

## Tiroid Glandı Patolojisine Dahil Bazı Nadir ve Atipik Sendromlar

Selahattin KOLOĞLU\*  
Ali Rıza UYSAL\*

Bazı klinik antite ve sendromlar oldukça seyrek görüldükleri halde birtakım özellikleri ile önem kazanırlar. Bunlardan biri yanıltıcı klinik ve laboratuvar bulguları göstermeleridir. Bu yönleri ile yanlış tanı alır ve uygun olmayan bir şekilde tedavi edilirler. Sunacağımız olgulardan bazıları da bu şekilde uzun süre uygun olmayan, hatta hastalıklarını ağırlaştıracak tedaviler görmüşlerdir. Ancak bize refere edildikten sonra rahatsızlıkları anlaşılmiş ve tedavileri mümkün olabilmıştır. Nadir endokrin hastalıkların hekimi sıkıntıya sokan diğer bir özelliği de tanıya varmada gelişmiş laboratuvar incelemelerine ihtiyaç göstermeleridir. Bu laboratuvar bulguları bazen uzun süren, zahmetli ve pahalı işlemler hüviyetini kazanmakta, hasta için bıkırtıcı olabilmektedir. Hastalığa sebep olan etyopatogenetik mekanizma iyi bilinmezse, yapılabilen laboratuvar muayeneleri de kolayla yanlış olarak yorumlanabilmektedir. Bütün bu faktörleri göz önüne alarak, gözlediğimiz, ayrıntılarıyla inceleyerek tedavi ettiğimiz ve tiroid patolojisine dahil bazı nadir endokrin bozukluklar hakkında bilgi vermeyi uygun bulduk. Tecrübemizin klinik endokrinoloji alanında çalışan hekimlere yararlı olacağına inanıyoruz.

### TİROKSİN BAĞLAYICI GLOBULİN (TBG) PATOLOJİSİ

TBG değişiklikleri, tanıda karışıklığa neden olabilen önemli koşullardandır. Gerçekten, TBG'in yüksek bulunduğu durumda, serum total T-4 ve daha az belirgin olarak da total T-3 düzeyleri yüksek bulunacak, bu da hastada tirotoksikoz varlığını düşündürcektir. Halbuki organizmada hücreler tarafından proteine bağlı olmayan serbest tiroid hormonları kullanılmaktadır ve TBG'nin arttığı koşullarda serum serbest T-3 ve T-4 düzeyleri normaldir. Şayet, serbest tiroid hormonları ve TBG düzeylerini tayin etme olasılığı yoksa veya ölçülmesi ihmal edilirse ve bilhassa hastada, otiroid guvatr hastalarda sık rastlanan anksiyete

belirtileri de varsa hatalı olarak tirotoksikoz tanısı konabilir.

X'e bağlı geçiş gösteren familial TBG yüksekliğinden başka, artmış estrogen etkisi söz konusu olduğunda, gebelik, akut intermitant porfiride ve karaciğer bozukluğunda da TBG artışı gösterebilir (Tablo-1). Genellikle estrogen antagonisti olarak kullanılan temeksifen, karaciğer üzerindeki zayıf estrojenik etkisi ile TBG sentezini artırmaktadır.

TBG'nin düşük bulunduğu koşullar da tam hatalarına neden olabilir. Bu koşullar arasında en önemli yer tutanlar Tablo-1'de verilmektedir.

#### A- TBG DEĞİŞİKLİKLERİ İLE KARAKTERİZE OLGULARIMIZ

##### 1. H.T.

40 yaşında Adanalı kadın hasta, el ve ayaklarında yanma, çarpıntı şikayetleri ile bize başvurdu. Serum total T-3, total T-4 düzeyleri yüksek bulunmuş ve 10 gün önce günde 300 mg propiltiourasil tedavisine alınmıştı. Hasta 10 gündür antitiroid ilacı almaktaydı. Birkaç kez yapılan tetkiklerde serum total tiroid hormon düzeyleri yüksek bulunmuştu. Halbuki, serbest T-3 ve T-4 normal, TBG yüksekti. TBG konsantrasyonunu artıracak başka bir durum saptanamadığından Familial TBG Yüksekliği tanısı kondu, almakta olduğu antitiroid tedavi kesildi. İlaç kesildikten sonra da TBG, total tiroid hormonu düzeyleri yüksek olarak seyretti. Hastanın ailesinin diğer fertlerini incelemek mümkün olmadı. Hastada ayrıca Otiroid Difüz Guvatr, Psikonöroz ve Fonksiyonel Hipoglisemi de vardı. Hasta yalnız semptomatik tedaviye alındı. İzlendiği periyotta başka herhangi bir patoloji gözlenmedi.

Laboratuvar bulguları: T-3: 3,3-3,8 3,6 ng/ml (normali 0,60-2,02); T-4: 18,8-18,1-14,1 di (normali 5-11,5); Serbest T-3: 8,8,4-8,6 pmol/L (normali 3-9); Serbest T-4: 20,6-19,6-18,2 pmol/L (normali 9-25); TSH: I /uU/ml (normali 0,5-5). İntravenöz 400 fig TRH'a TSH yanıtı aşağıda görüldüğü gibi normal idi:

\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

|                |     |    |      |     |
|----------------|-----|----|------|-----|
| ZAMAN (dakika) | 0   | 20 | 40   | 60  |
| TSH(uU/ml)     | 1,2 | 16 | 11,5 | 8,3 |

Plazma kortizol: 21 ug/dl (normali 7-25); Serbest kortizol (idrarda): 62 ptg/ 24 saat (Normali 20-95); Açlık Kan Şekeri: 93-83-88 mg/dl; Post Prandial Kan Şekeri: 114 mg/dl; Plazma İnsülin: 12,5 /iU/ml, Abdominal Ultrasonografi: Normal; Karaciğer Fonksiyon Testleri: Normal; Oral Glukoz Tolerans Testi: Normal; 1-131 uptake: 4 saatte % 17, 24 saatte % 36.

## 2. S.E.

Epigastrik ağrı, kabızlık, sinirlilik yakınmaları ile başvuran 25 yaşındaki kadın hasta, bir akrabasının ölümünden sonra kendisine sık sık ağlamalar geldiğini ifade ediyordu. Muhtemelen bu karışık özelliklerinden dolayı daha önce kendisine tirotoksikoz tanısı konmuş olmalıydı ki, bize başvurduğunda propiltiourasil kullanıyordu. Yapılan incelemeler sonucunda hastada Otiroid Difüz Guvatr ve Dolikokolon saptandı. Daha önce kolesistektomi geçirmişti. Antitiroid tedavi kesildi ve hasta ayrıntılarıyla incelendi.

Laboratuvar bulguları: Total T-3: 3,4 nmol/L (normali 0,92-3,11); Total T-4:163 nmol/L (normali 64,35-148,01); Serbest T-3: 6 pmol/L (normali 3-9); Serbest T-4: 17 pmol/L (normali 9-25); TBG: 50 ug/ml (normali 10-30); Tiroid Sintigrafisi: Difüz guvatr; PBI-131: % 0,18 (normali < 0,27); 1-131 uptake: 4 saatte % 32, 24 saatte % 58; İntravenöz 400 /ıg TRH'a TSH yanıtı aşağıda görüldüğü gibi normal idi:

|                |     |      |      |      |
|----------------|-----|------|------|------|
| ZAMAN (dakika) | 0   | 20   | 40   | 60   |
| TSH(ıU/ml)     | 1,9 | 18,6 | 14,2 | 10,8 |

Üst Abdominal Ultrasonografi: Normal; Pelvik Ultrasonografi: Normal.

## 3. M.U.

Boynunda şişlik, baş ağrısı, heyecan, telaş, sinirlilik yakınmaları ile başvuran hastada Otiroid Nodüler Guvatr (hipoaktif nodul), Esansiyel Hipertansiyon, Familial TBG Yüksekliği ve Migren saptandı. Aile taraması yapılamadı. Hastanın ana-baba akrabalığı anamnezi vardı. Tiroidektomi yapıldı. Sağ lob ve istemata patolojik olarak adenomatöz guvatr saptandı.

Laboratuvar bulguları: Total T-3: 3,7 nmol/L (normali 0,92-3,11); Total T-4:165 nmol/L (normali 64,35-148,01); Serbest T-3: 7 pmol/L (normali 3-9); Serbest T-4: 23 pmol/L (normali 9-25); Tiroid Sintigrafisi: Sağ lob altında hipoaktif nodul; PBI-131: % 0,037 (Normali < 0,27); 1-131 uptake: 4 saatte % 10, 24 saatte % 22; TSH: 1,6 /ıU/ml (normali 0,5-5); TBG: 140 ug/ml (normali 10-30); İntravenöz 400 ug TRH'a TSH yanıtı aşağıda görüldüğü gibi normal idi:

|                |   |    |    |    |
|----------------|---|----|----|----|
| ZAMAN (dakika) | 0 | 20 | 30 | 40 |
| TSH(uU/ml)     | 1 | 15 | 14 | 11 |

Plazma Kortizol: 12,7 ug/dl (normali 7-25); Karaci-

ğer Fonksiyon Testleri: Normal; Hemogram: Normal; Kranium Grafisi: Normal; Telekardiyogram: Normal.

## 4. M.P.

25 yaşında Kayserili kadın hasta.

Fizik bulgular: Klinik tirotoksikoz bulguları, difüz guvatr.

Biyolojik statik bulgular: T-3 düşük, T-4 yüksek normal, Serbest T-4 yüksek, Reverse T-3 yüksek, TSH normal, TBG düşük, TMSI\* düşük normal, 4 Saat Uptake yüksek, 24 Saat Uptake yüksek, PBI-131 yüksek, Antimikrozomal Antikorlar (anti-M) müspet, Sintigrafisi difüz hiperplazi.

Dinamik testler: Perklorat Discharge Testi negatif; TRH Testi: Cevap yok; Progresif Tiroksin Yükleme Testi: T-3 yükselmedi, serbest T-4 yükseldi, reverse T-3 inisiyal seviyeyi aşmadı. Progresif Tiroksin Yükleme Testinde hastaya her gün artırılan dozlarda tiroksin verildi (100, 200, 300, 400, 1000 mg). 1000 mg'lık son dozun üçüncü günü de dahil olmak üzere incelemeler yapıldı.

Tefsir: Tirotoksik hastada düşük TBG dolayısıyla T-4 normal, serbest T-4 yüksek. Hem TBG düşüklüğüne, hem de T-4 dönüşüm defektine bağlı olarak T-3 düşük. Dönüşüm bozukluğu dolayısıyla tirotoksikozun serbest T-4 yüksekliğine bağlanması mümkündür (T-4 tirotoksikoz).

## B— HİPERTİROKSİNEMİ

Hipertiroksinemi, tirotoksikoz ve T-4 tirotoksikoz dışında, otiroid hipertiroksinemi başlığı altında toplanan bir dizi klinik koşulda gözlenmektedir. Bu sonuncu koşulların tirotoksikozdan ayırt edilmeleri, hastaya doğru bir tedavi yaklaşımında bulunabilmesi bakımından çok önemli olduğu halde, bunların özellikle T-4 toksikozdan ayırt edilmeleri bazen güçlükler arz etmektedir. Hipertiroksinemi ile karakterize bir vakada hemen daima reverse T-3 ve bazen serbest T-3 düzeylerinin yüksek bulunuşu, tiroidin M31 uptake'inin yüksekliği ve TRH'a TSH cevabının alınmaması hekimi muhtemel tanı olarak T-4 toksikozisi düşünmeye yöneltmelidir. Otiroid hipertiroksinemiyi neden olan haller ve bazı karakteristik laboratuvar bulguları Tablo-2'de verilmiştir. Tablodan da görüleceği üzere, serbest T-4 düzeyleri serumda tiroksin bağlanmasının arttığı durumlarda normal olmakla birlikte, diğer durumlarda artmıştır. Serum T-3 düzeyleri ve TRH'a TSH yanıtı oldukça değişken olabilmektedir.

$$(*) \text{ TMSI (tirometabolik status : } \frac{\text{T-3 (ng/dl)} \times \text{T-4 (ng/dl)}}{\text{TSH (\mu\text{g/dl})} \text{ indeksi)}$$

Olgular:

1. N.A.

43 yaşında kadın hasta çarpıntı, terleme, halsizlik ve eşinin ölümünden sonra başlayan heyecan, telaş ve sinirlilik yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenede, nabız 84/dakika, kan basıncı 130/90 mmHg olarak bulundu. Difüz tiroid büyümesi vardı.

Laboratuvar bulguları: Tiroid Sintigrafisi: Sağ, orta ve sol lobta hipoaktif alanlar; Tiroid Ultrasonografisi: Her iki lobta heterojen solid nodüller; T-3: 2,7-2,3 nmol/L (normali 0,92-3,11); T-4: 137-128 nmol/L (normali 64,35-148,01); Serbest T-3: 7,5-7,2 pmol/L (normali 3-9); Serbest T-4: 57-53-58 pmol/L (normali 9-25); Anti M: negatif; TSH: 2,2 /iU/ml (normali 0,5-5). TRH'a TSH yanıtı aşağıda görüldüğü gibi yetersizdi:

|             |      |     |     |     |
|-------------|------|-----|-----|-----|
| ZAMAN (dak) | 0    | 20  | 40  | 60  |
| TSH(MÜ/ml)  | 0,35 | 2,4 | 2,0 | 1,4 |

PBI-131: % 0,02 (normali <%0,27); 1-131 uptake: 4 saatte % 44, 24 saatte % 59.

Hastanın yüksek 1-131 uptake'i, TRH'a yetersiz TSH yanıtı, artmış serbest T-4 değerleri ile birlikte T-4 toksikozu düşündürmektedir. Ayrıca T-4'ün T-3'e konversiyonunda bir defekt vardır. Bu, T-4 toksikozunun da bir özelliğidir. Yine de hastanın yakından izlenmesi uygun olacaktır. Eğer geçici bir tirotoksikoz yoksa, bir süre sonra T-4 konversiyon defekti kalkacak ve belirgin tirotoksikoz tablosu oluşacaktır.

2. E.E.

30 yaşındaki erkek hasta, ellerde uyuşma, yürüme güçlüğü, sırt, göğüs ve prekordial bölgede ağrı, görme bozukluğu ve ishal şikayetleri ile başvurdu. Tiroid palpe edilemiyordu.

Laboratuvar bulguları: Eritrosit: 4,2 milyon; Lökosit: 7400; Hb: % 85; SGOT:88; SGPT:138; Telle: normal; EKG: VPS dışında anomali yok; T-3: 2,9 nmol/L (normali 0,92-3,11); T-4: 63,5 nmol/L (normali 64,35-148,01); T-3: 2,10-1,23-1,89 ng/ml (normali 0,60-2,02); T-4: 12-13-63,5 jug/dl (normali 4,5-13); Serbest T-3: 7,9 pmol/L (normali 3-9); Serbest T-4: 23,4 pmol/L (normali 9-25).

Klinik bulguları ile ötiroid durumda olan hastanın total T-3 düzeyi yüksek, total T-4 düzeyi normaldi. Bir aylık propiltiourasil tedavisinden sonra tiroid hormonları normal düzeylere indi. Daha sonra ise serum total T-4 düzeyi yükseldi. Bu klinik gidiş, hastada Ötiroid Hasta Sendromu olabileceğini düşündürmüştür.

### C- HABİS PSÖDOTİROİDİT

Tiroidin habis tümörleri bazen Subakut Tiroidit bulguları ile kendilerini gösterirler (18). Ağrı, eritrosit sedimentasyon hızında artış ve radyoaktif iyot up-

take'inde azalma vardır. Semptomların salisilat ve glukokortikoid tedavisi ile gerilememesi, Habis Psödotiroidit adı verilen bu durumu düşündürmeli ve tiroid biyopsisi yapılmalıdır (18).

Olgu: S.Ö.

Boyunda ağrı, şişlik yakınmaları ile gelen kadın hastada hipoaktif, solid tiroid nodülü saptandı. Diğer laboratuvar bulguları: Sedimentasyon: 65 mm/saat; T-3: 1,5- 2,9-0,7 ng/ml; T-4: 8,0-6,2-5,6/ig/dl; Serbest T-3: 9,6-5,3 pmol/L; Serbest T-4: 18,2-20,8 pmol/L; Anti M: 1/100; 1-131 uptake: 4 saatte % 7, 24 saatte % 12; Tiroid Aspirasyon Biopsisi: Class 5, Papiller Tiroid Karsinomu; Tiroidektomi Materyali: Tiroid Papiller Karsinomu, metastatik lenf ganglionları.

### D— TSH VE TRH SEKRESYON DEFEKTLERİ

TSH ve TRH sekresyonundaki bozukluklar, hipo veya hipertiroidizme neden olabilecekleri gibi, ötiroidi ile de birlikte olabilirler (9, 18, 28). Primer hipotiroidi dışında TSH hipersekresyonu nadir görülen bir durumdur. Otonom sekresyon yapan tirotropik hücre adenomları dışında, tirotrofların tiroid hormonları tarafından negatif feed-back inhibisyon eşliğinde yükselme olduğunu telkin eden bazı durumlarda da TSH hipersekresyonu görülmektedir. Bu şekilde primer hipotiroidi ile birlikte olmayan TSH sekresyonu artışının nedenleri Tablo-3'de özetlenmiştir. Nonneoplastik TSH hipersekresyonu, hipofizdeki tiroid hormonu direnci ile birlikteyse tirotoksikoz, hem hipofiz hem de periferde dirençle birlikteyse hastada ötiroidi veya hipotiroidi gözlenmektedir.

Serum serbest tiroid hormon düzeyi yüksek olduğunda, TSH düzeyi normal veya artmış bulunursa TSH hipersekresyonu tanısı konabilir. Bu durumda, diğer hipertiroidi ile beraber bulunan koşullardan farklı olarak TRH'a TSH cevabı da artmıştır (9, 18, 28).

Bu koşullarda, TSH sekresyonu, tiroid hormonu, glukokortikoidler, somatostatin ve dopamin agonistleri (bronokriptin) ile baskılanabilmektedir (8, 22). Ancak, tirotoksik hastada tiroid hormonları tirotoksikozu ağırlaştırdıklarından özellikle yaşlı ve aterosklerotik hastalarda TSH'un baskılanması için kullanılmamaktadır. TSH'un baskılanması için etkili glukokortikoid dozları ise Cushing Sendromuna yol açacak miktarda yüksektir. Eğer hasta tirotoksik ise metimazol ve propiltiourasil gibi antitiroid ilaçlar tiroid hormon düzeyini düşürür ve tirotoksikozu tedavi ederler; fakat böyle bir tedavi TSH sekresyonunun daha fazla yükselmesine neden olur. Bu durumun uzun süre devam etmesi teorik olarak otonom TSH salgısı yapan bir hipofiz adenomunun gelişmesine yol açabileceğini

düşündürebilir. Kourides ve arkadaşları günde 2,5 mg bromokriptinle başarılı TSH supresyonu sağladıklarını bildirmektedirler (28). Beck-Peccoz ve arkadaşlarının bildirdikleri olguda ise bromokriptin başarılı olmamış, TSH supresyonu 3,5,3'-triiodotiroasetik asitle sağlanmıştır. Bu şekilde TSH supresyonu tedavisine geçmeden önce neoplastik TSH sekresyonu olasılığı ekarte edilmelidir. Neoplastik TSH sekresyonu durumlarında nörolojik, oftalmolojik ve radyolojik olarak hipofiz tümörü belirtileri bulunabilir. Serum alfa subunit düzeyi yüksektir (> 10 ng/ml) ve genellikle TRH'a cevap olarak TSH artışı elde edilmez (28).

Olgular:

#### 1. H.D.

Bir yıldan beri boynunda şişlik bulunan hasta 9 ay önce toksik guatr tanısıyla propiltiourasil tedavisine alınmıştı. Fizik muayenede tirotoksikoz bulguları dışında difüz guatr ve apikal diastolik üfürümü vardı. Nabızı dakikada 84 olarak bulundu. Egzoftalmi derecesi III aralıkta her iki gözde 21 mm Hertel idi.

#### Laboratuvar bulguları:

##### Propiltiourasil ve L-tiroksin tedavisi altında:

T-3: 1,13-2,6-0,57-1,2-0,36-0,48-0,76-0,83 ng/ml; T-4: 4,1 µg/dl; Serbest T-3: 17-14,6-3,8-10,6-10,5 pmol/L; Serbest T-4: 110-106-13-49-92-48-30 pmol/L; TSH: 50-13-16,9-13-8,3-40 MÜ/ml.

##### Propiltiourasil altında preoperatif:

T-3: 0,88 ng/ml; T-4: 4,4 µg/dl; Serbest T-3: 8,0 pmol/L; Serbest T-4: 34,6 pmol/L; TSH: 50,0 iU/ml.

##### Tiroidektomiden sonra T-4 tedavisi altında:

T-3: 0,7 ng/ml; T-4: 7,9 µg/dl; Serbest T-3: 4,9 pmol/L; Serbest T-4: 21 pmol/L; TSH: 16,9-5,8 /xU/ml; Anti M: (-); Bilgisayarlı Sella Tomografisi: normal; Tiroid Ultrasonografisi: Homojen.

Bize başvurduğunda antitiroid tedavi almakta olan hastanın tiroid hormonları ve TSH düzeyi yüksekti. Günde 2x50 mg T-4 tedavisi altında TSH 8,3 /uU/ml'ye indi. TSH yüksekliğine bağlı olduğunu düşündüğümüz PRL yüksekliği de vardı. Hasta, antitiroid ajan ve L-tiroksin tedavisi ile cerrahiye hazırlandı. Subtotal tiroidektomiden sonra L-tiroksin tedavisi altında serum TSH düzeyi normalin üst hududuna yakın bir düzeye getirildi. Hipofiz tümörü düşündürecek nörolojik ve radyolojik bulgusu olmayan bu hastada tiroid hormonlarına hipofiz düzeyinde cevapsızlık sonucunda ortaya çıkan TSH hipersekresyonu olduğu kanısındayız. Bu olgu TSH hipersekresyonuna bağlı tirotoksikozun cerrahi tedaviye hazırlanmasında antitiroid ajan, L-tiroksin beraber tedavisinin başanlı olduğunu, postoperatif TSH hipersekresyonunun da L-tiroksin ile hastalanabileceğini belirten bir örnektir.

#### 2. M.Ö.

Uykuya meyil ve kilo artışı yakınmaları ile bizde başvuran kadın hastanın daha önce bir süre tiroid hormonu kullandığı ve sonra kestiği öğrenildi. Fizik muayenede cilt kuruydu. Barsak sesleri normaldi ve kabızlığı yoktu. Tiroid palpe edilmiyordu.

Laboratuvar bulguları: T-3: 0,63 1.1-1,4-1,0 ng/ml (normali 0,60-2,02); T-4: 4,11-6,06-5,90-2,87-2,64 Mg/dl (normali 5,0-11,5); Serbest T-3: 6,1-5,7 pmol/L (normali 3-9); Serbest T-4: 16,5-17 pmol/L (normali 9-25); TSH: 0.42-0,20-0,27-0,10 uU/ml (normali 1-5); Anti M: 1/100-1/400, 1-131 uptake: 4 saatte % 4-8, 24 saatte % 24-18; İntravenöz 400 Mg TRH'a TSH yanıtı:

| ZAMAN (dak) | 0    | 10  | 20 | 40 | 60 |
|-------------|------|-----|----|----|----|
| TSH         | 0,25 | 3,5 | 30 | 31 | 18 |

Sella Grafisi: normal; PSH: 8 mU/ml (normali 2-8,5); LH: 12 mU/ml (normali 2,7-16,2); Plazma Kortizol: 27,6 µg/dl (normali 8-28); Prolaktin: 6,41-5,78 ng/ml (normali < 20); ACTH: 42 pg/ml (normali 10-100).

Hastada tiroid hormon ve TSH düzeyi düşüklüğü ile birlikte TRH testine normal yanıt alınması, TRH sekresyonunda defekt (tersiyer hipotiroidi) düşündürmektedir.

#### E- TİROİD HEMİAGENEZİSİ TANISINDA TSH STİMULASYON TESTİ

Bazen sintigramda aktivite göstermeyen alanlar, tiroid hemiagenezisine bağlı olabilir. Yine, hastada mevcut toksik adenom hemiagenezisin tanınmasını güçleştirebilir. Bu durumda, mevcut tiroid dokusunun cerrahi olarak çıkarılması sonucunda hipotiroidi gelişmesi kaçınılmazdır. Bu bakımdan, tedaviye yön vermek için, özellikle toksik adenom tanısı almış olan hastalara cerrahi tedaviden önce TSH uyarı testi yapılması yararlı olmaktadır.

Hastaya üç gün süre ile günde 5-10 ünite sığır TSH'u verilir. Son dozdan 24 saat sonra tiroid sintigrafisi yapılır ve bölgesel tiroid aktivitesi değerlendirilir (18).

#### Olgu: M.D.

Bize başvuran 50 yaşındaki Elazığlı kadın hastada aktif tiroid nodülü saptandı.

Laboratuvar bulguları: T-3: 1,9-1,1 1,7-1,1-4,9 ng/ml (normali 0,60-2,02); T-4: 16-11,2-10-8,8-13-13,2 jUg/dl (normali 5-11,5); Serbest T-3: 16 pmol/L (normali 3-9); Serbest T-4: 45 pmol/L (normali 9-25); 1-131 uptake: 4 saatte % 30, 24 saatte % 39; Tiroid Ultrasonografisi: Sol lob 8,2x2,5 cm, santralinde 3,7 cm, alt kutupta 1,6 cm çapında kistik heterojen alanlar var, sağ lob yok; TSH Uyarı Testi: Loblar vizualize olmadı.

Bir süre antitiroid tedavi almış olan hastaya, tirotoksikoz gelişince 1-131 tedavi dozu verildi. Burada, yapılan TSH uyarı testi ve tiroid ultrasonografisi ile elde edilen sonuçlar uygun olmayan bir cerrahi girişimi önlemiştir.

#### F— POSTOPERATİF HİPOPARATİROİDİ TEDAVİSİNDE AKSAKLIKLAR

Postoperatif Hipoparatiroidi, tiroidektominin nadir olmayan bir komplikasyonudur. Hafif hipoparatiroidiye tiroidektomiden sonra 'i 24 oranında rastlanabileceği düşünülmektedir (15). Hipoparatiroidinin tedavisi başlıca D vitamini ve kalsiyum tuzları ile yapılır. Günde 50-100 bin ünite vitamin D ve 1-2 gram elementer kalsiyum genellikle hipokalsemiyi düzeltmektedir. Fakat optimal dozlar hastadan hastaya farklılık gösterir. I alfa hidroksi kolekalsiferol ve 1-25 dihidroksikolekalsiferol gibi daha etkin D vitamini metabolitleri de tedavide kullanılabilir. Bunların etkileri çabuk başlamakta ve kesildiklerinde ise çabuk kaybolmaktadır. Fakat bu potent metabolitler tedavide kullanıldıklarında, toksisiteyi önlemek için, kan kalsiyum düzeylerinin yakından izlenmesi gerekmektedir. Endojen parathormon (PTH) yokluğunda, böbrekten kalsiyum itrahi daha fazla olmaktadır. Bu nedenle nefrolitiazisi önlemek için serum kalsiyum konsantrasyonunun 8-9 mg/dl düzeyinde tutulması amaçlanmalıdır. Hipoparatiroidi, ayrıca yüksek serum fosfor düzeyi ile karakterize olan bir durumdur. Serum fosfor düzeyini düşürmede antiasit ve asetazolamid verilmelidir. Ancak hipoparatiroidizmin amaca uygun bir tedavisi uygulandığında bu ilaçlara genellikle gerek kalmamaktadır. Çünkü normokalseminin sağlanması, renal fosfor ekskresyon eşliğini düşürmekte ve bu şekilde serum fosfor konsantrasyonunu azaltmaktadır (8).

Hipoparatiroidi nedeniyle D vitamini tedavisi alan kişilerde D vitamini entoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi görülebilmektedir (8). Hiperkalsemi de nörolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal fonksiyonlarda ciddi bozukluklara yol açabilmektedir. EEG'de yavaşlama, depresyon, paranoya ve diğer nöropsikiyatrik sendromlar, genel kas zayıflığı ve hiporefleksi gözlenebilmektedir. Bunlar kan kalsiyum düzeyleri normale indikten sonra düzelmektedir (8). Gastrointestinal sistemle ilgili olarak konstipasyon, bulantı, kusma görülmekte, mide asit salgısı artmakta ve peptik ülser gelişmektedir. Hiperkalsemi akut pankreatite de yol açabilir (8). Hiperkalsemi EKG'de ST ve QT segmentini kısaltır. Yalnız 16 mg/dl üzerindeki serum kalsiyum düzeylerinde T dalgası genişlemekte, bu da QT segmentini uzatmaktadır. Bu bakımdan Q<sub>s</sub>-T<sub>s</sub> segmenti hiperkalseminin daha iyi bir göstergesidir. Akut kalsemi artışları bradikardi ve I. derece kalp bloğuna da neden olabilir. Yine akut kalsiyum artışları vazokonstriksiyon aracılığı ile hipertansiyona neden olabilirler. Fakat, kronik hiperkalsemi durum-

larında gözlenen hipertansiyon renal hasara bağlıdır (8). Hiperkalsemi böbrek fonksiyonunu çeşitli şekillerde bozmaktadır; örneğin, antidiüretik hormonun kolektör tübülleri üzerindeki etkisini engelleyerek poliüri ve polidipsiye yol açabilir. Renal kan akımı ve glomerular filtrasyon hızını (GFR) azaltır. Proksimal tübül fonksiyonunu bozabilir ve bu yolla idrarla fazla miktarda sodyum kaybedilmesine neden olur. Özellikle hiperfosfatemi ile birlikteyse tübüllere kalsiyum fosfat tuzları çökebilir. Ürolitiazis, nefrolitiazis ve interstisyel nefrit gelişir. Birlikte bulunan üriner sistem enfeksiyonu da hiperkalsemik nefropatiyi ağırlaştırır. Nefrokalsinozis radyolojik olarak saptanmasa da histolojik olarak gösterilebilir. Hiperkalsemi kısa sürmüş ve çabuk düzeltilmişse renal hasar tamamiyle düzelebilir. Eğer nefrokalsinozis gibi "irreversible" bir anatomik değişiklik varsa, hiperkalsemi düzeltilse de renal fonksiyonda önemli bir düzelmeye olmaz (8). Bunlar dışında, hiperkalsemi ile beraber bulunan koşullarda yumuşak doku kalsifikasyonları, ciltte kalsiyum fosfat birikmesine bağlı kaşıntı ve pıhtılaşma faktörleri aktivasyonuna bağlı yaygın trombozlar görülebilir (8).

D vitamininin yarılanma ömrü uzun olduğundan, D vitamini entoksikasyonu aylarca sürebilir. Başlıca tedavisi D vitamininin kesilmesi ve hastaya glukokortikoidler verilmesidir. Ayrıca, kalsitonin (CT) ve ağır olgularda gluthetimide gibi karaciğer mikrozomal enzim sentezini artırıcı maddeler de yararlı olmaktadır (8).

#### Olgular:

##### 1. F.G.

65 yaşında kadın hasta, bulantı, kusma, halsizlik, kabızlık, göğüs ağrısı, poliüri, polidipsi, idrarını tutamama şikayetleri ile başvurdu. 2 yıl önce tiroidektomi geçirdiği, postoperatif hipokalsemi geliştiği, 2 yıl süre ile düzenli tıbbi kontrol altında olmaksızın günde 45000 ünite D-3 vitamini ve 100 mikrogram T-4 kullanıldığı öğrenildi. 3-4 aydır halsizliği olduğu, son 4 gün içinde poliüri, polidipsi, bulantı ve kusma şikayetlerinin başlaması üzerine almakta olduğu D vitamininin dozunu kendiliğinden artırdığı anlaşıldı.

Fizik muayenede nabız 68/dakika, kan basıncı 160/100 mmHg olarak bulundu. Şuuru açıktı. Obes olan hastanın konjonktivaları hiperemikti. Deri ve dil hidrasyonu iyiydi. Boynunda eski insizyon skarı vardı. Kalp sesleri derinden geliyordu. Ek ses, üfürüm yoktu. Karaciğer derin inspiriumda ele geliyordu. Ödem yoktu. Deri altında yüzeysel venleri belirgindi.

Laboratuvar tetkikleri: İdrar Tetkiki: dansite 1004, reaksiyon asit, mikroskopide 5-6 lökosit. Lökosit: 10000/mm<sup>3</sup>, Sedimentasyon: 10 mm/saat; Hematokrit: % 37; Karaciğer Fonksiyon Testleri: normal; Total Lipid: 1115 mg/dl; Total Kolesterol: 375 mg/dl; Kreatin klerens: 63 mm/saat; T-3:0,6

ng/ml (normali 0,6-2,02); T-4: 4,4 ug/dl (normali 5-11,5); TSH: 51 uU/ml (normali 1-5); Tele:kardiyotorasik oran üst hudutta, aort kökü geniş; BUN: 41-35-44-36-34-22 mg/dl (normali 5-25); Ürik Asit: 11,5-11,6-8,7 mg/dl (normali 2,5-8,5); Kreatinin: 2,1-2-2,1-1,6-2,5 mg/dl (normali 0,7-1,4); Sodyum: 144-142-143-136-134-139 mmol/L (normali 135-153); Potasyum: 2,4-3,9-3,2-3,9-3,6-3,3 mmol/L (normali 3,5-5,3); Klor: 96-94-98-99 mmol/L (normali 97-107); Kalsiyum: 13,5-10,9-11,5-9,6-9,5-8,6 mg/dl (normali 8,5-10,5); İyonize Kalsiyum: 1,68 mmol/L (normali 1,1-1,4); İnorganik Fosfor: 1,8-2-4,6-5,9-4,5 mg/dl (normali 2,5-4,5); Alkalen Fosfataz: 445-57-32-80 uU/ml (normali 26-96); Kan Şekeri: 106-110-110-91-71 mg/dl (normali 80-110); EEG: zaman zaman paroksistik yavaş dalga aktivitesi; Bilgisayarlı Beyin Tomografisi: kortikal ve subkortikal atrofi.

Postoperatif hipoparatiroidi ve hipotiroidi, D vitamini entoksikasyonu, aterosklerotik kalp hastalığı, kompanse kalp yetmezliği, gonartroz tanılan ile hasta kliniğe yatılarak tedaviye alındı, İntravenöz serum fizyolojik ve diüretik (furosemid), ağızdan bol su ve meyva suyu, günde 20 mg prednizolon ve 200 mg allopurinol verildi. Ayrıca intravenöz lucidril, magnesia calcinee, nitrit, voltaren, alprenolol ve günde 100 pig L-tiroksin verildi. Giderek genel durumu düzeldi. Kan kalsiyum, alkalen fosfataz, BUN, ürik asit düzeyleri düştü. Kan kalsiyum düzeyi bu tedavi altında 10 gün içinde normale geldi. Hasta taburcu edildi.

## 2. G.S.

51 yaşında, İstanbullu kadın hasta, baş ağrısı, halsizlik, zayıflama, aşırı uyku, polidipsi şikayetleri ile başvurdu. 20 yıl önce tiroidektomi geçirdiği, postoperatif hipotiroidi ve hipoparatiroidi geliştiği, kalsiyum, D vitamini ve tiroid hormonu kullandığı, bu arada tıbbi kontrol altında olmadığı ve doktora gitmediği, 1 yıl önce menapoza girdiği anlaşıldı.

Fizik muayenede nabız 100/dakika ve kan basıncı 160/90 mmHg olarak bulundu. Boynunda eski tiroidektomi skarı vardı.

Laboratuvar bulguları: T-3: 1,1 ng/ml (normali 0,6-2,02); T-4: 9,7/xg/dl (normali 5-11,5); Serbest T-3: 5,8 pmol/L (normali 5-9); Serbest T-4: 22,3 pmol/L (normali 9-25); TSH: 1,2 /iU/ml (normali 1-5); Anti M: (—); Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT): bazal ganglionlarda kalsifikasyon; Kanda Üre: 40 mg/Dl (normali 20-40); Açlık Kan Şekeri: 97 mg/dl (normali 80-110); Alkalen Fosfataz: 78 Ü/L (normal, tedaviden sonra); Kreatin Klerens: 12 ml/saat.

Hiperkalsemi saptandığından kalsiyum ve D vitamini kesildi. Nefroloji konsültasyonunda, hiperkalsemik nefropati ve böbrek yetmezliği düşünüldü. Di-

yet ve suportif tedavi önerildi. Nöroloji konsültasyonunda semptomatik olmayan bazal ganglion kalsifikasyonu saptandı. Dipiridamol ve salisilat önerildi. Tedavi altında kan kalsiyum düzeyi normale indi (kalsiyum 8,7 mg/dl, fosfor 4,2 mg/dl).

## G- HİPOTİROİDİ İLE BİRLİKTE ENDOKRİN OFTALMOLOJİ

Oftalmopati, Basedow-Graves hastalığının en belirgin bulgularından biridir (18). Hastaların % 50'sinde klinik olarak aşikar infiltratif oftalmopati bulunur. Eğer orbital ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi daha hassas gelişmiş teknikler kullanılırsa vakaların büyük bir çoğunluğunda orbital değişikliklere rastlanmaktadır (18, 20). Bu tekniklerle ekstraoküler göz kaslarında şişme ve retroorbital yağ dokusunda artma saptanabilir. Graves oftalmopatisinin organ spesifik bir otoimmün hastalık olduğu düşünülmektedir. Eksternal göz kaslarındaki, lakrimal bezdeki ve orbital konektif dokudaki olası antijenler, sensitize T, B ve/veya K hücrelerine hedef teşkil etmekteirler. Bu antijenlere karşı oluşmuş antikolar ELISA ve immunofloresan tekniklerle saptanabilmektedir (49). Oftalmik dokularında progresif inflamasyon gösteren hastaların % 80'inde hipertiroidi, % 10'unda Hashimeto hastalığı ve çok nadiren hipotiroidi vardır. Hastaların % 10'unda ise tiroid hastalığı saptanmamaktadır. Hipermetabolizma belirtileri ile beraber bulunmayan oftalmopatiye oftalmik Graves hastalığı denilmektedir (49). Çok nadir olarak, hipotiroidizm ile beraber bulunan türüne ise hipotiroid oftalmik Graves hastalığı deyimi kullanılmaktadır.

İnfiltratif oftalmopati, başlıca gözlerde iritasyon, yaşarma ve basınç hissi yakınmaları ile başlar. İlerdikçe başka şikayet ve bulgulara neden olur: Periorbital ödem, egzoftalmus, eksternal göz adaleleri paralizleri, konjonktival ejeksiyon, kemozis, kurumaya bağlı kornea ülserleri, göz küresi subluksasyonu, panoftalmi, optik sinir lezyonuna bağlı görme bozuklukları ve görme alanı defektleri (18, 20). Bulgular genellikle bilateraldir. Fakat asimetrik olabilir. Sıklıkla birkaç ay içinde hızla ilerler, aylar ve senelerce stabil kalır, sonra geriler. Graves oftalmopatisi Basedow-Graves hastalığında sık görülmekle birlikte, olguların yalnız % 3-5'i intansif tedavi ve cerrahi tedaviye ihtiyaç gösterir (20).

İnfiltratif oftalmopatinin tedavisi en iyi şekilde, endokrinolog, oftalmolog, otorinolaringolog, plastik cerrah ve radyoterapistten oluşan bir ekip tarafından yapılabilir. Tuzsuz diyet, diüretikler, yataarken baş eleasyonu, % 1 metil sellüloz göz damlaları alınacak ilk lokal etkili tedbirlerdendir. Renkli lensler fotofobiyi azaltır, prizma camlı gözlükler hafif diplopiyi giderebilir. Hastalığın otoimmün bir mekanizma ile geliştiği varsayımına dayanılarak medikal tedavide kortikosteroidler, immunosupresifler (siklofosfamid, azatio-

prin, metodraksat, siklosporin), plazmaforez ve lokal irradyasyon da kullanılmaktadır. Bu lokal ve medikal önlemlere karşın ortaya çıkan ve sebat eden korneal ülserlar ve optik sinir disfonksiyonu orbital dekompresyon ameliyatını gerektirirler. Dekompresyon ameliyatı ile birlikte diplopiyi önlemek için ekstraoküler göz adalelerine yapılan girişimler ile tarsorafi ise hastalığın cerrahi tedavisini teşkil ederler (18, 20).

Olgu: H.Y.

Gözlerinde şişlik şikayeti ile başvuran erkek hastanın daha önce tiroid hastalığı geçirmediği ve bu yüzden tedavi görmediği öğrenildi.

Fizik muayenede tiroid palpe edilmiyordu. Bilateral egzoftalmusu vardı. Yukarı göz hareketleri yoktu. Diğer yönlerde göz hareketleri normaldi. Hess perdesi ile göz muayenesi normal bulundu. Egzoftalmi derecesi, 113 aralıkta sağ gözde 23, solda 20 mm Hertel olarak saptandı. Nabız 80/dakika, kan basıncı 120/80 mmHg olarak bulundu.

Laboratuvar bulguları: PBI: 4,6 mg/dl (normali 4-8); T-3: 1,2-1,4 ng/ml (normali 0,6-2,02); T-4: 3,1-3,4 jug/dl (normali 5-11,5); Serbest T-3: 6,4 pmol/L (normali 3-9); Serbest T-4: 9,3 pmol/L (normali 9-25); TSH: 77-53-10 jUU/ml (normali 1-5); Anti M: 1/400-1/25600-1/25600 dilüsyonlarda müspet; intravenöz 400 jug TRH'a TSH yanıtı:

|             |    |    |    |    |
|-------------|----|----|----|----|
| ZAMAN (dak) | 0  | 20 | 40 | 60 |
| TSH         | 75 | 95 | 98 | 92 |

Orbita Ultrasonografisi: Orbita yağ dokusunda artma, göz kaslarında kitle artışı; Sella Tursika Grafisi: Sella tabanında çift kontür; Sella Bilgisayarlı Tomografisi: normal; Mide-Duodenum Grafisi: duodenal ülser; PRL: 10,3 ng/m (normali 12); STH: 1,1 ng/ml (normali 0-6,5).

Mevcut bulgularla hastada primer hipotiroidi, infiltratif oftalmopati ve duodenal ülser saptandı. Hipotiroidi yönünden L-tiroksin verildi. Tedricen artırılarak günde 200 mikrograma kadar çıkıldı. Oftalmopati yönünden tuzsuz diyet, baş elevasyonu, haftada iki gün hidroklorotiazid veya triamteren, guanetidin göz damlası, gentamisinli göz damlası ve terramycin oftalmik pomat tavsiye edildi. Duodenal ülser nedeniyle steroid verilmedi. Ülser için de ranitidin ve antasid tedavisine alındı.

## H- TİROİD HORMOBİYOJENEZ DEFEKTLERİ

Tiroid hormobiyojenez defektleri başlıca TSH'a ait defektler, tiroid hormonuna ait defektler, periferik dönüşüm ve etki defektleri genel başlıkları altında toplanabilir. Tanıları güçlüktür arzetmektedir. Çünkü tanı için gerekli bazı tetkiklerin klinikte uygulanmaları güçtür. Serum total T-3, T-4 düzeylerinin PBI ile birlikte ölçülmeleri, anormal iyodoproteinlerin mevcudiyeti hakkında bilgi verir.

Serum TSH düzeyi ölçümü hipotiroidili hastanın tetkikinde yararlı olur. İyodun tiroid bezi tarafından yakalanmasında bozukluk olduğu hallerde tiroid radyoaktif iyot uptake'i düşük bulunur. İyot yakalama defektlerinin tetkikinde radyoaktif iyotun tükrük ve mide suyunda da takibi gerekir (10). Organifikasyon defektlerinin tanımında "perchlorate discharge" testinin yanında tiroid kesitlerinde peroksidaz enzimi miktar ve aktivitesi tayini de zorunludur (33, 34, 43, 44). Aynı enzimin tayini, "coupling" defektlerinin tanımında diğer laboratuvar yöntemleri ile birlikte yararlı olmaktadır. Ayrıca, tiroglobulin sentez ve "coupling" defektlerinin tanımında tiroid bezindeki MIT/DIT, iyodotirozin/iyodotironin ve T-3 / T-4 oranlarının tayini gereklidir (10). Bu durumlarda tiroglobulin tayini de önemlidir. Tiroid içindeki deiyodinasyon defekti, tiroid doku kesitlerini I-131 ile işaretli DIT ile muamele ettikten sonra açığa çıkan serbest radyoaktif iyot miktarının ölçülmesi ile saptanır (29, 39). Periferik deiyodinasyon defekti ise I-131 ile işaretli DIT'in i.v. veya oral yoldan uygulanması ve idrarda işaretli DIT'in ölçülmesiyle tespit edilebilir (35, 43). T-4-T-3 konversiyondaki defektin tanısı için de radyoaktif iyotla işaretli T-4 verilip, huse gelen radyoaktif T-3 ölçülebilir. Rutin klinik uygulamada kullanılması zor olan bu test yerine T-4 yükleme testi yapılabilir 3 mg L-tiroksinin bir defada ağızdan verilmesinden sonra 6 gün müddetle her gün serum total ve serbest T-3, T-4, reverse T-3 düzeyleri takip edilir. 7. ve 8. günlerde 4. ve 24. saatteki I-131 tiroid uptake'i ölçülür. Normal şahıslarda serum T-3 ve T-4 düzeyleri ilk 24 saatte birbirine paralel olarak yükselmeye başlar. 3. gün en yüksek düzeylerine eriştikten sonra progresif bir düşme gösterirler (25).

Olgular:

1. Ş.A.

15 yaşında Ilgazlı (Çankırı) kadın hasta.

Fizik bulgular: Difüz nodüler guvatr, ötiroid.

Biyolojik statik bulgular: T-4 düşük, T-3 normal, serbest T-4 düşük, TSH normal, TMSI normal, 4. saat uptake yüksek, 24. saat uptake yüksek, I'BI-131 normal, sintigrafide nodul normoaktif, tiroid otoantikörleri negatif.

Dinamik testler: T-3 Supresyon Testi: (—); Tiroksin Yükleme Testi: Uptake supresyonu (—), T-3 yükseldi, serbest T-4 yükseldi; Perklorat "Discharge" Testi: (-).

Tefsir: Komplet organifikasyon defekti. Tanı perklorat "discharge" testine bakılarak konmuştur.

2. T.Y.

13 yaşında Ankaralı erkek hasta.

Fizik bulgular: Sağırılık, mutizm, difüz multinodüler guvatr.

Biyolojik statik bulgular: T-3 düşük normal, T-4 normal, serbest T-4 normal, reverse T-3 normal, TSH çok yüksek, TMS1 düşük, 4. saat uptake yüksek, 24. saat uptake normal, PBI-131 yüksek, sintigrafide bir hipoaktif, bir normoaktif nodul.

Dinamik testler: T-3 Supresyon: (—); Tiroksin Yükleme Testi: Uptake supresyonu (—), T-3 yükseldi, reverse T-3 yükseldi, serbest T-4 yükseldi; Perklorat "Discharge" Testi: (—); TRH Testi: Aşırı cevap.

Tefsir: Pendred sendromu, latent hipotiroidizm.

3. H.P.

20 yaşında kadın hasta.

Fizik bulgular: Diffüz guvatr.

Biyolojik statik bulgular: T-3 normal, T-4 düşük, serbest T-4 düşük, TSH yüksek, TMS1 düşük, 4. saat uptake normal, 24. saat uptake yüksek, PBI-131 normal, sintigrafi diffüz hiperplazi.

Dinamik testler: T-3 Supresyon: (—); Tiroksin Yükleme Testi: uptake supresyonu (—), T-3 yükselmedi; Perklorat "Discharge" Testi: (—).

Tefsir: Hastada total ve serbest T-4 un düşük bulunuşu tiroid glandmm T-4 istihsalindeki nisbi yetersizliğin ifadesi olabilir (uptake'ler yüksek olduğuna göre otoimmün hipotiroidizm bahis konusu olamaz). T-3 kompensatuyar olarak normal hudutlarda tutulabilmektedir. Bu kompensasyon bizzat tiroid glandı tarafından sağlanmaktadır (normal tiroid deiyodinasyon fonksiyonu). Buna mukabil 3 mg tiroksin ile T-3'de herhangi bir değişikliğin saptanmaması, periferik T-4-T-3 dönüşümünde bir defekti düşündürüyor (periferik deiyodinasyon defekti).

#### I- OTOİMMÜN MEKANİZMA İLE GELİŞEN GEÇİCİ TİROTOKSİKOZLAR

Muhtemelen otoimmün etyolojili olan sessiz tiroidit, postpartum tiroidit ve Hashimoto tiroiditi gibi seyirleri esnasında tiroid glandının harabiyetine bağlı geçici tirotoksikoz gösterebilen klinik durumların, uzun süreli tirotoksikozu neden olduklarından anti-tiroid tedavi gerektiren yine otoimmün etyolojili fakat hipertiroidizm ile gelişen Basedow-Graves hastalığı ve Hashitoksikozis'ten ayırılması gerekir. Viral etyolojili bir hastalık olarak kabul edilen Subakut Tiroidit'in de otoimmün geçici tirotoksikozlardan ayırılması önemlidir.

Geçici tirotoksikozlarda tedavi konservatiftir. Halbuki Basedow hastalığı ve Hashitoksikozis olgularını thioüre bileşikleriyle antitiroid tedavisi, radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi tedavi gerektirebilirler. Geçici tirotoksikozlar tiroid bezinin harabiyeti sonucu hormonların dolaşımına sızmasına bağlıdır. Halbuki yukarıda saydığımız uzun süren tirotoksikozla karakterize hastalıklarda ise tiroidin immün yapılarla uyarılması söz konusudur.

Sessiz tiroiditiste klinik olarak aşikar tirotoksikoz belirtileri gözlenir. Fakat infiltratif oftalmopati ve pretibial miksedem görülmez. Tiroid I-131 uptake'leri düşüktür. Eritrosit sedimentasyon hızı normal veya orta derecede artmıştır (14,15,17, 19, 31, 36, 37, 53). Hastalık ağrısız tiroidit olarak da anılmaktadır. Tiroid bezi sert ve ağrısızdır. Vakaların % 50'sinde büyümüştür; tiroid büyümesi vakaların 1/3'ünde sebat eder. Sessiz tiroiditli olguların % 40'mda ötiroidi teessüs etmeden hipotiroidi ile karakterize bir geçiş dönemi görülmektedir. TSH verilmesi düşük tiroid I-131 uptake'ini artırmaz. TRH testine cevap yoktur. Düzeltme döneminde radyoaktif iyot uptake'i yükselir, TRH'a TSH yanıtı normale döner.

Sessiz tiroidit, Graves hastalığı ve Hashitoksikozisten başlıca infiltratif oftalmopati ve pretibial miksedem bulunmaması, I-131 tiroid uptake'inin düşük oluşu, plazma PBI-131 düzeyinin normal ve TSH reseptör antikorlarının düşük oluşu ile ayırıldı.

Subakut tiroiditte de radyoaktif iyot uptake'i ve TSH reseptör antikor titresi düşük, plazma PBI-131 düzeyi normaldir. Fakat bu hastalıkta, sessiz tiroiditten farklı olarak, tiroid ağrılıdır ve sedimentasyon hızı çok yüksektir (genellikle 50 mm/saatin üzerinde).

Hashimoto tiroiditinin seyri sırasında görülen geçici tirotoksikozda tiroid otoantikorlarının yüksek oluşu ayırıcı tanıda yardımcı olur. Antimikrozomal ve antitiroglobulin antikorlar genellikle en yüksek düzeylerde bulunur.

Ağrısız tiroidit ayrıca tirotoksikozis faktisia ve iyot Basedow'u gibi düşük uptake'lerle seyreden diğer klinik durumlardan ayrılmalıdır.

Tiroidin histopatolojik incelemesinde belirgin diffüz ve fokal lenfosit infiltrasyonu, folikül harabiyeti ve az miktarda fibrozis saptanabilir. Hashimoto tiroiditinde olduğundan farklı olarak germinal merkezlere ve Hürtle hücrelere nadiren rastlanır (17, 36). Subakut tiroiditte ise nötrofiller, büyük mononükleer hücreler, lenfositler ve dev hücrelerden oluşan granulomalar gözlenir (17, 31, 36, 53). Subakut tiroiditte görülen lenfositlerin çoğu T hücesidir, B hücesi azdır (19,46).

Bizim 210 olguluk bir tirotoksikoz serimizde 10 sessiz tiroidit olgusu saptanmıştır (% 4,7) (26).

#### J- POSTPARTUM DÖNEMDE OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI

Postpartum dönemde otoimmün tiroid hastalıkları kendilerini klinik olarak başlıca iki şekilde gösterirler:

1. Geçici hipotiroidizm
2. Tirotoksikoz (geçici ve devamlı)

Geçici hipotiroidizm, kadında genellikle doğumdan 3-5 ay sonra başlar. Sessiz tiroidit veya Hashima-



to tiroiditi şeklinde olabilir. Hastalığın başlaması ile birlikte anti mikrozomal antikor (anti M) titresi yükselir (3, 4, 5, 12, 21, 38, 51). Serum TSH düzeyi genellikle yüksektir (21); tiroid bezinde geçici bir büyüme olur. Klinik belirtileri, çabuk yorulma, kilo artışı, anksiyete, depresyon, soğuk intoleransı ve deri değişiklikleri şeklindedir. Fakat birçok hastada belini vermez (1, 2, 6, 21, 51).

Postpartum tirotoksikoz, tiroid bezi hasarına bağlı geçici (sessiz tiroidit, Graves, Hashimoto) ya da immün yapılar tarafından uyarılmaya bağlı geçici ve devamlı (Graves, Hashitoksikozist olabilir. St-ssü/ tiroidit tipinde, klinik tirotoksikoz bulgularına sık rastlanmaz.

Bazı yazarlar hasara bağlı postpartum ürotoksikozla HLA-DR3 ve 5 arasında bir ilişki saptamışlardır (15). Janssen ise tirotoksik evre ile DR antijenleri arasında bir ilişki saptamamış, fakat postpartum hipotiroidite HLA-DR4 sıklığında artma gözlemiştir (21). Bu antijen, postpartum geçici hipotiroiditeye neden olan anti M antikorları yapımında etken olabilir (21).

Postpartum tiroiditin hem hipotiroid, hem de tirotoksik evresinde tiroidde belirgin lenositik infiltrasyona rastlanmıştır. Bu daha çok B hücresi infiltrasyonu şeklindedir. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinde ise eşit oranda T ve B hücresi infiltrasyonu söz konusudur (21, 46). Her üç hastalıkta da supresör/sitotoksik T hücreleri oranında küçülme gözlenmiştir (21). Helper/supresör/sitotoksik T hücresi oranı Hashimoto'da 6-8/1. Graves'te 2-4/1 kadardır. Bu bakımdan antikor yapımının otoimmün tiroid hastalıkları patogeneğinde önemli olduğu düşünülmektedir. Otoantikorlar, kompleman fiksasyonu ya da K hücrelerinin uyarılması ile hücre hasarına ve buna bağlı tirotoksikozu neden olabilirler. Anti M antikorlarının tiroglobulinin iyodinasyonunun yapıldığı apikal yüzde mikrozomal antijenlerle reaksiyona girerek tiroid fonksiyonunu inhibe ettiği ve bu şekilde hem Hashimoto hastalığı, hem de postpartum tiroiditte guvatroz hipotiroiditeye yol açtığı da düşünülmüştür (21).

Geçici tiroid harabiyetine bağlı tirotoksikozun başlıca özellikleri, tiroidin I-131 uptake'inin düşük, PBI-131'in normal, TR-ab düzeyinin düşük, anti M titresinin yüksek olmasıdır. Aynı mekanizma ile oluşan postpartum hipotiroidite ise TSH düzeyi yükselir.

İmmün yapılarla uyarılmaya bağlı olarak gelişen tirotoksikozda ise tiroid I-131 uptake'i, PBI-131, TR-ab ve anti M titreleri yüksek bulunur. En yüksek anti M titresine ise Hashimoto tiroiditinden gelişen durumlarda rastlanır.

Tiroid hasarına bağlı geçici tirotoksikozun tedavisinde, konservatif önlemler ve beta adrenerjik bloke edici ajanlar genellikle yeterli olmaktadır. Fakat uzun süren immün stimülasyonla oluşan tirotoksikoz, anti-

tiroid ve radyoyot ile tedaviyi ya da cerrahi tedaviyi gerektirir. Kalıcı hipotiroidi ise tiroid hormonu tedavisi gerektirmektedir.

Sessiz tiroidite bağlı iki geçici postpartum tirotoksikoz ve iki geçici postpartum hipotiroidi olgusu izledik.

Reraysyonda iken hamile kalan 8 Graves olgumuzun üçünde immün stimülasyonla oluşan, birinde ise tiroid hasarına bağlı olarak ortaya çıkan tirotoksikoz, gelişti.

Hashitoksikozlu 17 hastamız, ötiroid duruma geldikleri ve antitiroid tedavi kesildikten sonra hamile kaldı. Bunların dördünde postpartum dönemde immün stimülasyon tipi rekürrens gelişti. İki hastamızda da postpartum dönemde Hashimoto hastalığı ve tiroid hasarına bağlı geçici tirotoksikoz saptadık.

Kendisinde önceden Hashimoto tiroiditi olduğunu bildiğimiz bir hastamızda postpartum dönemde muhtemelen TSH bloke edici antikorlar ile geçici hipotiroidi ve bunu takiben de Hashitoksikozis gelişti, Hashimoto hastalığı olan iki hastamızda da postpartum dönemde kalıcı hipotiroidi geliştiği anlaşıldı (27).

#### K - PRİMLU HİPOTİROİDİYE BAĞLI HİPOFİZ ADLİNOMU VE HİPERPROLAKTİNEMİ

Mutad dışı bulgu ve belirtilerle seyreden, bu yönüyle tam ve tedavide karışıklığa neden olabilen rahatsızlıklardan biri de hipotiroididir (40, 45). Bu nedenle baş ağrısı ve görme bozukluğu gibi hipofiz adenomu düşündürülecek belirtilerle başvuran 3 olgumuzu sunmayı uygun görüyoruz.

Primer hipotiroiditeye bağlı hipofiz büyümesi pek çok yazar tarafından bildirilmiştir (11, 13, 18, 22, 23, 30, 42, 47, 48, 54). Fakat primer miksedemi bağlı hipofiz adenomu nadirdir (7, 40, 45). Vagenakis'e göre tiroid yetmezliği sonucunda artan TRH sekresyonu hipofiz hiperplazisi ve adenomatöz transformasyonuna yol açabilir (48). Daughaday ise primer hipotiroidide 6 ay süre ile replasman tedavisine rağmen TSH yüksek kalırsa, hipofiz adenomu düşünümesinin uygun olacağını ileri sürmektedir (13).

Sunulacak ilk primer hipotiroidi olgumuzda ayrıca apikal hipertrofik kardiyomyopati saptanmıştır. Bu, apikal hipertrofik kardiyomyopati gösteren ilk hipotiroidi olgusu ve Türkiye'de bildirilmiş ilk apikal hipertrofik kardiyomyopati olgusudur (24). Başlıca bulguları, sol ventrikül apikal bölgesinin disproporsiyone büyümesi, dev prekordial negatif T dalgaları, yüksek QRS voltajı, sol ventrikülogramda maça ası konfigürasyonudur (54). Bu özellikleri ile hipotiroidin mutad elektrokardiyografik bulgularını maskeleyebilir.

Olgular;

1. N.S.

50 yaşında erkek hasta, baş ağrısı ve görme ile ilgili yakınmalarla kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede kan basıncı 120/80 mmHg olarak saptandı. Cildi kaba ve kuruydu, deskuamasyon gösteriyordu. Sesi kalın ve kabaydı. Bradikardisi vardı.

Laboratuvar bulguları:

Serum Hormon Düzeyleri: T-3: 0,22 ng/ml (normali 0,7-2,6); T-4: 1,33 /ig/dl (normali 4,5-13); Serbest T-3: 0,25 pmol/L (normali 2,5-7,5); Serbest T-4: 4,2 pmol/L (normali 9,4-25); Anti M: 1/25600-1/25600 (normali < 1/100); Anti Tg: 1/320-1/640 (normali < 1/10); TSH: 57 /iU/mi (normali 0,5-5); FSH: 6,9 mIU/ml (normali 1-8); LH: 6,6 mIU/ml (normali 2-10); PRL: 29,0 ng/ml (normali 0-5); STH: 1,15 ng/ml (normali 0-5); Kortizol: 20,97 /ig/dl (normali 5-25); Testosteron: 262,5 ng/dl (normali 300-900).

Sella Tursikanın Yan Grafisi: Sellada genişleme ve sellaba tabanında çift kontur.

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT): Bütün sella tursikayı içine alan, kistik komponentleri olan ve diafragma sellayı yukarı kaldıran hipofiz adenomu.

Telekardiyogram: Kardiyomegali.

EKG: Sinus bradikardisi, intraventriküler iletim gecikmesi, yüksek prekordial QRS voltajı, derin negatif T dalgaları, QT<sub>c</sub> uzun (Q,52 saniye).

İki Boyutlu Ekokardiyografi: Sol ventrikül normal boyutlarda. Duvar hareketleri normal. Belirgin apikal konsantrik hipertrofi ve minimal perikardiyal efüzyon.

Sol Ventrikülografi: Diastol sonunda kürek biçimi. Sistolde kuvvetli kontraksiyon. Normal duvar hareketleri.

Koroner Anjiyografi: Circumflex arterde % 80 stenoz, diğer koroner arterler normal. Duvar hareket bozukluğu yok.

Hastada mevcut bulgularla primer hipotiroidi, apikal hipertrofik kardiyomyopati ve hipofiz adenomu düşünüldü ve L-tiroksine ile tedaviye alındı. İlacın dozu yavaş olarak artırıldı ve günde 150 /xg'a çıkarıldı. Tedavinin 3. ve 12. ayında hasta tekrar incelendi. Bütün hipotiroidi bulgularının kaybolmuş olduğu görüldü. 3. ayda: T-3 1,57 ng/ml, T-4 11,31 /ig/dl, serbest T-3 6,4 pmol/L, serbest T-4 24,9 pmol/L, TSH 0,40 uU/ml, PRL 17,9 ng/ml olarak bulundu. 12. ayda: T-3 1,7 ng/ml, T-4 10,89 /ig/dl, serbest T-3 6 pmol/L, serbest T-4 23,3 pmol/L, TSH 0,76 uU/ml, PRL 10,8 ng/ml olarak bulundu. Tekrarlanan bilgisayarlı tomogramlarda mevcut hipofiz tümöründe küçülme saptandı. Kardiyomyopatide gerileme gözlenmedi.

2. T.A.

Yine görme yakınmaları ile başvuran 57 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde hipotiroidi bulguları saptandı. 3 yıl önce kendisine başka bir hastanede hipofiz adenomu tanısı konduğu ve bu yönden izlenmekte olduğu öğrenildi.

Laboratuvar bulguları:

Serum Hormon Düzeyleri: T-3: 0,16 ng/ml (normali 0,7-2,6); T-4: 1,7 Mg/dl (normali 4,5-13); Serbest T-3: 1,0 pmol/L (normali 2,5-7,5); Anti M: 1/102400 (normali < 1/100); TSH: 26,6 /iü/ml (normali 0,5-5); FSH: 13,3 mIU/ml (normali <20); LH: 17,3 mIU/ml (normali < 25); PRL: 40,3 ng/ml (normali < 12); Kortizol: 9,0 /g/dl (normali 5-25); Testosteron: 150 ng/dl (normali 300-900).

Sella Tursikanın Bilgisayarlı Tomografik Tetkiki: Arka bölümde kemikte inceleme, sellayı dolduran ve hipofiz dokusuyla kesin ayırımı yapılamayan adenom.

Ekokardiyografi: Posterior duvar hareketlerinde azalma.

Mevcut bulgularla hastaya Hashimoto tiroiditi, primer hipotiroidi ve hipofiz adenomu tanıları kondu.

3. F.Ö.

Sekonder amenore nedeniyle başvuran 19 yaşındaki kadın hastada difüz nodüler guvatr vardı.

Laboratuvar bulguları:

Serum Hormon Düzeyleri: T-3: 0,9 ng/ml (normali 0,7-2,6); T-4: 3,03 /ig/dl (normali 4,5-13); TSH: 26,6 uU/ml (normali 0,5-5); Anti M: (-) (normali < 1/100); FSH, LH ve estradiol düzeyleri düşüktü.

BBT: Dorsum sellanın hemen önünde, orta hattın sağında 5 mm çapında mikroadenom.

Mevcut bulgularla primer guvatröz hipotiroidi tanısı konan hastaya L-tiroksine tedavisi başlandı. Doz tedricen artırılarak günde 100 mikrograma çıkıldı. Bu tedavi altında amenore düzeldi, total ve serbest serum tiroid hormonu düzeyleri yükseldi, TSH düzeyi düştü: T-3 0,86 ng/ml, T-4 7,3 /ig/dl, serbest T-3 7,6 pmol/L, serbest T-4 29,5 pmol/L, TSH 0,68 /uU/ml.

4. N.K.

39 yaşında kadın hasta üşüme, ellerinde uyuşma ve şişme şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde hipotiroidi ve mastodynea düşündürülen bulgular saptandı.

Laboratuvar bulguları:

Serum Hormon Konsantrasyonları: T-3: 0,17 nmol/L (normali 1,0-3,3); T-4: 16 nmol/L (normali 75-150); TSH: 32 juTU/ml (normali 0,5-5); PRL: 900-1000-1375 /iIU/ml (normali 90-500); Kortizol: 11,5 /ig/dl (normali 7-25); ACTH: 28 pg/ml (normali 10-100).

Tablo — 1

## TBG Düzeyinin Arttığı Durumlar

1. Hiperestrogenemi
  - Gebelik
  - Estrojen salgılayan tümörler
  - Estrojen tedavisi
  - Tamoksifen tedavisi
2. Akut İntermitant Porfiri
3. Karaciğer Bozuklukları
  - Akut hepatit
  - Kronik aktif hepatit
  - Bilyer siroz
  - Eroin ve metadonun kronik kullanımına bağlı
4. Familyal TBG Yüksekliği

## TBG Düzeyinin Düşük Bulunduğu Koşullar

1. Testosteron tedavisi
2. ACTH ve glukokortikoidlere bağlı
3. Asparaginase tedavisi gören akut lenfoblastik lösemili hastalar
4. Aktif akromegali
5. Nörotik durumlar
6. Protein-losing enteropati
7. Akut ve kronik sistemik hastalıklar
8. Kalıtsal TBG eksikliği

AntiM: 1/400 (normali < 1/100).

1-131 uptake: 4. saatte % 20, 24. saatte % 26.  
Tiroid Sintigrafisi; Hafif difüz guvatr, sağ lob alt bölüm hafif hipoaktif.

TRH'a TSH cevabı:

| ZAMAN (dak) | 0  | 20 | 40 | 60 |
|-------------|----|----|----|----|
| TSH(MU/ml/) | 70 | 70 | 83 | 84 |

Direkt Sella Tursika Grafisi: normal.

Sella Bilgisayarlı Tomografisi: normal.

EKG ve Efor Testi: normal.

Servikat Vertebra Grafisi: C 5-6 aralığında daralma, skleroz, düzensizlik, 4. sol foramende düzensizlik.

Abdominal Ultrasonografi: Safra kesesinde taş.

Karaciğer Fonksiyon Testleri: normal, Hemoglobin: 12,5 gr/dl; Lökosit: 5200/mm<sup>3</sup>; Eritrosit: 3,3 milyon/mm<sup>3</sup>; MCV: 83 /i3; MCH: 25 pg; MCHC-30.

Mevcut bulgularla hastada primer hipotiroidi, servikal artroz, demir eksikliği anemisi, labil hipertansiyon, mastodynea, idiopatik ödem saptandı. Hiperprolaktinemiye neden olacak bir hipofiz mikroadenomu bulunamadı. Hastaya tiroid hormonu tedavisi verildi.

Tablo — 2

Ötiroid Hipertiroksinemi Nedenleri  
(Ingbar'dan adapte edilmiştir)

1. Serumda T-4 bağlarına bozukluğu
  - Artmış TBG konsantrasyonu
  - Familyal disalbuminematik hipertiroksinemi
  - TBPA tarafından artmış TA bağlanması
  - Anti T-4 antikorları
2. Tiroid hormonuna periferik rezistans
3. Tiroid dışı hastalıklar
  - Ötiroid hasta sendromu
  - Akut psikiyatrik hastalıklardan bir kısmı
  - İliperemesis gravidarum
4. İlaçlar
  - Oral kolesistografik ajanlar
  - Amiodaron
  - Amfetaminler
  - Heparin
  - Propranolol
5. Dışarıdan T-4 verilmesi
  - L-tiroksin
  - D-tiroksin
6. Yüksek irtifa

Tablo — 3

Tiroid Hormonları ve Bu Hormonlarla İlgili Bileşiklerin  
Sentez, Dönüşüm ve Etki Defektleri

## A- TSH a Ait Defektler

1. TSH sentez defekti
2. TSH'a tiroid bezinin cevap vermemesi

## B- Tiroid Hormonuna Ait Defektler

1. İyodür transport defekti
2. Organifikasyon defekti
3. Tiroglobulin sentez defekti ve muhtemelen buna bağlı
  - a. Eşleşme (coupling) defekti
  - b. Peptid bağlı iyotlu proteinlerin seramda belirmesi
4. İyodotirozin deiyodinaz defekti

## C- Periferik Dönüşüm ve Etki Defektleri

1. Tiroksinin triiodotironine dönüşüm defekti
2. Tiroid hormonuna doku cevabındaki defekt

Bu tedavi ile 6-8 ay içinde tiroid hormonları normal düzeylere yükseldi. TSH ve PRL normal düzeye indi: T-3 1,3 nmol/L, T-4 95 nmol/L, serbest T-3 7,0 pmol/L (normali 3-9), serbest T-4 16,7 pmol/L (normali 9-25), PRL 150-320 juIU/ml.

## KAYNAKLAR

1. Amino N, et al.: Transient hypothyroidism after delivery in autoimmune thyroiditis. *J.Clin.Endocrinol. Metab.* 42:296, 1976.
2. Amino N, et al.: Transient post-partum hypothyroidism: Fourteen cases with autoimmune thyroiditis. *Ann.Intern.Med.* 87:155, 1977.
3. Amino N, et al.: Changes of serum antithyroid antibodies during and after pregnancy in autoimmune thyroid disease, *Clin.Exp.Immunol.* 31:30, 1978.
4. Amino N, et al.: Changes of serum immunoglobulins, IgG, IgA, IgM, and IgE during pregnancy. *Obst.Gynecol.* 52:415, 1978.
5. Amino N, et al.: Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 55:108, 1982.
6. Amino N, et al.: High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N.Engl.J. Med.* 306:849, 1982.
7. Andreoli M, M d'Armiento: Peripheral effects of thyroid hormones: Clinical aspects and physiopathological implication of iodothyronines cardiocirculatory system interaction. Reported in the 4th Balkan Congress of Endocrinology, Cesme-izmir/Turkey, 26-30 Sept 1985,
8. Aurbach GD, SJ Marx, AM Spiegel: Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. Wilson JD. DW Foster (eds.) Williams Textbook of Endocrinology, Seventh Edition, Philadelphia, WB Saunders Comp., 1137-1217, 1985.
9. Beck-peccoz P, G Piscitelli, et al.: Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3'triiodothyronine acid (TRIAc). *J.Endocrinol.Invest.* 6:217, 1983.
10. Charles P, LJ De Groot: Dyshormonogenetic goitre. In: *Clinic in Endocrinology and Metabolism* 8(11):145-165, 1979.
11. Danziger, et al.: The sella turcica in primary end organ failure. *Radiology* 131:111, 1979.
12. d'Armiento M, et al.: Decrease of thyroid antibodies during pregnancy. *J.Endocr.Invest.* 4:437, 1980.
13. Daughaday NH: The anterior pituitary. In: Wilson JD, DW Foster (eds.) Williams Textbook of Endocrinology, Seventh Edition, Philadelphia, WB Saunders Comp., 568-613, 1985.
14. Dorfman SG, et al.: Painless thyroiditis and transient hyperthyroidism without goiter. *Ann.Int.Med.* 86:24, 1977.
15. Farid NR, et al.: Increased frequency of HLA-DR 3 and 5 in the syndromes of painless thyroiditis with transient thyrotoxicosis: Evidence for an autoimmune aetiology. *Clin.Endocr. (exp.)* 19:699, 1983.
16. Inada M, et al.: Transient thyrotoxicosis associated with painless thyroiditis and low radioiodine uptake. *Arch. Intern.Med.* 139:557, 1979.
17. Inada M, et al.: Reversible changes of the thyroid in patients with painless thyroiditis. *J.Clin.Endocrinol. Metab.* 52:431, 1981.
18. Ingbar SH: The thyroid gland. In: Wilson JD, DW Foster (eds.) Williams Textbook of Endocrinology. Seventh Edition, Philadelphia, WB Saunders Comp., 682-815, 1985.
19. Jackson IMD: Hyperthyroiditis - a diagnostic pitfall. *N.Engl.J.Med.* 25:661, 1975,
20. Jacobson DH, CA Gorman: Diagnosis and management of endocrine ophthalmopathy. In: *Med.Clin.North Am.* 69(5):973-988, 1985.
21. Janssen R: Autoimmune thyroiditis. *Acta Universitatis Upsaliensis, Fryckkontakt Uppsala*, pp. 492, 1984.
22. Jawadi Mil, et al.: Primary hypothyroidism and pituitary enlargement: Radiological evidence of pituitary regression. *Arch.Intern.Med.* 138:1555, 1978.
23. Katz MS, et al.: Thyrotrophic cell adenoma of the human pituitary gland associated with primary hypothyroidism: Clinical and morphological features. *Acta. Endocrinol.* 95:41, 1980.
24. Koloğlu S, HZ Gökalp, İ Candan, Ç Erol, LB Koloğlu: Pituitary adenoma and apical hypertrophic cardiomyopathy, secondary to primary hypothyroidism. *Balkan Contribution to Endocrinology and Metabolism. Vol. 1, Koloğlu S, LB Koloğlu (eds.)* 21 1 -221, 1985.
25. Koloğlu S, N Kamel, B Koloğlu: Tiroid hormonojenez defektlerinin tanısında tiroksin yüklem testi yeri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 34(4):62i, 1981.
26. Koloğlu S, LB Koloğlu, N Başkal, M Koloğlu: Transient thyroid dysfunctions (thyrotoxicosis and hypothyroidism) due to various autoimmune thyroiditis in Turkey. Koloğlu S, LB Koloğlu (eds.) *Balkan Contribution to Endocrinology, Vol. 1, Printing Office of Ankara University, Turkey, 197, 1986.*
27. Koloğlu S, LB Koloğlu, N Başkal, M Koloğlu: Autoimmune thyroid dysfunctions of postpartum period in Turkey. *Balkan Contribution to Endocrinology and Metabolism, Vol. 1, Koloğlu S, LB Koloğlu (eds.) Printing Office of Ankara University, Turkey, 243, 1986.*
28. Kourides IA: A patient with thyroid-stimulating hormone (TSH) hypersecretion. *Medical Grand Rounds* 2(3):222, 1983.
29. Kıtısakabe T, T Miyate: Defective deiodination of 131-I labelled L-diiodothyrosine in patients with simple goitre. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 25:132. 1963.
30. Larissa TB, et al.: Pituitary enlargement mimicking pituitary tumor. *J.Neurosurgery* 63:39. 1985.
31. Levine SW: Current concepts of thyroiditis. *Arch.Int. Med.* 143:1952, 1984.

32. Mazzaterra EL, et al.: Papillary thyroid carcinoma: The impact of therapy in 576 patients. *Medicine* 56: 171, 1977.
33. Morgans ME, WR Trotter: Defective organic binding of iodide by thyroid in Hashimoto thyroiditis. *Lancet* 1: 553, 1957.
34. Murray IPC, M McGirree: Radioactive iodine studies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Brit. Med. J.* 1:838, 1960.
35. Niall-hd, ML Wellby, et al.: Biochemical and clinical studies in familial goitre caused by an iodotyrosine deiodinase defect. *Australian Annals of Medicine* 17:89, 1968.
36. Nikolai TF, et al.: Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis. *Arch. Int. Med.* 141:1455, 1981.
37. Papapetrou PD, IMD Jackson: Thyrotoxicosis due to silent thyroiditis. *Lancet* 15:361, 1975.
38. Parker RH, WH Beierwaltes: Thyroid antibodies during pregnancy and in the newborn. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 21:792, 1961.
39. Ouerido A, JB Stanbury, et al.: The metabolism of iodotyrosines III. diiodotyrosine dehalogenating activity of human thyroid tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 16: 1096, 1966.
40. Samaan NA, et al.: Endocrine and morphologic studies of pituitary adenomas secondary to primary hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:903, 1977.
41. Stanbury JB, JW Meijer, et al.: The metabolism of iodotyrosines. II: The metabolism of mono and diiodotyrosine in certain patients with familial goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 16:848 1966.
42. Silver JB, et al.: Primary hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:503, 1977.
43. Stanbury JB, K Ohela, R Pitt-Rivers: The metabolism of iodine in 2 goitrous cretins compared with that in 2 patients receiving methimazole. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 15:54, 1955.
44. Steward RDH, IPC Murray: An evaluation of the perchlorate discharge test. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 26: 1050, 1966.
45. Tachman ML, GPGutrie: Hypothyroidism: Diversity of presentation. *End. Reviews* 5/3:456, 1984.
46. Toterman TH: Distribution of T, B, and Tg binding lymphocytes infiltrating the gland in Graves disease, Hashimoto's thyroiditis and de Quervain's thyroiditis. *Clin. Immunol. Immuno-pathol.* 10:270, 1978.
47. Tur-Haspa R, et al.: Pituitary enlargement secondary to hypothyroidism associated with sublingual thyroid gland. *Ist. J. Med. Sci.* 15:772, 1979.
48. Vagenakis AG, et al.: Pituitary enlargement, pituitary failure, and primary hypothyroidism. *Ann. Int. Med.* 85:195, 1976.
49. Wall JR, T Kuroki: Immunologic factors in thyroid disease. *Med. Clin. North Am.* 69(5):913-936, 1985.
50. Wallach EE, et al.: Cardiac disease and hypothyroidism: Complications induced by initial thyroid therapy. *J. A. M. A.* 167:1921, 1958.
51. Weetman AP, AM McGregor: Autoimmune thyroid disease: Developments in our understanding. *Endocr. Rev.* 5/2:309, 1984.
52. Woolf PD: Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: A variant of lymphocytic thyroiditis. *Endocr. Rev.* 1:41 1, 1980.
53. Woolf PD, R Daly: Thyrotoxicosis with painless thyroiditis. *Amer. J. Med.* 60:73, 1976.
54. Yamamoto K, et al.: Visual field defects and pituitary enlargement in primary hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57:283, 1983.