	—
TNG* ve TMNG*	-	4,29
TDG***	-	10,96
Hashitoxicosis	—	14,81
<b>Hipoparatiroidizm</b>	<b>0,0 - 3,6</b>	—
TNG* ve TMNG*	-	1,42
TDG***	-	2,74
<b>Hipotiroidizm</b>	<b>4,0 - 37</b>	-
TNG* ve TMNG*	-	28,57
TDG***	-	58,22
Hashitoxicosis	—	48,15
<b>İnfeksiyon</b>		
<b>Kanama</b>		
<b>Keloid gelişimi</b>		

\* TNG: Toksik Nodüler Guvatr

\*\* TMNG: Toksik Mülti-Nodüler Guvatr

\*\*\* TDG: Toksik Diffüz Guvatr

1. Hasta cerrahi tedaviye tabi tutulmadan önce gerek klinik, gerekse biyolojik olarak ötiroid olmalıdır.

2. İyod, hasta, antitiroidlrcrc ötiroid yapılmadan verilmemelidir ve antitiroidlrcrc henüz ötiroid hale getirilememiş hastalara ötiroidiyi sağlamak gayesiyle iyod verilmemelidir.

3. İyod başlanıldığı zaman antitiroid ajanlar kesilmemelidir.

Propranolol, cerrahi tedaviye hazırlanan hastalarda tek başına kullanılmış ise de, acil cerrahi müdahalenin söz konusu olmadığı koşullarda bu uygulama doğru bir hareket değildir (5,16,31). Çünkü, tirotoksikozda görülen bir çok metabolik bozukluk kalckolaminlerin doğrudan etkisine bağlı değildir. Bu sebepten, metabolik disfonksiyonlu bir hastanın ötiroid hale getirilmeden ameliyata verilmesi doğru olmayacaktır.

*Radyoaktif İyodla Tedavi:* Radyoaktif iyod tirotoksikoz tedavisinin basit ve ekonomik bir şeklidir. Cerrahi tedaviyle görülen erken ve geç postoperatif komplikasyonlar olmaksızın ablatif etki yapar. Ancak, geç hipotiroidizmin yüksek oranda görülmesi dezavantajdır. Önceleri, radyoaktif iyodün tiroid kanseri, lösemi veya genetik hasar yapabileceğine dair bir kanaat vardı. Fakat, radyoaktif iyodun kullanılmasıyla tiroid kanseri sıklığında artış olmadığı gözlenmiştir (14). Hatta tiroid kanseri sıklığı normal popülasyondan daha düşük olabilir. Çünkü, tiroide verilen radyasyon dozu hücre bölünmesini engelleyici ve öldürücü miktardadır [12]. Buna karşın, çocukluk çağında düşük dozda radyasyon alan kişilerde tiroid kanseri prevalansı yüksektir (12). Halbuki <sup>131</sup>I tedavisi ile tiroid tarafından alınan radyasyon miktarı fazla olduğundan düşük radyasyon dozlarında meydana gelen mutajenik etkiler yerine, biraz önce söylediğimiz gibi, hücre ölümü oluşmaktadır (12). Diğer taraftan radyoiodla tedavi edilen hastaların çocuklarında kahtsal defekt oranında artış olduğu da gözlenmemiştir (12,16). Aslında, tirotoksikoz tedavisinde kullanılan klasik radyoiod dozuyla gonadlara isabet eden radyasyon miktarı baryumlu radyolojik inceleme veya İ.V pyelografi sırasında alınan radyasyon dozuna hemen hemen eşdeğerdır (12). Radyoaktif iyodla önemli yan etkilerin rastlanmaması dolayısıyla radyoaktif iyod tedavisinin yaş sınırı bazı merkezlerde 40 yaştan daha aşağılara kaymıştır (12,16). Hatta, bazı merkezler çocukluk

ve adolosan çağlarda dahi tedavinin bu şeklini tercih etmektedirler (12). Ancak, <sup>131</sup>I'in radyasyon potansiyeli hakkında hala yeterli tecrübe olmadığı gerekçesiyle yaş sınırı genellikle 30 olarak kabul edilmektedir (12,16).

Radyoaktif iyod alımını takiben meydana gelen en önemli komplikasyon hipotiroidizmdir. Hipotiroidizm tedaviyi takiben ilk bir veya iki yıl zarfmda en yüksektir (16). Ancak, bundan sonra da ortalama olarak yıllık %3'lük bir artışla 5 yılda %30, 10 yılda %40 civarında bir insidans görülmektedir (16). %70 kadar yüksek rakamlar dahi bildirilmiştir (16). Erken dönemde görülen hipotiroidizmde, tiroidin radyasyonla destrüksiyonu en önemli sebeptir (3,12,16,27). Geç dönemde görülen hipotiroidizmde ise, radyasyonun gittikçe azalan, fakat devam eden etkisinden başka, otoimmün süreçle kalan tiroid dokusunun tahribi, kan akımının progressif olarak bozulması ve yaş sorumlu diğer faktörlerdir (3,12,16,17).

Hipotiroidizmin yüksek oranda görülmesi ve özellikle geç dönemde görülen hipotiroidizmin sinsi seyir göstermesi veya hastaların takibe gelmemesi sebebiyle gözden kaçması, radyoaktif iyodla tedavinin önemli bir mahzurudur. Bununla birlikte, ablatif tedavi yapılmayan persistan veya tekrarlayıcı tirotoksikozun, özellikle yaşlılarda daha tehlikeli sonuçlar yaratabileceği unutulmamalıdır.

Radyoaktif iyod tedavisi ile görülen hipotiroidizm sıklığını azaltmak için değişik uygulama yöntemleri öne sürülmüştür (3,16,27). Halen en uygun olanı, klinik uygulama dozundan daha az dozda radyoaktif iyod vermektir. Bu uygulama ile, erken dönemde ömetabolizm sağlanamaz. Tirotoksikozun bu dönemde kontrolü, tedaviye antitiroidlerin eklenmesiyle basardır. Böyle bir uygulama ile 5 yıllık hipotiroidizm sıklığının düşük olmasına rağmen, sonraki yıllarda klasik doz tedavisindeki sıklığa eriştiği bildirilmiştir (12).

Klasik doz verip, rutin olarak tiroid hormonu vermek diğer bir yaklaşım olmuştur. Ancak, doktoru daha fazla radyoaktif iyod vermeye sevk etmek gibi önemli bir mahzuru vardır.

Radyoaktif iyodun nadir rastlanılan bir yan etkisi hipoparatiroidizmdir. Tedavinin diğer bir komplikasyonu da radyasyon tiroiditidir. Radyoiod verilmesinden 10-14 gün sonra görülür. Bu sebepten ağır tirotoksikoz vakalarında

radyoiod verilmeden önceki bir kaç haftalık dönemde antitiroid ilaç verilmesi uygundur. Böylece radyasyon tiroiditi olduğu takdirde deposu azalmış olan hormonun fazla miktarda kan dolaşımına dökülmesi engellenmiş olur. Antitiroid ilaçlar radyoiod verilmeden bir kaç gün önce kesilmelidir. Gerekirse birkaç gün sonra tekrar başlanılır.

Sayıdığımız başlıca tedavi prensiplerine ek olarak, tirotoksikozlu hastaya rahat bir çevre sağlamak, proteinden, vitaminden ve kaloriden zengin bir diyet, sedatif ilaçları vermek çok faydalı olan tedbirlerdir.

**c) Tedavinin Seçimi:** Tirotoksikoz tedavisinin seçimi kolay değildir. Cerrahi, diğer tedavi yöntemlerinin önemli mahzurlar oluşturduğu koşullarda tercih edilmelidir. Şu halde, tedavinin başlıca iki şekli antitiroid tedavi ile radyoaktif iyod'tur. Çocuk arzu etmeyen veya yaşı dolayısıyla çocuğu olması mümkün olmayan hastalarda, radyoaktif iyodun tek mahzuru, yüksek oranda hipotiroidizm sebebiyet vermesidir. Tirotoksikozun ciddi yan etkileri olan (örneğin, koroner kalp hastalığı ve kardiyak yetersizlik gibi) özellikle 50 yaşın üzerinde olan şahıslara klasik dozda 1'' verilmelidir. Ancak, hipotiroidizm geliştiği takdirde tiroid hormonu uygulanmalıdır. 30-50 yaş arasında ise, radyoaktif iyod daha küçük miktarlarda ve antitiroid tedavi ile birlikte verilmelidir.

Daha genç yaş grubunda yani, çocuklar ve adolesanlarda ise, her ne kadar radyoaktif iyodun genetik ve karsinojenik risklerinin anlamlı oranda fazla olmadığı bildirilmesine rağmen, farkına varılamayan bazı yan etkilerinin olabileceği ihtimali (örneğin genetik risk) dolayısıyla, antitiroid ajanlar tercih edilmelidir. Bununla beraber bu düşünce tarzı bazı faktörler tarafından etkilenebilir. Bazı hastalar, hastalığın semptomlarından mümkün olduğu kadar çabuk kurtulmayı arzu ederler. Böyle bir koşulda, hastaya cerrahinin rölatif riskleri anlatılmasına rağmen hasta cerrahiye arzu ederse, bu tedavi yöntemi seçilir. Ayrıca, antitiroid tedaviyi çeşitli nedenlerle kullanamayan veya muntazam kontrollere gelemeyen genç hastalarda cerrahi yine uygun bir tedavi yöntemidir. Çocuk ve gençlerde cerrahi tedavi yönteminin tercih edilmesini gerektiren diğer faktörler arasında, antitiroid ajanların yan etkileri, guvatrın çok büyük olduğu vakalar, antitiroid tedavinin kesilmesinden sonra en az iki

defa nükseden vakalar, obstrüktif ve kozmetik sebepler sayılabilir. Daha önce cerrahi tedavi geçirmiş ve tirotoksikozu nükseden vakalarda cerrahinin yan etkileri sıklıkla görüldüğünden cerrahi tedaviyi genellikle tavsiye etmemek lazımdır.

## 2. İnfiltratif Oftalmopatinin Tedavisi:

Oftalmopatili hastaların büyük kısmında hastalık kendi kendini sınırlama ve hatta gerileme özelliği taşıdığından büyük tedbirlere gerek yoktur. Bu sebepten, böyle vakalarda hastaya güven vererek periorbital şişliği ve enfeksiyon oluşumunu engelleyici tedbirler almak yeterlidir. Bunlar, gece hastanın başını yuksekte tutmak, uyku esnasında gözlerin kapalı kalmasını sağlamak için gözlerin bir örtüyle kapanmasını sağlamak, suni göz yaşartıcıları ve koruyucu gözlükler kullanmaktan ibarettir. Ancak, kapakları kapatamamaya sebebiyet veren aşırı ekzoftalmus veya kemozis gibi şiddetli infiltratif belirtilerin meydana çıkması rahatsızlığın ilerlediğine ve daha etkili tedbirlerin kullanılması gerektiğine işaret eder. Bu gaye ile değişik tedaviler önerilmiştir (3,16,18,27).

**Glukokortikoidler:** Şiddetli vakalarda dahi günde 120-140 mg. gibi yüksek miktardaki prednizolonla cevap alınabilir. Eğer iyileşme olursa, iyileşmeyi devam ettiren en ufak dozda uzun süre tedaviye devam edilmelidir. Özellikle konjestif semptomlar ve bulgular üzerinde etki sağlarlar. Egzoftalmus ve göz adale fonksiyonuna etkileri daha azdır. Uzun süre kullanılan büyük miktarda glukokortikoidlerin yan etkilerinden sakınabilmek için subkonjunktival veya retroorbital bölgeye depo preparatlarının enjeksiyonu tavsiye edilmiştir. Fakat, etkileri vakadan vakaya değişik olabilir; glukokortikoidlerin hafif sistemik yan etkileri görülebilir; daha da önemlisi göz küresine enjeksiyon veya retroorbital hematoma gibi ciddi yan etkiler söz konusu olabilir (16,18).

**Diğer İmmünosupresif Ajanlar:** Siklofosfamid, azotioipirin, metotreksat ve siklosporin infiltratif oftalmopatiyi tedavi etmek için glukokortikoidlerle birlikte veya tek olarak kullanılmışlardır (18,32). Bu ajanlar konjestif semptomlarda düzelme sağlayabilirse de, glukokortikoidler gibi göz adale fonksiyonuna ve egzoftalmusa etkileri minimaldir. Ciddi yan etkileri olabilen bu ajanlar hakkında kesin fikir belirleyebilmek için daha büyük hasta gruplarında yapılan çalışmalar gereklidir.

**Plazmaferez:** Hümorale immünite bozukluğu, oftalmopatinin patojenezinde yer aldığından bu immünglobulinlerin eliminasyonu için plazmaferezden faydalanılmıştır (18,32 a). Ancak, plazmaferez yapılan hastalara, glukokortikoidler ve diğer immüno-supresif ajanlar da verildiğinden dolayı, hastaların bir kısmında görülen kısmi iyilikte bu yöntemin ne dereceye kadar faydalı olduğu belli değildir. Ayrıca, uygulama ölüme de sebebiyet verebildiğinden halen «itin olarak uygulanması tavsiye edilmez.

**Tiroid Ablasyonu:** Endokrin oftalmopatinin patojenezinde bir tiroid antijenin rol oynayabileceği fikri, bazı araştırmacıları, cerrahi veya I<sup>131</sup> ile total tiroid ablasyonunun tedavide faydalı olabileceği düşüncesine sevk etmiştir (16,18,32a). Ancak, bu düşüncüyü destekleyecek kesin kanıt yoktur ve halen rutin olarak tavsiye edilmezler.

**Eksternal Radyasyon:** Süper voltaj, yüksek enerjili X ışınlarıyla radyoterapinin faydalı olabileceği bazı yazarlar tarafından bildirilmiştir (3,16,18,32a). Başlangıç oftalmopati hastalarda yumuşak doku değişikliklerinde faydalı olabilirse de, egzoftalmus ve oftalmopleji üzerinde anlamlı bir etki yapmamaktadır (3,16,18,32a). Diğer bir yöntem olarak hipofizer radyoterapiden de faydalanılmıştır (16,18). Ancak, bu yöntem de kesin bir fayda sağlamamıştır.

**Cerrahi Yöntem:** Orbital dekompresyon: egzoftalmusun ve optik sinir kompresyonunun önlenmesi gayesi ile yapılır (3,18,32a). Orbital dekompresyon için endikasyonlar şunlardır:

1. Ağrılı veya korneal ülserasyonlu şiddetli egzoftalmus,
2. Tıbbi tedaviye cevap vermeyen veya yüksek dozda ve uzun süreli kortikosteroid gerektiren optik sinir disfonksiyonu,
3. Kozmetik nedenler.

**Ekstraoküler Kaslara Müdahale:** Diplopiyi düzeltmek için göz prizmaları yeterli olmadığı zaman, bu yöntem düşünülmelidir. Ancak, göz bulgularının, ortalama 3-6 ay süresince değişmediği ve oftalmopatinin stabil hale geldiği düşünülen hastalarda yapılmalıdır (18). Orbital dekompresyon göz adale gerginliğini etkilediğinden, daima göz adale cerrahisinden önce yapılmalıdır.

**Göz Kapağı Malpozisyonunu Düzeltmeye Yönelik Operasyonlar:** Kapak retraksiyonu ve

gecikmesinin hafif şekillerinde tirotoksikozun tedavisi yeterli olabilir. Fakat, ötiroid olduğu halde kapak çekilmesi devam eden hastalarda korneal ekspozuru ve kozmetik hatayı düzeltmek için değişik cerrahi yöntemler uygulanabilir (18,32,32a). Göz kapağı operasyonlarının, aynı hastada orbital dekompresyon ve göz adale cerrahisinden sonra yapılması gereği asla unutulmamalıdır.

### 3. İnfiltratif Dermopatinin Tedavisi:

Her zaman tedavi gerekli olmayabilir (3,16,27). Ancak, şiddetli olduğu zaman lokal steroidlerin kullanılması lezyonun gerilemesini sağlayabilmektedir.

### 4. Gebelik ve Tirotoksikoz Tedavisi:

Gebelik esnasındaki tirotoksikoz vakalarının en önemli nedeni toksik diffüz guvatr'dır (16). Aslında, toksik guvatr'ı olan hastaların gebe kalması güçtür (16). Gebe kalanlarda ise tedavi edilmediği takdirde abortus ihtimali fazladır [16]. Gebelik esnasında gelişen tirotoksikoz tam ve tedavi açısından hekim için güçlük oluşturur. Çünkü, gerek klinik, gerekse bazı laboratuvar verileri itibarıyla normal gebelik ve tirotoksikoz vakaları birbirine benzemektedir. Normal gebelikte, sıklıkla meydana gelen tiroid büyümesi, hemodinamik dolaşımla ilgili bulgular ve hipermetabolik belirtiler yanında serum TT-3 ve TT-4 değerlerinin tirotoksikozdaki gibi yüksek çıkması şüpheli durumlarda, gebe kadında tirotoksikoz olup olmadığına karar vermede zorluklar doğurur. Bu güçlüğü yenmede, serbest hormon fraksiyonlarının tayini ve gerektiğinde TRH uyarı testi yapmak faydalıdır.

Gebelikte tirotoksikozun tedavisinde I<sup>131</sup> verilemeyeceğine göre, beğenilen tedavi antitiroid ilaçlardır. Aslında gebelikteki genel immüno-supresyon modifikasyonuna paralel olarak, tiroidi stimüle eden immünglobulinlerin (TSI) seviyelerinde azalma ve artan tirotoksin bağlayan globulin (TBG) düzeylerinden dolayı serbest hormon düzeylerindeki düşmeye bağlı olarak tirotoksikozun şiddeti hafifler ve hastanın kullandığı antitiroid dozu azalır (16). Bununla birlikte, tedavi sırasında şu hususlar akılda tutulmalıdır:

1. Antitiroid ilaçlar plasentayı geçmektedirler ve ilaç miktarı fazla olduğu takdirde fetus'da guvatr hipotiroidiye sebebiyet verebilirler. Methimazol plasentayı PTU'dan daha kolay geçer

(5,16,31). Tiroid hormonları plasental bariyeri zor geçtiğinden fetus'daki hipotiroidiyi engelleyemezler (5,16). Bu sebepten, antitiroid ilaçlar mümkün olan en az idame dozunda verilmeli ve nabız dakikada 90-100, serbest tiroid hormon düzeyleri normalin üst sınırına yakın ve bu sınırı aşmamak üzere muhafaza edilmeye çalışılmalıdır (3,16,27).

2. İyod tek başına veya ek bir tedavi ajanı olarak kullanılmamalıdır. Çünkü, plasental bariyeri kolaylıkla geçerek fetus'da büyük hacimli guvatr'a ve doğum esnasında asfiksiden ölüme sebebiyet verebilir (3,16,27).

3. Gebelerde beta blokerlerin kullanılması konusu tartışmalıdır (16). Bazı yazarlar fetus'un büyümesinde gerilik, neonatal hipoglisemi veya depresyona sebebiyet verdiklerini ileri sürerlerken, diğer bazı yazarlar, yan etki olmadan kullandıklarını ifade etmişlerdir (16). Bu sebepten mecbur kalmadıkça kullanılmamalıdır (3,16,27).

4. Gebeliğin sona ermesi ile TDG'nin rölaps gösterebileceği unutulmamalıdır. TDG'li hastaların bebekleri, guvart, hipotiroidizm ve neonatal Basedow-Graves hastalığı açısından dikkatle incelenmelidir (3,16). Bu dönemde, kadınlarda TDG'nin alevlenmesinden başka, bazı kadınlarda hipotiroidizm ve bazı kadınlarda da geçici tirotoksikozlu kronik tiroiditin görülebileceği akılda tutulmalıdır (31). Önemli bir konu da, antitiroid tedavi ile remisyona giren ve gebe kalmak isteyen hastalarda nasıl bir yol izleneceğidir. Bazı yazarlar, gebelikte tirotoksikozun komplike bir durum yaratması dolayısıyla subtotal tiroidektomiye takiben gebe kalmayı tavsiye ederler (16). Ancak, TDG vakalarının önemli bir kısmının, gebe kalma ihtimali yüksek olan yaşta kadınlar da geliştiği dikkate alındığında, bu vakaların önemli bir kısmının ameliyata verilmesi gerektiği anlamına gelir. Halbuki, TDG'nin tedavisinde cerrahinin, antitiroid ve I tedavisinden sonra 3. sırayı aldığını daha önce belirtmiştik. Cerrahinin daha önce bahsettiğimiz yan etkileri, gebelikte TDG'nin şiddetinin azalması ve antitiroid ajanların büyük miktarda verilerek guvatrli hipotiroidiye sebebiyet vermelerinin dışında teratojenik ve diğer yan etkilerinin gözlen-

memesi nedeniyle gebeliğe müsaade etmeden önce subtotal tiroidektomiye gerek yoktur (5,16).

## II- TOKSİK MÜLTİNODÜLER GUVAR-TMNG-(Plummer Hastalığı)

TMNG, olağan olarak, uzun süreden beri mevcut olan mültinodüler guvatrden kaynaklanan toksik guvatrı ifade eder. Aslında, gerek endemik, gerekse sporadik guvatrda küçük, otonom, fonksiyon gösteren bir tiroid nodulunun, büyük, toksik edenoma dönüşmesi kaideden ziyade istisnaysa da, tirotoksik mültinodüler guvatrda sıkça görülen bir komplikasyondur (2,13). Plummer hastalığı, otonom sıcak follikülerin pek yavaş çoğalmasına bağlı olduğundan, hipertiroidizmi tanımak güç olabilir. Bu sebepten, özellikle mültinodüler guvatrı olan yaşlılarda, tiroid fonksiyonları yalandan izlenmelidir.

## PATOJENEZ

TMNG'nin patojenezi, onun öncüsü olan, nontoksik mültinodüler guvatr (NT MNG) den ayrı olarak ele alınamaz. Hastalığın iki önemli özelliği olan, yapısal ve fonksiyonel heterojenite ile fonksiyonel bağımsızlık zamanla gelişir (16,41). Otonom fonksiyondaki devamlı artış, hastalığın nontoksik dönemden toksik faza geçmesine sebebiyet verir. Bazen hipertiroidizm ani gözükülebilir (16,41,42). Bu aşırı miktarda iyod alımına bağlı, otonom odakların hormon salgılarını arttırmalarından ileri gelir (iyodun sebebiyet verdiği tirotoksikoz). TMNG'da genellikle iki tip fonksiyon örneği vardır (16,41):

a) Birincisi, sintigrafide radyoizotopun, diffüz fakat yamalı bir dağılım gösterdiği ve bu dağılım örneğinin ekzojen tiroid hormonu ile az etkilendiği tip; Histopatolojik inceleme ile, inaktif gibi gözükene, değişik büyüklükte nüdüllerin ortalarına serpilmiş olduğu, hiperplastik epitelli küçük follikül kümeleri görülür. Bu tipte histopatolojik görünüm ile fonksiyon arasında korelasyon zayıftır. Nonfonksiyoncu görülen sahaların çoğu fonksiyon yapma kabiliyetinde olmalarına rağmen, otonom bölgelerdeki hiperfonksiyon TSH'u supprime etmişinden, inaktif görülürler.

b) İkinci tipte ise, radyoyod bir veya daha fazla sayıda nodüde toplanır. Geri kalan bölümler ise supprime olmuşlardır. İnaktif bölgelerde ekzojen tiroid hormonu ile daha fazla supresyon olmaz, fakat TSH, inaktif bölgelerde iyod birikimini uyarır. Histopatolojik olarak, fonksiyon gösteren sahalar adenomlara benzer. Zira çevre dokudan keskin sınırla ayrılmışlardır. Bunlar, hiperplastik epitelili büyük folliküllerden ibarettir. Burada da histopatolojik görünüm ile fonksiyonel durum arasında iyi bir ilişki yoktur. Kalan doku inaktif gözüktür. Gerek fonksiyonsuz, gerekse fonksiyon gösteren sahalarda dejerasyon bölgeleri mevcuttur. Bu bulgular TSH'a bağımlı olmayan bölgelerin adenomatöz hiperfonksiyon bölgeleri olarak tanımlanabilirler (16). Bu tip, fizyopatolojik açıdan soliter hiperfonksiyon gösteren adenoma benzer. Hiperfonksiyon gösteren sahaların biyolojik açıdan adnomları temsil edip etmediği bilinmemektedir.

TMNG'da hormon hipersekresyonu olağan olarak hafiftir. Serum T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeyleri hafif artmıştır; radyoaktif iyod uptake'i de çok yüksek değildir, hatta normal olabilir (16).

## KLİNİK TABLO

Kesin sıklığı bilinmemektedir (16). Genel olarak 50 yaştan sonra gözüktür (16,41). Kadınlarda daha fazla görülür (16). Asla infiltratif oftalmopatiyle birlikte değildir (16). Olduğu takdirde TDG'm tabloya eklendiğini düşündürür.

Kardiyovasküler belirtiler klinik tabloya hakim olmaya eğilimlidir (3,16,17,25,41,42). Bunlar, atrial fibrilasyon, taşikardi ve kalp yetmezliğini içerebilir. Dijitale cevapsızlık doktoru uyarabilir; kas güçsüzlüğü ve adale erimesine sık rastlanılır. Nervöz belirtiler az görülür. TDG'a nazaran obstrüktif semptomlar daha fazla gözlenebilir (16,42).

## LABORATUVAR BULGULARI

Tiroid hormonu düzeyleri normalin üst düzeyinde veya hafifçe artmıştır (3,16). T<sub>3</sub> seviyeleri, normalde, yaşlandıkça azaldığından normalin üst düzeyinde T<sub>3</sub> değerleri TMNG tanısını koydurtur. T<sub>3</sub> supresyon (riskli değilse) veya TRH uyarı testleri tanıda faydalı olabilirler. Ancak anormal olmaları, daha önce de belirtildiği gibi, mutlaka hipertiroidizmin mevcudiyetine işaret etmez.

## TEDAVİ

Beğenilen tedavi radyoaktif iyod vermektir. Ancak, iyi bir terapötik cevap elde etmek için

gerekli radyoyod miktarı ve sayısı hakkında yazarlar arasında kesin bir fikir birliği yoktur (6,41,42). Iyodun tiroid bezinde yaygın olarak tutulması açısından toksik diffüz guvatr'a benzeyen tiplerde radyoyoda daha iyi cevap olduğu, buna karşın, radyoyodun fokal olarak akümülc olduğu adenomatöz hiperfonksiyonlu tiplerde terapötik cevabın daha geç elde edildiği ileri sürülmüştür (16).

Toksik multinodüler guvatrli hastaların yaşı ve radyoyoda sansitivitelerindeki değişiklikler dolayısıyla, toksik diffüz guvatr tedavisinde bazı klinikler tarafından tavsiye edilen küçük doz tedavisi uygun değildir (16,41). Ortalama olarak 1'' "uptakc" yüzdesinin düşük ve glandın büyük olması dolayısıyla, verilen radyoyod miktarı, toksik diffüz guvatr vakalarına göre daha fazladır (16). Hastaların çoğunda kalp hastalığı olduğu için radyoyodla tedaviden önce, ömetabolik durum oluşuncaya kadar antitiroid ilaçlar verilerek glandüler hormon depoları boşaltılmış olmalıdır. 1'' vermeden önce antitiroidler kesilmelidir. 1'''den 3-4 gün sonra antitiroid ajanlar tekrar başlanır ve radyoyod etkisini gösterinceye kadar devam edilir. Antitiroid tedavi kesildikten 1.5-2 ay sonra tirotoksikoz tekrarlarsa, ikinci bir radyoyod dozu verilmelidir.

Obstrüktif belirtilerin gözlendiği vakalarda uygun preoperatif hazırladıktan sonra ameliyat tavsiye edilmelidir.

## III- TOKSİK ADENOM

Tiroid glandının bir veya daha fazla otonom adenomuyla meydana gelen tirotoksikoz denilir. Tiroid bezinde adenom dışında kalan dokuların intrinsik olarak normal ve hiçbir dejenerasyon bölgesi göstermemesi, TMNG'deki adenomatöz hiperfonksiyon bölgelerinden farklılığını oluşturur. Hastalık olağan olarak tek bir adenomdan kaynaklanır ve "hiperfonksiyon gösteren soliter adenom" olarak isimlendirilir (16,17). Arasına 2 veya 3 nodul farke diledilir.

## PATOJENEZ, HİSTOPATOLOJİ VE FİZYOPATOLOJİ

Toksik adenomlar, tiroid glandının gerçek faliküler adenomlarıdır. Bu sebepten, temel patojenezleri bilinmemektedir.

Ancak, adenom, TSH'a bağımlı olmaksızın fonksiyon görme kabiliyetindedir ve kanda hiçbir anormal stimülatör yoktur (3,16,27,41). Tabii seyir yavaştır ve yıllar zafında yavaş, progressif bir büyüme ve fonksiyonda artma vardır (3,16,27,41).



Önceden palpasyonla küçük bir nodul bulunur veya hiçbir nodul palpe edilemeyebilir (16). Ancak, sintigrafide radyoaktif maddenin biriktiği küçük lokalize bir alan vardır. Sonuçta, nodul büyür ve tiroid bezinin geri kalan bölümleri supprime olur. Sintigrafide sadece nodulun bulunduğu saha radyoaktif maddeyi tutar (sıcak nodul). Bir müddet soma adenomun salgısı kandaki tiroid hormon düzeyini yükseltir ve neticede toksik nodüller guvatr meydana gelir. Ekstranodülc doku TSH'a cevap verme kabiliyetindedir. Bazen bu adenomlar sadece T<sub>3</sub> salgırlarlar.

### KLİNİK TABLO

Toksik multinodüler guvatrdan daha genç yaşta görülürler (16). Hastalar ekseriya 30-40 yaşlarındadırlar (16). Hastanın uzun bir hikayesi vardır ve yıllardır boyunca herhangi bir belirti vermeyen ve yavaş büyüyen bir kitleden bahsedebilirler (16). Tirotoksikoz meydana çıktıktan sonra bazen adenom nekroza veya intranodüler hemorajiye uğrar ve tirotoksikoz kendiliğinden iyileşebilir ve geri kalan tiroid dokusu normal fonksiyonunu ekseriya tekrar kazanır (16).

Toksik nodüler guvatrda tirotoksikoz daha hafiftir. Ancak, kardiak bulgular tabloya hakim olabilirler (16).

### LABORATUVAR TESTLERİ

Başlangıçta, tiroid hormonu ile radyoaktif iyod "uptake" inin tam olarak baskılanamaması hariç, laboratuvar bulguları normaldir. Daha sonra, adenom otonom hale gelirse de tirotoksikoz gene yoktur, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeyleri normaldir (16). Tirotoksikozun teessüs ettiği dönemde radyoaktif iyod "uptake" leri ile T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> seviyeleri artar. Bazen, sadece T<sub>3</sub> seviyeleri yüksektir (T<sub>3</sub>-toksikoz). T<sub>3</sub> toksikozun en sık rastlanılan nedeni toksik nodüller guvatrdır (16).

### TEDAVİ

Tiroid glandının kalan bölümlerim baskılayan toksik nodüller guvatrlar, ablatif tedavi yöntemleri ile tedavi edilmelidirler. İ'' tedavisinin sakıncalı olduğu koşullarda (Örneğin 30 yaşmdan küçük hastalarda) hasta ötiroid hale getirilerek cerrahi

tedaviye verilir. 30 yaştan büyük olanlarda I tedavi dozu tercih edilebilir. Hiperaktif nodüllerde tiroid malignitesi görülcbilmesine rağmen, düşük sıklıkta olduğu için 30 yaş veya daha ileri yaş grubunda da cerrahi tedavinin gerekli olduğuna dair bazı yazarların fikri kanımızca doğru değildir (3,16). Ayrıca, tiroid kanseri ihtimali düşük olan böyle hastalarda, iğne aspirasyonu yaparak nodulun cinsi hakkında fikir sahibi olmak en doğru olanıdır.

Diğer taraftan hiperaktif nodüllerin ablatif tedavisi ile tahribinden önce supprime olmuş geri kalan tiroid dokusunun fonksiyon görüp görmediği TSH uyarısından sonra yapılan sintigrafi ile araştırılmalıdır.

Toksik nodüler guvatr vakalarında ablatif tedaviyi takiben, eski kanaatlerin aksine, geç hipotiroidizmin görülebileceği unutulmamalıdır (16).

### IV- TSH SEKRESYONUNDA ARTMA

Nadir rastlanılır. Şimdiye kadar 60'tan fazla vaka tarif edilmiştir (24a). İki sınıfa ayrılır.

1. TSH salgılayan hipofiz adenomları: Bu tümörler sadece TSH salgılayabildikleri gibi, STH ve prolaktin de salgılayabilirler (27).

2. Tiroid hormonunun "Feedback" etkisine hipofizer düzeyde duyarsızlık: Eğer tiroid hormonunun "feedback" etkisine duyarsızlık hipofizden başka periferik dokuları da içerirse, TSH'un arttığı böyle bir koşulda ötiroidi veya hipotiroidi ile karakterize guvatr vardır. Sadece hipofizer düzeyde duyarsızlık mevcutsa hipertiroidizm teşekkül etmektedir (27).

TSH salgılayan adenom hallerinde aşırı dozlarda tiroid hormonu verilmesiyle TSH sekresyonunun baskılanması mümkün olmadığı gibi, TRH injeksiyonuna TSH cevabı da az veya hiç yoktur (9,16,27). Neoplastik olmayan tipte ise, TSH hipersekresyonu kısmen de olsa, normal stimulator ve inhibitör faktörlerden etkilenir (27). Ayrıca, tümör vakalarında TSH ile birlikte TSH'un  $\alpha$  subünitinin de artması karakteristik bir laboratuvar bulgusudur (3,9,16,27).

Tedavi açısından da durum farklılık gösterir. Tümör vakalarında, transfenodial yolla tümörün çıkarılması beğenilen tedavidir (38a). Hipofizer ışınlama da faydah olabilmektedir (38a). Diğer

tarafından, tümörün olmadığı hipofizer duyarsızlık vakalarında, farmakolojik ajanlardan faydalanılır (27). Halen, tiroid hormonu, 3,5,3- tirio- dothyroacetic acid (TRİAC), bromokriptir. ve somatostatinin faydah olabildiğine dair yayınlar vardır (27).

## V- TROFOBLASTİK TÜMÖR

Bronşial karsinom gibi neondokrin habis tümörlerden TSH sentez ve salgılanmasına bağlı hipertiroidizm şüpheye meydan vermeyecek şekilde bildirilmiştir (27). Ayrıca, plasental ekstraktların, insan plasental TSH ve molar TSH olmak üzere iki tiroitropik aktivite içerdiği bildirilmiştir (27). Molar TSH'un mol hidatidiform ve koriokarsinomada yüksek konsantrasyonda bulunduğu bildirilmiştir (27). Hatta, testisin embriyonel karsinomasının da molar TSH salgıladığı gözlenmiştir (27). Hipertiroidizm böyle vakalarda trofoblastik tümörün çıkarılmasıyla iyileşmiştir. Molar TSH muhtemelen, insan korionik gonadotropini ile aynı moleküldür (27). Ancak bu konu tam aydınlığa kavuşmuş değildir (27).

## B- TİROİD I<sup>131</sup> "UPTAKE" NİN DÜŞÜK OLDUĞU KOŞULLAR:

### I. HİPERTİROİDİZMLİ

a) İyod Alımının Sebebiyet Verdiği Tirotoksikoz:

İyod içeren her türlü bileşiğin (öksürük şurupları, ishal ilaçları, iyodlu radyokontrast ajanları, iyod içeren topik antiseptikler, amiodaron) alınması ile meydana gelebilir (15,16). İncelemelerle, iyodlu preparat alınmasıyla meydana gelen tirotoksikozun başlıca iki tip tiroid hastalığında olduğu gösterilmiştir (15,27). Birincisi, kanda tiroidi stimüle eden antikorların bulunmadığı, otonom fonksiyonlu nodüller guvatri olan genellikle yaşlı şahıslarda görülür; diğeri ise, tipik olarak genç bireylerde görülür ve kanda tiroidi uyaran immünglobülünler ekseriyetle vardır. Böylece, iyodun meydana getirdiği tirotoksikoz, tiroid fonksiyonunun supprime edilemediği tiroid hastalığı olan, ancak iyod yetersizliği nedeniyle tirotoksikozun aşikar hale gelemediği şahıslarda gelişmektedir. Ancak, bu açıklama her zaman doğru değildir

(16). Zira, iyodun meydana getirdiği hipertiroidizm, tiroid fonksiyonunun normal bulunduğu ve iyod kesildikten sonra, ötiroidizmin kendiliğinden teessüs ettiği vakalarda da görülebilir (16,27). Bu vakalarda hipertiroidizmin patojenezi iyi bilinmemektedir.

İyodun sebebiyet verdiği bir çok hipertiroidizm vakasında tedavi gerekmez (15). Çünkü, klinik genellikle ağır değildir. Ancak, tanı konulduğu zaman iyod alınmakta ise, kesilir. Vakaların çoğunda, tirotoksikoz, iyod alımının bırakılmasından bir kaç hafta sonra düzelir (15,16). Bu dönemde beta bloker vererek hastanın rahatlaması sağlanır. Eğer klinik tablo şiddetli ise antitiroid tedavi verilir. Aslında, önceden sentez edilen hormonun kana verilmesi bu ajanlarla engellenemediğinden antitiroid ajanlara cevap yavaştır.

b) Amiodaron Alımının Sebebiyet Verdiği Tirotoksikoz:

Amiodaron (iyodlu benzofuran) uzun süren hipertiroidizme sebebiyet verdiğinden refrakter kardiyak aritmilerde kullanılan bu ajanın meydana getirebileceği hipertiroidizm çok önemlidir. Bu sebepten amiodaron'un sebebiyet verdiği hipertiroidizmin diğer iyod içeren maddelerin yol açtığı hipertiroidizmlerden ayrıca ele alınması gereklidir. Amiodaron %40 kadar iyod içermektedir (15). Yarı hayat süresi çok uzun olduğundan (40-100 gün) tiroid üzerindeki etkisi aylarca devam eder (15). Amiodaron alan hastaların %10 kadarında hipertiroidizm gelişir (15). Hipertiroidizm olabilmesi için ilacı ortalama 30 ay kadar almak gereklidir (15).

Meydana gelen hipertiroidizm genellikle hafiftir ve sadece beta bloker vermek yeterlidir (15). Ağır seyreden vakaların tedavisi ise çok güçtür. Antitiroidlere cevap, ancak uzun bir süreden sonra başlar (15). Böyle bir durumda etkili dozda beta blokerler verilmelidir. Ancak, amiodaron'un kendisi de beta blokaj yapabildiğinden, beta blokerler dikkatli bir şekilde verilmelidirler (15). Antitiroid olarak, T-4'ün T-3'e dönüşümünü engellediğinden PTU diğer antitiroidlere tercih edilir. Ayrıca, yüksek miktarlarda glukokortikoidler de gerektiğinde büyük fayda sağlarlar.

## II- HİPERTİROİDİZMSİZ:

### a) Thyrotoxicosis Factitia:

Tiroid hormonunun kronik olarak aşırı miktarlarda alınmasıyla meydana gelen tirotoksikozu ifade eder. Ençok, psikotik hastalığı olan kadınlarda, tiroid hormonunu kolayca elde edebilen paramedikal personelde ve eskiden tiroid hormonu verilmiş ve elinde tiroid hormonu kalmış olan şahıslarda görülür. Birey genellikle tiroid hormonu almakta olduğunu bilir (16). Ancak, zayıflama rejimine ek olarak tiroid hormonu preparatı almakla olanlar, nasıl bir preparat almakta olduklarını bilmeyebilirler (15). Semptomlar tipik tirotoksikoz bulgularıdır. Önceden tiroid hastalığı olmayan bir kişide teşhis tipik tirotoksikoz belirtilerinin yam sıra tiroid atrofisi ve hipofonksiyonunun gözlenmesiyle konulur. İnfiltratif oltalmopati. asla gözükmez. Ancak, kapak gecikmesi ve çekilmesi gibi göz bulgularına rastlanabilir. Tiroid bezinin hipofonksiyonunun delili radyoaktif iyod "uptake" inin düşük olmasıdır. Ancak, "uptake" değeri TSH uyarısı ile artar. Serum T-3 düzeyinin bütün vakalarda artmasına karşın, T-3 alımına bağlı tirotoksikozu olanlarda, serum T-4 değeri düşüktür. Serum tiroglobulin değerinin yüksek olacağına, düşük olması tirotoksikozun ekzojen hormon alımından meydana geldiğini düşündürmelidir (15,16).

Bu rahatsızlık düşük l "uptake" li ve guvatsız tirotoksikozun diğer sebepleriyle karıştırılabilir. Bunlar, geçici tirotoksikozlu kronik tirodit, ektopik tiroid dokusu ve hiper fonksiyonlu metastatik follüküler kanserini içerir. Son ikisi,

radyoaktif iyodun verilmesinden sonra tiroid ve idrardaki l' ' toplamının düşük bir değer vermesi ve eksternal tarama ile ektopik odak veya metastatik odakların saptanmasıyla "thyrotoxicosis factitia" dan ayırt edilebilir. Geçici tirotoksikozlu kronik tiroiditten ayırt etmek güç olabilir. Bu rahatsızlıkta kanda tiroglobulin değerlerinin yüksek olması ve antitiroid antikorların mevcudiyeti ayırıcı tamda önemli ipuçlarıdır (15,16). Tedavi, tiroid hormonunu kesmek ve gerektiğinde psikoterapiden ibarettir.

### b) Ektopik Tiroid Dokusu:

Struma Ovari: Nadir bir rahatsızlıktır (3,15,16,27). Tanı kriterlerini daha önceki bölümde verdiğimiz struma ovari'de tedavi cerrahi ile tümörün çıkarılmasından ibarettir.

### c) Fonksiyon Gösteren Metastatik Tiroid Kanseri:

Follüküler kanser metastazları nadiren tirotoksikoza sebebiyet verebilir (3,15,16,27). l' ' vererek metastatik odakları tahrip etmek başlıca tedavidir.

### d) Tiroid Bezinin Habis Lezyonla İnfiltrasyonu:

Lezyonun tiroid bezini tahrip etmesi ve depo edilmiş olan tiroid hormonunun kana dökülmesi nadiren tirotoksikoza sebebiyet verir (15,33,36).

### e) Otonom Tiroid Nodüllerinin Nekrozu:

Geçici tirotoksikozun nadir bir sebebi olarak bildirilmiştir (14).

### t) Tiroiditler:

(Tiroiditler Bölümüne Bk.)

## AKLAR

1. Abuid J et al: T3 ve T4 in hyperthyroidizm. J Clin invest, 54: 201,1974.
- 1.a. Ayres J, Rees J, Clark HJH, Maisey MN. Thyrotoxicosis and dyspnea. Clin Endocrin (OXF), 16:651,1982.
2. Blum M, Shenkman L, Hollander CH. The autonomous nodule of the thyroid. Correlation of patient age, nodule size and functional status. Am Med Sri, 269:43,1975.
3. Biirgi H: The thyroid gland. In Alexis Labhart's clinical Endocrinology. Theory and practice. Thorn GW (Edi.) pp: 181-348, Springer-Verlag, Berlin, 1986.
4. Campus AS, Rappelli A, Malavasi A, Satto A. Heart block and hyperthyroidism. Report of 2 cases. Arch Intern Med, 135:1091,1975.
5. Cooper DS and Ridgway EC. Clinical management of patients with clinical hyperthyroidism. In the Medical Clinics of North America 69 (5): 953-971, WB. Saunders Company, London, 1985.
6. Dahleberg PA, Holmlund G, Karlsson FA. HLA-A-B-C and Dr antigens in patients with Graves Disease and Their correlation with signs and clinical course. Acta Endocrinol, 97: 42,1981.
7. Dahlberg PA, Karlson FA, Jansson R. Thyrotropin-releasing hormon testing during antithyroid drug treatment of Graves disease as an indicator of remission. JCEM, 61:1100,1985.
8. Endo K, Kasagi K, Konishi J, Detection and properties of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. JCem 46: 734, 1978.

9. Emerson **CM**. Central hypothyroidism and hyperthyroidism. In the Medical Clinics of North America, 89 (5): 1019-1034, WB Saunders Company, London, 1985.
10. Fand **NR**. İmmünogenetics of autoimmune thyroid disorders. In Endocrinology and Metabolism dirties of North America, 16 (2): 229-245, WB Saunders Company, London, 1987.
11. Fisher **M**, Mateer **JE**, Ullrich **I**. Pyramidal tract deficits and polyneuropathy in hyperthyroidism. Combination Clinically mimicking amyotrophic lateral sclerosis. Am J Med 78: 104,1985.
12. Hainan **KB**, Radioiodine treatment of hyperthyroidism. A more Liberal policy. In Qinics in Endocrinology and Metabolism 14 (2): 467-489, WB.Saunders Company London, 1985.
13. Hamburger **J**. Solitary autonomously Functionic thyroid lesions. Am J Med 58: 740,1975.
14. Hamburger **J**, Taylor **CI**. Transiet thyrotoxicosis associated with acute hemorrhagic infarction of autonomously functioning thyroid nodules. Annals of internal Medicine 9:406,1979.
15. Himsworth **RL**. Hyperthyroidism. With a low iodine uptake. In Qinics in Endocrinology and Metabolism. 14 (2): 397-415. WB.Saunders Company, London, 1985.
16. Ingbar **SH**. The thyroid gland. In Williams Text-Book of Endocrinology. Wiison-Foster (edi.) 682-815, WB.Saunders Company, London, 1985.
17. Ingbar **SH**. Diseases of the thyroid. In Harrison's Principles of Internal medicine. Braunwald E et al (Edi.) pp: 1732-1752, Mc Graw Hill Company, London, 1987.
18. Jacobse **B DH**, Goman **CA**. Diagnosis and Management of endocrine ophthalmopathy. In the Medicaı Clinics of North America 69 [5]: 973-988, WB.Saunders Company, London, 1985.
19. Joasoo **A**, Mckenzie **JM**. Stress and immüno response in rats. Int Arch Allergy Appl Immunol, 50: 659,1976.
20. Kancı **N**, Koloğiu **S**, Uzunaiintoğlu **A**, Erdoğan **G**, Uysal **AR**, Arslan **M**, Uçar **MA**, Koloğiu **LB**. Toksik diffüz guvatr vakalarının tedavisinde "sodium ipodate" m (Biloptin) "propylthiouracil" (PTU) ile mukayesesi. Ankara Tıp Bülteni 7:15,1985.
20. a Karne! **N**, Uysal **A** it, Koloğiu **S**, Erdoğan **G**, Şenel **M**, Folat **II**, Toksik diffüz guvatr tedavisinde sodyum ipodatın uzun ve tasa süreli kullanımı ile elde edilen sonuçlar Optimal Tıp Dergisi 1 (1): 13,1988.
21. Kamel **N**. Acil Endokrin ve Metabolik hastalıklar. Acil Medikai Hastalıklar. Oktay **S**, Süleymanlar **G** (Edi.) 5: 469491, Güneş Med.kal Kitapevi, Ankara, 1988.
22. Konut **WD**, Gharip **H**, Anderson **MW**. Triiodothyrenine thyrotoxicosis complicating primary hypothyroidism. In a patients with autoimmune thyroiditis. Am J Med 72: 843, 1982.
23. Koloğlu **S**, Uzunalimoğlu **A**, Erdoğan **G**, Kamel **N**. Beta hücresi fatşı Endokrin dtabet A. Ü. Tıp Fak. Mee 33 (1): 1, 1980.
24. Kologlu **S**. Tirotoksikoz Temel tedavi s: 56-65, Fidan Kitabevi, Ankara. 1983.
25. Larsen **PR**. The thyroid. In Cecil's Text-book of medicine. Wyngaarden and Smith (Edi) pp. 1202-1225, WB. Saunders Company, London, 1982.
26. Levi **L**. Stress and distress and response to psychosocial stimuli. Acta Med Scand 191:528,1972.
27. Mc Kenzie **JM**, Zakarija **M**.Hyperthyroidism. In Endocrinology. De Grout **L**, (Edi) pp: 646-682, WB.Saunders Company, London, 1989.
28. Melander **A**, Ericson **LE**. Junggren **LG**. Sympathetic innervation of the normal human thyroid JCEM 39: 713, 1974.
29. Nakezawa **HK**, Sakkurai **K**, Hamada **N**. Management of atrial fibrillation in the postthyrotoxic state.Am J Med 72: 903,1982.
30. O'donnell **J**, Frokovdes **K**, Sih/erberg **I**. Thyrotropin displacement activity of serum Immunglobulins from patients with Graves disease JCEM, 46:770,1978.
31. Orgiazzi **J**. Management of Gravez' hyperthyroidism. In endocrinology and Metabolism Qinics of North America. 16 [2]: 365-389, WB Saunders Ompany, Philadelphia, 1987.
32. Retanachaiyaovng **S** and McGregor **AM**. immünosuppressive effects of antithyroid drugs. In Qinics in Endocrinology and Metabolism. 14 (2): 449-466, 1985, WB.Saunders Company, London, 1985.
32. a Retanachaiyaovng **S** and McGregor **AM**. immünosuppressive effects of antithyroid drugs. In Qinics in Endocrinology and Metabolism. 14 (2): 449-466, 1985, WB.Saunders Company, London, 1985.
33. Rosen **IB**, Shawbridge **HG**, Walfish **PG**, Bain **J**. Malignant pseudothyroiditis: A new clinical entity. Amer J of Surgery. 136: 445,1978.
34. Shafer **RB**, Prentiss **RA**, Bond **JH**. Gastrointestinal transit in thyroid disease. Gastroenterology, 86:852,1984.
35. Shen **DC**, Wu **SY**, Chopra **HJ** et al: Long-term treatment of Graves hyperthyroidism with sodium ipodate. JCEM 61: 723,1985.
36. Shimooka **UF**, Vanherle **AJ**, Dindogan **A**. Thyrotoxicosis secondeiy to involvement of the thyroid with malignant Lymphoma. JCEM 43: 64,1976.
37. Shiroozu **A**, Okamura **K**, Ikenoue et al: Treatment of hyperthyroidism with small single daily dose of methimazole. JCEM 63:125,1986.
38. Siegler **M**, Refetoff **S**. Pretibial Myxedema. A reversible cause of foot drop due to entrapment of the perioneal nerve. N engl. J Med 294:1383,1976.
39. Spaulding **SW**, Lippes **H**. Hyperthyroidism. Causes, Clinical features and diagnosis in the medical clinics of North America. 69 [5]: 937-951, WB.Saunders Company, London, 1985.

40. Staffurt JS, Gibbert MC, Tong Fu SN. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. Br Med J. 2: 688, 1987.
41. Struder H, Peter HJ, Geltoer H. Toxic nodular goiter. In Clinics Endocrinology and Metabolism 14 (2): 351-372, WB Saunders Company London, 1985.
42. Studer H, Gerber H, Peter H. Multinodular goiter. In Endocrinology. De Groot LJ (Edi) pr. 722-732. WB.Saunders Company, London, 1989.
43. Takamatsu J, Kuma K and Mozai T. Serum triiodothyronine to thyroxine ratio: A newly recognized predictor of the outcome of hyperthyroidism due to Graves' disease JCEM 62:980,1986.
44. Tamai H, Uno H, Hirda Y. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. JCEM 60: 62, 1985.
45. Volpe R. The pathogenesis of Graves' disease: An Overview. In Clinical Endocrinology and Metabolism. 7 (1): 3-29, WB.Saunders Company, London, 1978.
46. Wall JR, Kurola T. Immunologic factors in thyroid disease. In the medical Clinics of North America 69 (5): 913-936, WB.Saunders Company, London, 1985.
47. Weiss N, Ingbar SH, Winbland S. Demonstration of saturable binding site for thyrotropin in yersinia enterocolitica. Science 219:1331,1983.
48. Zakarija M, Mckensie JM, Banoval K. Clinical significance of assay of thyroid stimulating antibody in Graves' disease. Ann Intern Med 93: 28,1980.
49. Zakarija M, Mckenzie JM. The spectrum and significance of autoantibodies reacting with the thyrotropin receptor. In Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 16 (2): 341-363, WB.Saunders Company, London, 1987.