

173188

A. O.
TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA
HASTALIKLARI KÜRSÜSÜ
PROF.DR. SELAHATTİN KOLOĞLU

SUPRESYON TESTLERİNİN VE "TİRO METABOLİK STATUS" (TMS) FORMÖLÜNÜN
TİROTOKSİKOZUN TANISI VE TEDAVİNİN İZLENMESİNDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ

**TÜRKİYE
BİLİMSEL ve TEKNİK
ARAŞTIRMA KURUMU
KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI**

DR. NURİ KAMEL
ANKARA, 1977

T E Ő E K K 0 R

Yetiřmemde emeęi geçen b0t0n hocalarıma teŐekk0r0 bir borç bilirim.

Dr. Nuri Kamel

Ankara, 1977



İÇİNDEKİLER

<i>GİRİŞ</i>	1
<i>TARİHÇE ve KONUYA AİT LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ</i>	3
<i>MATERİYEL ve METOD</i>	10
<i>NETİCELER</i>	13
<i>TARTIŞMA</i>	21
<i>ÖZET</i>	27
<i>LİTERATÜR</i>	29



G İ R İ Ő

Son yirmi yılda tiroid biyolojisinde kaydedilen belirli ilerlemeye rağmen, bazı tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisine ait güçlükler henüz tamamiyle halledilememiştir. Bu hastalıklardan bir kısmı tirotoksikoz başlığı altında toplanan patolojik koşulları içermektedir.

Graves hastalığı, diffüz guvatr, tirotoksikoz, vak'aların önemli bir kısmında enfiltratif oftalmopati ve daha az oranda enfiltratif dermopati ile karakterize ve birçok sistemi tutan bir tiroid glandı hastalığıdır (10, 49). Otoimmün natürde bir hastalık olduğu ileri sürülmesine rağmen, bu patolojik koşullardaki otoimmüniteye yol açan mekanizmaların ne olduğu kesinlikle bilinmemektedir. Bu sebeple halen uygulanan tedavi yöntemleri, hastalığın etyopatojenezine tesir etmemekte ve hastalığın genel veya bazı belirtilerinin tedavisi ve genel olarak tedavinin takibi güçlük arzedeabilmektedir.

Diğer tirotoksikoz türlerinden olan, toksik nodüler guvatr, T₃-tirotoksikoz ve oftalmik Graves hastalığında da etyo-patojenez henüz kesinlikle bilinmemektedir (10, 20, 49); bu sebeple aynı güçlükler bu tür tirotoksikoz vak'alarında da bahis konusudur.

Tirotoksikoz vak'alarının tanısında ve tedavisi süresince oral antitiroid ilaçların miktarının ayarlanmasında klinik kriterlerin ihmal edilmez faydalarına rağmen laboratuvar verilerinin de önemli bir vak'a grubunda, inkar edilemeyecek yardımı olacağını unutmamak gerekir. Bu gaye ile tayin edilen serum total triiyodotironin ve tiroksin seviyeleri ile,

klirik bulgular arasında vak'aların bir kısmında paralelizm saptanamamaktadır (1, 5, 15, 25, 26, 29, 32, 33, 34). Metabolik statusun objektif ifadesi olabilir düşüncesiyle ve bilhassa, metabolik belirtilerin biyolojik stimulanı olan tiroid hormonu serbest fraksiyonları hakkında endirekt bilgi saptaması gayesi ile faydalanılan formüllerden FTI (free thyroxine index), ETR (effective thyroxine - ratio) ve FTA (free thyroxine assesment)'ın da her vak'ada gerçek metabolik statusa ait kesin bilgi vermediği ifade edilmiştir (11, 19, 22). Bu mahzurları önlemek için, triiyodotironin (T_3) ve tiroksin (T_4) seviyeleri dikkate alınarak ve tiroid stimüle edici hormon (TSH)'un da metabolik statusa paralel değişiklikleri değerlendirilerek, tiroid rahatsızlıklarının ayırıcı tanısında ve tedavilerinin izlenmesinde Dr. Koloğlu tarafından bir "tirometabolik status" TMS formülü önerilmiştir (22).

Bozulmuş homeostatik kontrolün meydana çıkarılmasında faydalanılan tiroid supresyon testlerinin, tirotoksikozların tanısında ve tedavinin kesilmesini izleyen nökslerin öngörülmesinde önemli bir kriteriyum olabileceği birçok araştırmacı tarafından ifade edilmiştir (8, 16, 48, 49). T_3 ve T_4 supresyon testlerinden T_3 supresyon testinde, tiroidin iyodür "uptake" inin supresyonundan başka serum tiroksin sentezinin de TSH supresyonuna bağlı olarak, azaldığı bilinmektedir. Ancak bu düşüşün ne oranda olduğu yapılan geniş araştırmaya rağmen tıbbi literatürde bulunamamıştır. Halbuki, tiroidin iyodür pompası ile endojen hormojenez mekanizmaları birbirinden mustakil olarak aktivite göstermektedir. Bineanaleyh, normal tiroid glandının iyodür pompasında T_3 ile tespit edilen % 50 oranındaki supresyonun, hormonojeneze de aynı oranda yansması mecburiyeti yoktur.

Bu düşüncelerle, normal şahıslarda ve tedavi görmemiş veya değişik süreler oral antitiroid ilaçlarla tedaviye tabi tutulmuş olan tirotoksikoz vak'aları ile oral antitiroid tedavileri kesilen hastalarda, serum total T_3 , T_4 , TSH ve PBI¹³¹ (proteine bağlı I¹³¹) seviyeleri, "tirometabolik status" (TMS) değerleri, tiroidin I¹³¹ "uptake"i ve plazma T_4 seviyelerinde triiyodotironin verilmesini takiben husule gelen supresyon derecelerini araştırdık; herbirinin tirotoksikozun tanısı, tedavisinin izlenmesi ve tedavinin kesilmesine karar vermede önem derecelerini inceledik.

TARİHÇE ve KONUYA AIT LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

İlk defa 1786'da doktor Caleb Parry, tiroid büyümesi, kalp dilatasyonu, egzoftalmus, sinirlilik ve menstrüal bozukluklarla karakterize bir hastalık tarif etti. 1835 ve 1843 yılları arasında, Graves ve Basedow, birbirinden habersiz olarak, kendi isimlerini taşıyan hastalığı tanımladılar. Fakat hastalığın temel biyolojik tablosunda hipertiroidinin rolü, ancak 1887'de saptanabildi (35).

Tirotoksikozun en önemli karakteri otonom olması, yani hormon salgısının, normal şahısların aksine, supresil olmamasıdır. Bu, tirotoksikozda normal homeostatik mekanizmanın ortadan kalktığı ve retrokontrolün artık aktif olmadığını ifade etmektedir. Otonominin, tirotoksikozun etyopatogeneziinde rol oynayan faktörlerle paralel gittiği ileri sürülmektedir. Binaenaleyh, bu faktörlerin hiç değilse klasik supresyon testleri ile supprime olmaması ve tiroid fonksiyonlarının (iyodür pompası ve hormonojenez) inhibasyona uğratılamaması icap eder. Bu koşulların izahında faydalı olur gerekçesi ve açıklamalara yardımcı olur düşüncesiyle tirotoksikoz türlerinin etyopatogeneziine kısaca değinmek istiyoruz.

Graves hastalığının etyopatogenezi tıp literatürünün en ilgi çeken konularından biridir ve hala bu ilginçliğini muhafaza etmektedir (41). Ön hipofiz ekstrelerinin hayvanlarda tiroid hiperplazi ve hiperfonksiyonu husule getirdiğinin saptanması ön hipofizden salgılanan ve tiroidi stimüle eden bir materyelin Graves hastalığının temel sebebi olabileceğini düşündürmüştü; ancak, daha sonra bu tip hastaların kanında yapılan incelemelerde TSH seviyelerinin düşük bulunması, bu görüşün hatalı olduğunu

meydana çıkardı (49). Adams ve Purves, 1956 yılında Graves hastalığı vakalarında yeni bir metod ile serumda TSH tayini yapmaya başladıklarında, TSH'dan daha uzun etki yapmasıyla farklılık gösteren bir tiroid stimülatörünü tesbit ettiler ve buna uzun etkili tiroid stimülatörü (LATS) adını verdiler (2).

Bilahare yapılan araştırmalarla LATS'ın bir poliklonal gama-globulin yapısında olduğu ve tiroid hücre membranının bir komponentine karşı teşekkül ettiği meydana çıkarıldı (17). LATS'ın bulunması tirotoksik hastaların serumunda TSH'nin tayin edilemeyecek kadar düşük olduğu müşahadesiyle daha da önem kazanmıştır. LATS ihtiva eden serum, in vivo tiroid hiperplazisi husule getirme ve tiroid bezinin iyod akümülyasyonunu arttırma kabiliyetindedir; bu etkisi hipofizden bağımsızdır (17). Graves hastalığı ile LATS'ın ilgisine işaret eden diğer önemli bir delil de, nadir olan neonatal tirotoksikozis vak'alarıdır. Gerçekten, bu sendromda, serumlarında yüksek titrajda LATS bulunan Graves hastalıklı annelerin çocuklarında Graves-Basedow hastalığına ait belirtilerin muvakkaten saptanmasıdır. Bu bebeklerin serumlarında LATS'ın bulunması, bu globulin fraksiyonunun anneden fötusa plasenta yolu ile geçtiğini düşündürmektedir (17). LATS'ın Graves hastalığı olan hastaların bazı ötiroid akrabalarının serumunda da saptanması, Basedow-Graves hastalığında heredite ve tabii LATS'ın önemini belirten bulgular arasındadır (43). Bununla beraber, LATS'ın hastalığın patojenezindeki rolünü reddettirebilecek müşahadeler de vardır: Örneğin, LATS aktif Graves hastalığı olan vak'aların üçte ikisinin serumunda pozitifdir (17, 49). LATS titrajları tirotoksikozun ağırlığı ve tiroid bezinin büyüklüğü ile paralelizm göstermez (17). Nihayet, toksik diffüz guvatrın patojenezinde rol oynayan bir faktörün, tiroid fonksiyonunu süprime eden bir ajanla süprime olmaması varsayımı esas prensip olarak kabul edildiğine göre, LATS'ın da, örneğin T₃ ile süpresyona uğramaması icap ederdi. Halbuki bazı çalışmalar tiroid fonksiyonunun süpresibl olduğu meydana çıkarılan toksik diffüz guvatrılı hastaların bazılarının serumlarında LATS'ın mevcudiyetini gösterdi (17, 37, 49).

Son çalışmalar LATS dışında diğer bazı tirotrofik antikor sistemlerinin de mevcut olabileceğini gösterdi. Bunlardan biri Onaya ve arkadaşlarının (31) "Human thyroid stimülatörü", diğeri ise Adams'ın "LATS protector"üdür. LATS protektörü, insan tiroid dokusu için spesifik olan stimülatör aktiviteye de sahip olduğunu meydana çıkarmıştır (36).

Bu gelişmelerle birlikte, hümoreal otoimmüniteden ziyade, hücrenin aracılık ettiği immünitenin Graves hastalığının patojenezinde rol oynayacağı

ileri sürüldü (17). Bazı müellifler tiroide yerleşen T lenfositlerinin, direkt olarak tiroid hücrelerini stimüle ettiğini beyan etmişlerdir. Lamki ve arkadaşları da, timik lenfositlerin B lenfosit husulünü ve böylece LATS ve diğer Ig-G tabiatındaki, tiroidi stimüle eden hüüöral antikorların istihsalini arttırmak için bir tiroid hücre antijeni ile müsterek etki yaptığını bildirmişlerdir (24).

Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve idiyopatik adült miksoedeminin biribirleriyle yakın ilişkilerine ve bu hastalıklarda herediter faktörün önemine işaret eden bazı bilgiler de mevcuttur. Toksik diffüz guvatr ve Hashimoto tiroiditi aynı aile fertlerinde müşahade edilebilmektedir. LATS'ı içine alan tiroid otoantikörleri, tirotoksikozlu ve Hashimoto hastalığı olanların akrabalarında da tesbit edilebilmektedir (49). Bahis konusu üç hastalıktan birisinin müşahade edildiği bir hastanın akrabalarında diğer iki hastalığın ensidansı normal popülasyondan yüksektir (49). Bazı hastalarda "Hachitoxicosis" diye isimlendirilen Graves hastalığı ve tiroiditin bir kombinasyonu müşahade edilmektedir (10). Bizim de birçok tirotoksikoz vak'amızda tiroid glandında önemli lenfosit enfiltrasyonu saptanmıştır.

Özet olarak denilebilir ki, Graves hastalığının patojenezinde henüz kesin bir yargıya varmak için elimizde yeterli bilgi yoktur.

Toksik nodüler guvatr'ın etyopatogenezi de açıklığa kavuşmuş değildir. Toksik multinodüler guvatrlarda mutad olarak uzun zamandanberi mevcut olan nontoksik multinodüler guvatr vak'alarının bir kısmı, bir süre sonra TSH'a bağımlılığını kaybetmektedir. Bu vak'alarda normal homeostatik mekanizmanın kayboluş nedeni belli değildir. Bu hususta bazı spekülasyonlar yapılmıştır (49). Tiroid taramasındaki özelliklerine göre, toksik multinodüler guvatrlar iki tiptir. Bunlardan birinde verilen I¹³¹, tiroid bezinde diffüz olarak tutulur, fakat arada I¹³¹'i tutmayan inaktif sahalar mevcuttur; inaktif sahalar nontoksik guvatrın nodüler bölgelerini teşkil edebilir. Fonksiyon gösteren diğer bölgeler ise TSH'a bağımlı değildirler. Bu otonom fonksiyonun tiroid bezinin intirinsik bir bozukluğuna bağılı olup olmadığı henüz anlaşılammıştır. Multinodüler guvatrın diğer bir türünde ise, tiroid taramasında nodül bölgeleri I¹³¹'i fazla tutmaktadır. Halbuki inaktif bölgeler normal tiroid dokusudur ve TSH'a bağımlıdır. Bu tipte de normal veya anormal eksternal bir stimülatörün rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir. Fizyopatolojik açıdan bu hastalık soliter hiperfonksiyon gösteren bir adenomu andırmaktadır. Ancak, faaliyet gösteren bu bölgelerin biyolojik manada gerçek adenomları temsil edip etmediği belli değildir

(10, 49). Toksik adenomların da etyolojisi belli değildir. Bunlar da, TSH'ya bağımlı değildirler. Şurası muhakkaktır ki, şayet otonom nodüler guvatrın husulü hastalığın başlangıcında TSH yüksekliğine bağlı olarak husule gelmekte ise de, otonominin idamesi için TSH'a artık ihtiyaç olmadığı muhakkaktır. Gerçekten hemen bütün toksik nodüler guvatr vak'alarında TSH normalin altında veya düşük normal seviyelerde bulunmaktadır (20). Bu hastaların serumlarında LATS'da gösterilememiştir. Etyoloji muhtemelen tümör formasyon problemi ile yakından alakalıdır (49).

Etyopatogenezlerini izaha çalıştığımız tirotoksik türlerinde müşahade olunan en önemli hususlardan biri, serumdaki tiroid hormonları ve TSH arasındaki ilişkinin bozulmasıdır. Bu durumda gland bütünüyle veya bazı bölümleriyle TSH'a bağımlı olmadan, ya eksternal bir uyarıcı veya tiroid glandının kendisinden menşei alan bir otonomi neticesinde faaliyet göstermektedir. Bu otonom fonksiyonu meydana çıkaran en önemli test, eksojen tiroid hormonuyla tiroid fonksiyonunun supresyona uğrayıp uğramadığının araştırılmasıdır. İlk defa 1948'de Skanse ve Riggs (39), aşırı tiroid ekstraktı alan ötiroid obezlerde husule gelen yatrojenik tirotoksikozda hastaya verilen radyoyodun idrarla yüksek miktarlarda atıldığı halde, tirotoksikoz vak'alarında çok az miktarda atıldığını gösterdiler. Bunu takiben, Werner ve arkadaşları (46) 1-8 hafta arasında değişen sürelerle, günde 700 mg'dan daha fazla tiroid ekstresi alan tirotoksik şahıslarda normal kontrollerin aksine, tiroid I¹³¹ "uptake"-lerinde hiçbir değişiklik olmadığını saptadılar. Tiroid ekstresi yerine purifiye tirotoksinin kullanılması ile de gene benzer veriler elde edildi. Oddie ve arkadaşları (30), 21 gün süreyle L-tirotoksin (günlük 0.4 mg'lık dozlarda) verdikleri tirotoksikozlu şahıslardan elde ettikleri cevabın, ötiroid ötiroid olan şahıslardakinden farklı olduğunu müşahade ettiler.

Bilahare, daha etkili olması ve kısa biyolojik yarı hayat süresi dolayısıyla, Werner ve Spooner (47) tiroid supresyon incelemeleri için triyodotironini önerdiler. Testin uygulanışında değişik T₃ miktar ve süreleriyle denenmiştir. Bu incelemelerin bazıları 450 mg gibi büyük dozların, 4 gün gibi kısa süre ile verildiğinde, normal şahısların tirotoksikozlu hastalara benzer cevaplar verebileceklerini meydana çıkarmıştır (7). Bu sebeple bir günde en az 75 mikrogram triyodotironinin, gene en az 8 gün verilmesiyle yapılan test yaygın uygulama sahası bulmuştur. Werner ve Spooner (47)'in orjinal incelemelerinde de bu doz ve süre önerilmiştir. Bu araştırmacılar T₃ supresyon testi ile tiroidin I¹³¹ "uptake"-inin % 20'den aşağı indiğini, tirotoksikozlularda ise % 35'in altına

inmediğini saptamışlardır.

Fakat orijinal testin birçok modifikasyonları yapıldığı için, anormal ve normal supresibilite kriterlerini her laboratuvar kendi tayin etmelidir. Bizim kürsümüzde kabul edilen supresibilite kriterleri, inisiyal 24 saatlik I^{131} "uptake"inin % 50 düşüştür.

T_3 supresyon testi esnasında, 24. saat I^{131} "uptake"inin supresyonundan başka, plazma T_4 seviyelerindeki düşmenin de ötiroid ve hipertiroid şahısların ayırımında faydalı olabileceği belirtilmiş (42, 44, 49), fakat bu parameterin T_3 ile düşüş oranı kesin olarak tesbit edilmemiştir.

T_3 Supresyon testi, hastanın en az 8 gün ilaç almasını gerektiren ve hastanın ilacı almayı unuttuğu veya önerilen miktarların altında aldığı takdirde hatalı olarak supresyonun vukubulmayacağı bir testtir. Bunun yerine, daha kısa süreli ve tek dozla T_4 supresyon testi tarif edilmiştir (44). Bu testte 3 mg L-tiroksin tek doz halinde verilerek, 7 gün sonra tiroidin 24 saat sonraki I^{131} "uptake"i tayin edilir. T_3 supresyon testine kıyasla, T_4 supresyon testinde yukarıda değinilen avantajından başka, ilaca bağlı yan etkilerin daha nadir olduğu müşahade edilmiştir (45). Buna mukabil, T_3 supresyon testinin de, plazma T_4 seviyelerini kriter olarak alma olanağı ve ayrıca gebelerde uygulanabilme avantajı olduğunu belirtmek lazımdır.

Şimdiden iki hususun açıklanması icabatmaktadır; supresyon testleri esnasında, ötiroid şahıslarda ve bilhassa nontoksik multinodüler guvatrlarda T_3 uygulanmasına cevap vermeyen vak'alar müşahade edildiği gibi (7, 47), bazı tirotoksikoz vak'alarında da supresibilite saptanabilmektedir (14, 28). Memleketimizde Koloğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da basit guvatrlı vak'aların % 20'sinde T_3 ile supresyonun müşahade edilmediği kaydedilmiştir (19).

Supresyon testlerinin esasını daha önce de belirttiğimiz gibi, kandaki tiroid hormon seviyeleriyle TSH arasındaki normal ilişkinin bozulması teşkil etmektedir. Fakat Vigneri ve arkadaşları, TSH'ı inhibisyona uğratan retroaksiyon dışında, tiroid glandına direkt bir etkinin de mevcut olduğunu göstermişlerdir. Bu etki ile tiroid hormonu, tiroid glandının TSH'a cevabını engellemektedir. Buna "tiroid-tiroid" reglatur mekanizma ismi verilmiştir (42).

Etyolojilerini iyi bilemediğimiz tirotoksikoz vak'alarının kesin tanı yöntemleri tam belirlenememiştir. Bilhassa Graves hastalığında oral

antitiroidlerle tedavi esnasında, tedavinin takibi, ötiroid durumun teessüs edip etmediği ve tedavinin ne zaman kesileceğine karar vermek büyük güçlük arzedebilir. Genellikle, oral antitiroid ajanlarla tedavi görmüş bir vak'ada supresibilitenin geri dönmüş olması beklenebilir. Ancak, tiroid supresyon testlerinin tedavi süresince pozitif kalabileceği ve ötiroid duruma gelen hastalarda dahi normal cevabın elde edilemeyebileceği bildirilmiştir (6, 8, 16, 48). Şu halde supresyon testleri tedavinin takibinden ziyade, tanı ve ötiroid hale getirilen hastada, tedavinin kesilip kesilmiyeceğine karar verme yönünden önemli olmaktadır. Zira, ötiroid olan ve supresibilite gösteren vak'alarda, nükslerin daha az olacağı ifade edilmiştir (8, 16, 48).

Hipertiroidinin tedavisinde oral antitiroid ilaçlar kullanıldığında, Serum total T_3 ve T_4 'ü 7-10 gün içinde normal seviyelere inmektedir. Bu, önce T_4 'ün T_3 'e dönüşünün önlenmesi ve bilahare T_4 sentezinin blokajı şeklinde vukubulmaktadır (1, 5, 15, 25, 26, 29, 32, 33, 34). Yani, T_3 ve T_4 seviyeleri tedavi ile kısa zamanda normal hudutlara indiği halde, hipertiroidi bulguları devam etmektedir. Tiroid hormonlarının biyolojik aktiviteye sahip fraksiyonlarının (serum serbest T_3 ve T_4 seviyeleri) tayini çok kompleks olup henüz rutin endokrinolojik testler arasına sokulamamıştır. Bu sebeple teşhis ve tedavinin takibinde faydalanılamamaktadır. Fakat serbest tiroid hormonu fraksiyonları hakkında dolaylı bilgi vermesi için bazı laboratuvar yöntemlerinden faydalanılmıştır (9, 11, 22). Bunlardan önemli olanları, FTI (free thyroxine index), ETR (effective thyroxine ratio) ve FTA (free thyroxine assesment)'dir. FTI, ETR ve FTA'nın tiroid rahatsızlıklarında her zaman hakiki metabolik statusa paralel bilgi vermedikleri müşahade edilmiştir (11, 19, 22). Bu formüller bilhassa TBG anormalliklerinin husule getirdiği koşulları düzeltmek maksadı ile ileri sürülmüştür. Ancak bütün bu formüller kısmen T_4 seviyelerinin normal olduğu T_3 tirotoksikozda metabolik durumu yansıtamamaktadırlar (22). T_3 ve T_4 seviyelerinin her ikisinin birden ve TSH'nın da metabolik durumla ilgili değişikliklerinin dikkate alındığı TMS formülünün kontrol ve basit guvatr vak'alarında bulunan ortalama değerleri, toksik guvatr ve hipotiroidi vak'alarından anlamlı olarak farklı bulunmuş ve bu vak'aların ayırıcı tanısında önemi belirtilmiş, ayrıca tiroid hastalıklarının tedavisinin takibinde de faydalı olabileceği ifade edilmiştir (22).

Hipertiroidilerin teşhisinde ve tedavinin takibinde faydalanılan kriterlerden biri de, tiroid I^{131} "release"inin direkt ölçümü için alternatiflerden biri olan serumda glandüler sekresyonun radyoaktif iyodla

işaretli ürünlerinin tayinidir. Salgılanan radyoaktif iyodla işaretli T_3 ve T_4 plazma proteinlerine bağlanırlar ve proteine bağlı I^{131} olarak PBI 131 ve radyoaktif iyodun takibinden 24, 48, 72 saat sonra tayin edilebilirler ⁽²¹⁾. Bu parameter'e ait yüksek değerlerin hipertiroidinin delili olabileceği, fakat kesin bir mana ifade etmediği kabul edilmektedir ⁽²¹⁾. Bu husus tartışma bölümünde daha geniş bir şekilde arzedilecektir.



M A T E R Y E L v e M E T O D

A.0. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsüsü Klinik ve Polikliniği'ne müracaat eden, 27'si kadın, 13'ü erkek 40 toksik guvatrı hasta ve 20 kontrol vak'ası inceleme kapsamına alındı. Toksik guvatrı vak'aların yaşları 23-51 arasında değişiyordu. Toksik guvatrı hastaların 35'i toksik diffüz guvatr, 5'i ise toksik nodüler guvatr vak'ası idi. Bizim inceleme periyodumuzda, toksik diffüz guvatrı hastaların 6'sı yeni teşhis edilen, diğerleri ise çeşitli süreler oral antitiroid alan vak'alardı. Toksik nodüler guvatrı vak'aların hepsi, yine değişik süreler oral antitiroid ilaç alan hastalardı.

Toksik guvatr vak'alarının hepsinde, Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları laboratuvarında serum T_3 , T_4 ve TSH tayinleri, Fakültemiz Nükleer Tıp Merkezinde ise tiroidin 4 ve 24 saatlik I^{131} "uptake"i ve PBI¹³¹ tayinleri yapıldı. Bilahare, her vak'ada günde 100 mikrogram triiodotironin 10 gün müddetle verilerek tiroidin I^{131} "uptake"i ve serum T_4 tayinleri tekrar edildi. Elde edilen verilere göre tiroidin I^{131} "uptake"ine ve serum T_4 'üne ait supresyon yüzdeleri hesaplandı.

Yaşları 17-40 arasında olan, 15'i kadın, 5'i erkek 20 kontrol vak'asında da serum T_3 ve T_4 tayini yapıldıktan sonra, 10 gün 100 mikrogram triiodotironin verilerek serum T_4 'ü tayin edildi. Böylece normal vak'alarda da serum T_4 'ünün supresyon yüzdesi hesab edildi.

Bütün vak'alarımızda, T_3 supresyon testini takiben serum T_3 seviyeleri de, hastanın triiodotironini alıp almadığını tahkik bakımından

tayin edilmiştir.

Serum T₃ tayini "radioimmünoassay" ile, serum TSH'ı çift antikorlu "radioimmünoassay" metoduyla, T₄ tayini ise "competitive protein binding" ile, tiroidin 4 ve 24 saatlik "uptake"i ile PBI¹³¹ ise klasik metodlarla tayin edilmiştir.

TMS (tirometabolik status), Koloğlu tarafından (22) önerilen şu formülle hesaplandı:

$$\text{TMS} : \frac{\text{T}_3 \text{ (ng/100ml)} \times \text{T}_4 \text{ (mikrogr/100ml)}}{\text{TSH (mikroU/100ml)}}$$

Yukarıda arzettiğimiz gibi, 10 günde dört defa 25 mikrogram triiodotironin vererek yaptığımız T₃ supresyon testi ile tiroidin 24 saatlik inisiyal I¹³¹ "uptake"i % 50 oranında düştüğü takdirde test olumlu (yani supresyon olmuş) kabul edilmiştir.

Bizim laboratuvarımızda , RIA ile serum T₃ "range"i 0.7-2.6 ng/ml. CBP ile serum T₄ "range"i 4.5-13 mikrogr/100ml, çift antikorlu RIA ile serum TSH "range"i ise 0.5-4 mikroU/ml'dir.

Değişik tiroid hastalıklarında ve ötiroid şahıslarda TMS formülü ile elde edilen değerler Tablo 1'de arzedilmiştir. Basit guvatr vak'aları ile normal şahıslarda TMS değerleri 2-15 arasında değişmektedir. 30'un üstündeki değerler hipertiroidi, 1'in altındaki değerler ise hipotiroidi kabul edilmektedir (22).



T E Ş H İ S	T M S T ₃ x T ₄ M ± Sb	RANGE		$\bar{X}_K - \bar{X}_{TH}$	t	P
		Min.	Max.			
Kontrol (K)	6.6 ± 3.0	3.3	10.8	-	-	-
ÖMETABOLİZM						
B D G	5.8 ± 2.8	2.1	12.2	$\bar{X}_{TDG} - \bar{X}_{BDG}$	64.3	<0.001
B N G	9.0 ± 3.8	2.0	14.2	$\bar{X}_{TNG} - \bar{X}_{BNG}$	39.2	<0.001
T D G	70.1 ± 25.1	41.9	-	$\bar{X}_K - \bar{X}_{TDG-TE}$	63.5	<0.001
T S	6.8 ± 3.7	2.8	14.1	-	-	-
T İROTOKSİKÖZ						
T E	48.2 ± 10.8	39.7	-	$\bar{X}_K - \bar{X}_{TNG-TE}$	41.6	<0.001
T S	17.7 ± 5.7	11.1	22.2	-	-	-
T ₃ Tirotoksikoz	120.3 ± 78.7	42.6	-	$\bar{X}_{T3t} - \bar{X}_{B0}$	111.3	<0.001
HİPOTİROİDİZM						
T E	0.38 ± 0.18	-	0.81	$\bar{X}_K - \bar{X}_{Hipo-TE}$	6.22	<0.001
T S	16.2 ± 6.8	7.3	26.3	-	-	-
SUBAKUT TİROİDİT						
	12.6 ± 2.5	10.8	14.4	-	-	-

TH: Tiroid hastalığı, TE: Tedaviden evvel, TS: Tedaviden sonra, T₃t: T₃ tirotoksikoz, Hipo: Hipotiroidi

Tablo 1 : Değişik tiroid hastalıklarında ve Kontrol vak'alarda TMS formülü ile elde edilen değerler(??)

NETİCELER

Kontrol vak'alarımıza ait T_3 supresyonundan önceki ve sonraki serum T_4 değerleriyle, T_4 'deki düşüş oranı "Tablo 2"de arzedilmiştir. T_4 değerleri ortalaması supresyondan önce 9.20 mikrogram/100ml, supresyondan sonra ise 4.60 mikrogram/100ml'dir. T_3 supresyonu ile normal vak'alardaki düşüş oranı % 50'dir.

Toksik diffüz guvatr vak'alarının 16'sını incelememiz esnasında klinik olarak tirotoksikoz belirtilerini göstermekte, 19'u ise klinik olarak ötiroid bulunmaktaydılar. 5 toksik nodüler guvatr vak'asının hepsi inceleme esnasında klinik olarak ötiroid idi. Toksik guvatlı vak'alarımızdan, klinik olarak hipermetabolik olan toksik diffüz guvatlı vak'lara ait T_3 , T_4 , TMS, PBI¹³¹, I¹³¹"uptake"leri ve T_3 supresyon testini takiben elde edilen I¹³¹ "uptake" ve T_4 seviyeleri "Tablo 3 ve 4"de verilmiştir. Hiçbir antitiroid tedaviye tabi tutulmamış 6 toksik diffüz guvatr vak'amızın hepsinde T_3 ve T_4 normalin üstünde bulunuyordu. TMS de belirli olarak bütün vak'alarda normalin üstündeydi.

6 vak'anın 4'ünde PBI¹³¹ normal hudut kabul ettiğimiz % 0.27'nin üstünde olduğu halde, 2 vak'ada normal seviyelerde, yani % 0.27'nin altında bulunmuştur. T_3 supresyon testini takiben 6 vak'anın hiçbirinde tiroidin 24 saatlik I¹³¹ "uptake"inde supresyon tesbit edilmedi. T_3 supresyon testini takiben serum T_4 seviyelerinde de hiçbir vak'ada supresyon olmadı (Tablo 3).

1-3 ay süre ile antitiroid tedaviye tabi tutulan, fakat klinik olarak tirotoksikoz belirtileri gösteren 10 toksik diffüz guvatr vak'asında

tedaviden evvel T_3 , T_4 ve PBI^{131} seviyeleri normalin üstünde bulunduğu halde, vak'aların 7'sinde serum T_3 ve PBI^{131} seviyeleri, 8'inde ise T_4 seviyeleri normale dönmüştü.

TMS değerleri, 1-3 ay tedavi görmüş 10 vak'anın yalnız birinde normal seviyelere inmişti. Diğer vak'aların hepsinde hala tirotoksik seviyelerinde bulunuyordu.

Bu vak'aların hiçbirinde henüz I^{131} "uptake" değerlerinde supresyon saptanmamıştı. Buna mukabil vak'aların ikisinde serum T_4 'ünde bizim oranlarımızda supresyon olmuştu (Tablo 4).

Klinik olarak antitiroid tedavi ile ömetabolik hale gelen toksik diffüz guvatr vak'alarımıza ait veriler "Tablo 5"de arzedilmiştir.

1-6 ay antitiroid tedaviye tabi tutulmuş olan 11 toksik diffüz guvatr vak'amızın hepsinde T_3 , T_4 , TMS normal hudutlara inmişti. PBI^{131} 10 vak'ada normal hudutlara inmiş, yalnız bir vak'amızda tirotoksik seviyelerde kalmıştı.

I^{131} "uptake"ine ait supresyon 10 vak'ada, T_4 seviyesine ait supresyon ise 9 vak'ada olmamıştı. Ancak, I^{131} ve T_4 supresyonu gösteren vak'alar değişik hastalar idi.

6-12 ay süre ile antitiroid tedaviye tabi tutulan 8 toksik diffüz guvatr vak'asına ait veriler gene "Tablo 5"de arzedilmiştir.

8 vak'anın hepsinde T_3 ve T_4 normal bulunmuştu. PBI^{131} vak'aların birinde tedaviye bağlı iyod yetersizliğinin bir ifadesi olarak ve hasta klinik ve biyolojik olarak tamamiyle ötiroid olduğu halde tekrar % 2.8 gibi çok yüksek seviyelere yükselmişti.

TMS vak'aların birinde tirotoksik seviyelerinde kalmıştı. TSH'nin düşüklüğünü, yani TSH üzerindeki supresyonun henüz kalkmadığını ifade etmesi yönünden bu vak'a özel olarak ilginç bulunmuştur.

T_3 supresyon testi ile tiroidin I^{131} "uptake"i iki ve T_4 üç vak'ada supresyon göstermiştir. Bu vak'aların birisinde her iki parameterin supresyonu birleştiği halde, diğer üç vak'ada yalnız bir parameterin supresyonu saptanmıştır.

1-3 yıl süre ile antitiroid tedaviye tabi tutulmuş ve klinik olarak ömetabolik hale gelmiş 5 toksik nodüler guvatr vak'asından birinde T_3 ve TMS, bir diğerinde ise PBI^{131} yüksek bulunmuştur. Bu sonuncu vak'ada tiroid I^{131} "uptake"leri de yüksek ve T_3 ile I^{131} "uptake"i supresyon gösterdiğine göre bu PBI^{131} yüksekliğini gene yatrojenik "turnover"

yükseklğine bağlamak kabildir.

5 vak'anın 4'ünde I¹³¹ "uptake"inin, 5'inde de T₄ supresyonu saptanamamıştı (Tablo 6).



T Ü R K İ Y E
B İ L İ M S E L ve T E K N İ K
A R A Ş T I R M A K U R U M U
K Ü T Ü P H A N E S İ

Adı, Soyadı	Protokol No	Cins	T ₃ .Supresyon testinden önceki T ₄ seviyeleri µg/100ml	T ₃ Supresyon testinden sonraki T ₄ seviyeleri µg/100ml
K. A.	13970	E	10.90	5.20
M.S.	17622	E	4.60	1.50
H.U.	17528	K	8.10	1.60
P.S.	16405	K	8.00	0.80
N.Ç.	17504	K	9.00	8.40
K.Ö.	18824	K	11.00	5.30
F.K.	17661	E	12.80	5.50
Ü.O	17880	K	8.10	2.10
F.Ç.	17819	K	12.00	5.20
N.C.	17624	K	7.20	3.50
N.Ş.	14505	K	12.90	6.90
N.B.	17841	K	9.40	4.10
L.Ç.	17660	K	5.20	4.00
R.T.	18823	K	11.00	3.80
İ.B.	18822	E	10.30	4.70
F.Z.	17640	K	6.80	3.20
A.T.	18825	K	13.40	8.80
A.G.	18826	K	10.90	7.20
S.C.	17922	K	6.10	5.70
Z.G.	18035	K	6.30	4.50
Ortalama			9.20	4.60
T ₃ 'ü takiben T ₄ supresyon oranı: % 50				

Tablo 2 : Kontrol vak'alarımızda T₃ supresyon testinden önce ve sonra serum T₄ değerleri ve normal vak'alarda supresyon yüzdesi

Adı, Soyadı	Protokol No	Cins	Serum Serum		T ₃ (ng/100ml) x T ₄ (µg/100ml)	PBI ¹³¹ TSH (µU/100ml)	Uptake %		T ₃ supresyonu takiben "uptake"		T ₃ supresyonu takiben T ₄ µg/100ml	
			T ₃ ng/ml, µg/100ml	T ₄ µU/ml			4 saat	24 saat	4 saat	24 saat		
S.K.	16262	K	>5	20	0.3	333.33	0.35	78	88	73	100	>20
S.U.	16558	E	>5	20	0.0	166.66	0.27	57	68	47	57	>20
F.K.	16355	E	>5	17.6	0.1	880	0.27	58	74	83	75	>20
Z.M.	16480	K	>5	20	1.0	100	0.89	72	67	58	68	>20
S.ö.	16336	K	3.2	19.4	0.2	310.40	0.48	69	73	81	88	>20
T.İ.	16149	E	2.8	17.8	0.1	489.4	0.52	77	78	92	88	16.9

Tablo 3 : Tedavi olmamış toksik diffüz guvatr vak'alarımızda; T₃, T₄, TMS, PBI¹³¹, tiroid I¹³¹ "uptake" ile T₃ supresyon testini takiben bulunan I¹³¹ "uptake" ve T₄ degerleri

Adı, Soyadı	Protokol No	Cins	Serum T ₃ ng/ml	Serum T ₄ µg/100ml	Serum TSH µU/ml	T ₃ (ng/100ml) x T ₄ (µg/100ml)		PBI ¹³¹	Uptake %		T ₃ supresyonu takiben "uptake"		T ₃ supresyonu takiben T ₄ µg/100ml
						TSH (µU/100ml)	T ₃ x T ₄		4 saat	24 saat	4 saat	24 saat	
S.A.	16259	K	1.9	8.5	0.8	20.18	<0.27	<0.27	15	21	19	38	6.4
Y.B.	13824	E	1.5	10.0	0.8	18.75	<0.27	<0.27	45	50	48	55	17.8
Y.C.	15300	K	1.1	5.9	0.1	64.90	0.35	0.35	45	70	50	80	4.7
Y.T.	15534	K	4.1	19.0	1.4	55.64	0.48	0.48	54	62	37	72	9.4
H.B.	16209	E	5.0	10.0	1.4	35.71	0.36	0.36	48	60	37	62	11.1
N.E.	15691	K	2.0	5.0	1.2	8.30	<0.27	<0.27	54	60	47	57	3.8
S.K.	15794	K	1.2	4.1	0.2	24.60	<0.27	<0.27	40	45	35	47	8.0
N.İ.	10436	E	2.5	10.0	0.5	50.00	<0.27	<0.27	60	78	45	67	10.2
H.K.	12033	K	2.3	10.7	0.8	31.76	<0.27	<0.27	44	62	43	51	14.8
A.K.	13733	E	5.0	18.6	0.6	155.00	<0.27	<0.27	28	18	20	24	9.0

Tablo 4 : 1-3 ay süre ile antitiroid tedavi gören ve klinik olarak tirotoksikoz tablosu içinde olan toksik diffüz guvatr vak'alarımızda T₃, T₄, TMS, PBI¹³¹, tiroid I¹³¹"uptake ile T₃ supresyon testini takiben I¹³¹ "uptake" ve T₄ değerleri

Adı, Soyadı	Protokol No,	Tedavi Süresi	Serum T ₃ ng/ml	Serum T ₄ µg/100ml	Serum TSH µU/ml	T ₃ (ng/100ml) x T ₄ (µg/100ml)		PBI ¹³¹	Uptake %		T ₃ supresyonu takiben T ₄ µg/100ml		
						TSH (µU/100ml)	4 saat		24 saat	4 saat		24 saat	
H.Y.	16320	K	1-6 ay	2.1	10.0	1.5	14.00	<0.27	33	43	70	81	9.3
Ü.K.	17081	K	1-6 ay	2.1	4.8	0.5	12.60	<0.27	75	80	95	94	4.2
H.Y.	15559	K	1-6 ay	1.0	5.0	25.0	0.20	0.36	33	47	52	55	6.0
M.Ç.	14877	K	1-6 ay	0.8	6.6	20.0	0.26	<0.27	32	17	26	30	5.6
Ş.Ö.	14831	E	1-6 ay	2.2	6.3	1.8	7.40	<0.27	46	58	47	55	3.1
M.Y.	14291	K	1-6 ay	2.5	5.0	1.0	12.50	<0.27	33	55	40	47	5.9
T.E.	13448	K	1-6 ay	1.6	4.7	3.1	2.42	<0.27	51	62	4	10	5.9
Y.B.	14058	E	1-6 ay	1.6	6.4	0.8	12.80	<0.27	40	44	42	39	1.7
Ş.G.	14209	K	1-6 ay	1.5	2.5	6.3	0.59	<0.27	50	70	99	94	11.4
H.Ö.	16655	E	1-6 ay	1.7	7.8	3.1	4.27	<0.27	23	38	19	31	6.7
M.K.	13698	K	1-6 ay	2.1	4.9	8.1	1.27	<0.27	56	60	69	75	4.0
C.K.	13720	E	6-12ay	1.6	8.7	0.3	46.40	<0.27	17	27	35	60	7.8
S.K.	13623	K	6-12ay	2.0	5.8	2.9	4.00	<0.27	54	56	56	73	2.9
N.K.	12038	K	6-12ay	0.7	6.0	15.5	0.27	<0.27	46	64	34	49	6.3
E.G.	11490	K	6-12ay	2.5	9.6	13.0	1.84	2.8	81	71	85	70	12.7
S.K.	5623	K	6-12ay	1.5	8.1	1.0	12.15	<0.27	27	43	20	23	7.9
N.K.	15765	K	6-12ay	1.9	12.7	8.2	2.94	<0.27	44	60	45	57	6.1
A.E.	8362	E	6-12ay	0.8	10.8	5.4	1.60	<0.27	14	34	7	7	4.3
Z.T.	5731	K	6-12ay	1.9	9.3	2.6	6.79	<0.27	41	60	15	27	6.6

Tablo 5 : Tedavi gören ve klinik olarak ötiroid olan toksik diffüz guvatr vak'alarımızda T₃, T₄, TMS, PBI¹³¹, tiroid I¹³¹ "uptake" ile T₃ supresyon testini takiben bulunan I¹³¹ "uptake" ve T₄ değerleri

Adı, Protokol Soyadı No, Süresi Cins	Tedavi Süresi	Serum T ₃ ng/ml	Serum T ₄ µg/100ml	Serum TSH µU/ml	T ₃ (ng/100ml) x T ₄ (µg/100ml)		PBI ¹³¹	Uptake %		T ₃ supresyonu takiben "uptake" 4 saat	T ₃ supresyonu takiben "uptake" 24 saat	T ₃ supresyonu takilen T ₄ µg/100ml
					TSH (µU/100ml)	TSH (µU/100ml)		4 saat	24 saat			
A.Ö. 13289 K	1 yıl	1.8	6.4	3.0	3.84	<0.27	27	40	30	46	5.4	
F.A. 13105 K	1 yıl	2.1	5.3	1.0	11.13	<0.27	26	41	18	26	8.8	
F.M. 13895 K	1 yıl	2.4	6.9	1.5	11.04	<0.27	67	68	12	74	7.8	
H.O. 12143 E	2 yıl	3.1	12.0	1.0	37.20	<0.27	43	59	64	65	10.7	
S.B. 2448 K	3 yıl	1.1	6.9	11.0	0.69	0.71	64	54	23	14	6.4	

Tablo 6 : Tedavi ile ötiroid hale gelen toksik nodüler guvatr vak'alarımızda T₃, T₄, TMS, PBI¹³¹, tiroid I¹³¹ "uptake" ile T₃ supresyon testini takiben bulunan I¹³¹ "uptake değerleri

T A R T I Ő M A

Etyopatojenezleri iyi bilinmeyen toksik guvatrlarda, tanı ve tedavi süresince metabolik statusun objektif olarak takibi, yani tedavi dozunun idame dozlarına indirilmesi ve tedavinin kesilmesine kararvermede çeşitli klinik ve biyolojik kriterlerden faydalanma mecburiyeti vardır. Klinik kriterler, tanı, tedavinin takibi ve tedavinin kesilmesi hususunda tabiatıyla büyük yardım sağlarlar. Fakat klinik bulguların bu koşullarda laboratuvar verileri ile desteklenmesi de vak'aların önemli bir kısmında icabetmektedir. Ayrıca antitiroid tedavi ile ötiroidinin teessüs ettiği ve tedavinin kesildiği vak'alarda nüksleri öngörmeye, klinik kriteriyumlardan faydalanmak mümkün olmadığı gibi, nüksleri önlemek için tedavinin ne vakit kesilmesi icabettiği de klinik kriteriyumlarla saptanamamaktadır. Hatta tedavi dozunun idame dozuna indirilmesinde dahi klinik kriteriyumlar her zaman yararlı olmamaktadırlar.

Bizim çalışmamızda faydalandığımız laboratuvar ölçümlerinden serum T_3 ve T_4 tayinleri, her ikisi birden yapıldığı takdirde toksik guvatrların tanısında değerli bilgi vermektedirler. Fakat tiroksin bağlayan globin değişikliklerine bağlı olarak husule gelen serum tiroid hormonları seviyesindeki değişikliklerin teşhisinde de diğer testlerden faydalanmak icabetmektedir. Ayrıca, sadece T_4 tayini ile karar vermek mecburiyeti olan koşullarda T_3 toksikoz gibi sadece serum T_3 'ünün arttığı koşulların tanısında güçlük çekilmektedir.

Antitiroid tedaviye tabi tutulmuş tirotoksikoz vak'alarında, serum T_3 ve T_4 seviyelerinin kısa sürede normale düştüğü bilinmektedir.

Bu husustaki literatürü tarihçe bölümünde arzetmiştik. Şu halde, TBG anomalileri dışında serum T_3 ve T_4 tayinleri beraberce yapıldıkları takdirde, tirotoksikoz tanısında büyük ölçüde faydalı olmakta iseler de, antitiroidlerle tedavi esnasında klinik hipertiroidi bulguları devam etmesine rağmen, serum tiroid hormonları seviyeleri tedavinin erken safhasında normale dönüştüklerinden dolayı, tedavinin takibinde bu parameterler fazla bir değer taşımamaktadırlar. Nitekim 1-3 ay antitiroid tedaviye tabi tutulan, fakat klinik olarak henüz tirotoksikoz bulgularını gösteren 10 toksik diffüz guvatr vak'asından 7'sinde T_3 , 8'inde de T_4 serum seviyeleri normale dönmüştür. T_3 ve T_4 seviyelerinin takibi, tedavinin kesilip kesilmeyeceğine karar vermede de önemli olmadıklarını meydana çıkarmaktadır.

Tirometabolik statusun objektif ifadesi olabilir gayesi ile faydalanılan laboratuvar ölçümlerinden FTI, ETR ve FTA'nın serbest tiroid hormonu fraksiyonları hakkında bilgi vermek ve TBG'deki değişikliklere bağlı olarak husule gelen tiroid hormonları değişikliklerini bertaraf etmek gayesi ile tavsiye edilmişlerdir. Ancak, bu formüller T_4 seviyelerine tabi olduğundan T_4 'ün normal olduğu, örneğin T_3 toksikoz vak'alarında gerçek metabolik durumu yansıtmamaktadırlar (11, 19, 22).

Bu nedenlerle, tirotoksikoz tedavisinde tedavi dozundan idame dozuna geçmek ve ayrıca nöksleri önleyebilen tedavi süresini saptamak gayesi ile yeni parameterler bulmak icabetmektedir. Değişik tiroid hastalıklarının tanısında destek olmak üzere önerilen TMS (tirometabolik status) formülünü, bu amaçlar için kullanılıp kullanılmıyacağına saptamak maksadıyla bu araştırma programına dahil etmiş bulunuyoruz.

TMS formülü, T_3 , T_4 ve TSH arasındaki ilgi dikkate alınarak teşkil edilmiştir (22). Değişik tiroid hastalıklarında T_3 ve T_4 değerlerinin çarpımının anlamlı farklar göstermekte olduğu, bu farkın; $T_3 \times T_4$ değerinin TSH'a bölünmesiyle daha da barizleştiği müşahade edilmiştir (22). TMS formülünün TBG değişikliklerinden müteessir olmadığı da ifade edilmiştir. Gerçekten, TBG değişiklikleri TSH'ı etkilemediği için formül sonuçlarını tirometabolik statusun dışına çıkacak şekilde etkileyemeyeceği belirtilmiştir (22).

Tedavi görmemiş 6 toksik diffüz guvatr vak'amızda TMS değerlerinin normal "range"nin çok üstünde olduğu tesbit edilmiştir. Normal "range" 2-15 arasında değiştiği halde, bu vak'alarımızda TMS değerleri 100-880 arasında bulunmuştur. Şu halde tirotoksikozun tanısında, TMS değerleri kliniğin değerli bir desteği olabilecek karakterdedir.

1-3 ay süre ile antitiroid tedaviye tabi tutulan 10 tirotoksikoz vak'asının yalnız birinde TMS normal seviyelere inmiş, diğer 9 vak'ada

normal sınırlar üzerinde kalmıştır.

1-6 ay tedavi gördükten sonra, klinik olarak metabolik olan 11 vak'anın hepsinde TMS normal hudutlara inmiş, 6-12 ay tedavi gören 8 vak'adan yalnız birinde TMS normalin üstünde kalmıştır. Bu vak'ada TSH supresyon devamına işaret olarak, çok düşük kalmıştır. Diğer vak'alarda TSH normal hudutlara yükselerek üzerindeki supresyonun kalktığını yansıtmıştır.

Bu safha, antitiroid ajanların hormonojenezi en iyi şekilde etkilediği periyoda tekabül etmektedir. Binaenaleyh, bu safhada antitiroid ilaçlar tedavi dozundan idame dozuna indirilebilirler. Şu halde TMS değeri, bir toksik diffüz guvatr vak'asının tedavisinde antitiroid ajanın idame dozuna geçmesini en iyi şekilde yansıtan biyolojik parameter olarak gözükmektedir.

TMS, antitiroid tedavi ile ömetabolik hale gelmiş 5 toksik nodüler guvatr vak'asının 4'ünde normale avdet ettiği halde, 1 vak'ada tedavinin kesilmesinden 2 yıl sonra T_3 yüksekliği ile beraber yükselmiştir. Bu tedavi gören vak'alarda T_3 seviyelerinde tesbit edilen yükselmenin nükse işaret olduğu fikrini teyid ettiği gibi, TMS'un bu bakımdan faydalı olabileceğini ifade etmektedir.

TMS'un tanı ve tedavinin takibinde değerli olmasına mukabil, tedavinin kesilmesine karar vermede faydalı olduğuna kani değiliz. Çünkü, TMS değerleri de bazı vak'alarda 1-3 ay içerisinde normale dönüşebilmektedirler.

Esasında toksik diffüz guvatr etyo-patojenezi iyi anlaşılmamış, remisyon ve alevlenme devreleri gösteren bir hastalıktır. Tedavi edilip ve iyi olduğuna kanaat getirilerek tedavinin kesildiği vak'alarda nüks olmayacağını önceden tahmin etmek çok güçtür. Fakat genellikle nükslerin tedavinin kesilmesini takiben ilk 6 ayda daha sık olduğu müşahade edilmiştir (6).

Homeostatik regülasyonun bozukluğunu gösteren testlerden biri olan tiroid supresyon testleri, oftalmik Graves hastalığı gibi, bazı tiroid patolojisi örneklerinin tanısında ve klinik olarak tedavi edildiği kanısına varılan tirotoksikoz vak'alarında, normal regülatuar mekanizmanın avdet edip etmediğini tesbit etmede önem taşırlar. Toksik diffüz guvatr patogenezinde rol oynayan faktörlerin, normal tiroide ait homeostatik regülasyonu bozduğu ve nonsupresibiliteye sebep olduğu genellikle kabul edilmektedir (13, 49)

Werner ve Spooner (47), tedavi gören hipertiroidi vak'alarının bir kısmında triiodotironine normal cevabın meydana gelmediğini ve bu vak'a-

larda kısa bir müddet sonra aşikar hipertiroidi tablosunun tekrar husule geldiğini farkettiler. Bu sebeple supresyon testinin diagnostik ve aynı zamanda prognostik değere sahip olduğunu belirttiler. Bilahare Hales (16) ve Cassidiy (8), tedaviye rağmen nonsupresibilitenin, tekrarlaması muhtemel bir hastalığın işareti olabileceğini bildirdiler. Diğer taraftan Ostergard Kristensen ve arkadaşları (in 7), daha önce tirotoksik olan şahıslarda, subtotal tiroidektomiye takiben de glandüler dokunun non-supresibilitesinin devam ettiğini müşahade ettiler. Ancak daha sonra yapılan incelemeler, muhtelif sonuçları yansıttıklarından, supresyon testlerinin tedavinin takibi, kesilmesi ve nükslerin öngörülmesindeki değeri üzerinde kesin bir fikir edinme imkanını önledi. Örneğin Werner (48), tedavi ile klinik olarak ötiroid hale gelmiş olan 9 tirotoksikozlu hastada değişik neticeler elde etti. Friis (14), antitiroid tedavi kesildikten sonra tiroid supresyon testinin sadece sınırlı prognostik değere sahip olduğunu belirtti. Buerklin (6), tedavi edilen ötiroid vak'alarda, normal supresyon testi cevabı verenlerde hastalığın patojenezinde rol oynayan temel anomalinin kaybolduğunu, normal supresyon cevabı vermeyenlerde ise, ya temel anomalinin devam ettiğini, fakat tiroid sekresyonu normal "range"lere yakın olduğundan dolayı, aşikar klinik belirtilerin husule gelmediğini, veyahutta hastalığın devam etmesine rağmen tiroid bezinin hipertiroid seviyelerde hormon salgısını önleyen yeni bir durumun teessüs ettiğine beyan etmektedir. Sonuncu değinilen fikre örnek olarak, antitiroid ajanların tiroid bezinde iyod eksikliğine sebep olmaları veya Graves hastalığının tabii seyri dolayısıyla tiroid dokusunun harab olması gösterilmiştir. Antitiroid tedavi ile husule gelen iyod eksikliğini ilk defa Alexander ve arkadaşları (4) ileri sürmüşler, fakat Thalassinos ve Fraser (40) ile Hooper (18) bunu teyid etmemişlerdir.

Normal tiroide ait iyod metabolizmasının birbirine tabi olmayan reaksiyonlardan teşekkül ettiği ileri sürülmüştür. Örneğin, tiroidin iyodür pompası ile tiroid içi hormonojenez fonksiyonları birbirine tabi olmadan, yani bağımsız olarak faaliyet gösterebilmektedirler. Bu iki fonksiyonun bağımsızlığını ve bunlarda belirecek otonomilerin meydana çıkarılması, ayrıca iki fonksiyona ait otonominin de birbirine bağlı olmadığını meydana çıkarmak için muhtelif parameterlerden faydalanılabilir.

Tiroidin I^{131} "uptake"inin supresibilitesini incelemekle yalnız iyodür pompasındaki otonomiye meydana çıkarmak mümkündür. Halbuki hormonojenez ait otonomi ancak T_4 'ün supresibl olmadığını meydana çıkarmakla ispat edilebilir. Ayrıca, bu iki fonksiyona ait otonominin birbirine bağlı

olmadığı da gene I^{131} "uptake" supresyon ve T_4 supresyon testleriyle gösterilebilir. Bunlar aynı zamanda antitiroid tedavinin kesilme zamanına işaret bakımından da önemlidir.

Bizim tedavi görmemiş 6 tirotoksik vak'amızda T_3 ile I^{131} "uptake"i veya T_4 ekskresyonu supresyona uğramadı. Şu halde, bu tirotoksik vak'aların hepsinde hem tiroidin iyodür "uptake"i, hem de hormojenez fonksiyonunda otonomi mevcut idi.

1-3 ay tedavi gördüğü halde klinik olarak tirotoksik olan 10 vak'adan hiç birinde I^{131} supresyonu olmadı. T_4 supresyonu ise 2 vak'ada tesbit edildi. Bu bize, iki fonksiyonun otonomisi üzerine yapılan etkinin bağımsız olabileceğini veya hormonojenez otonomisinin daha erken normale avdet ettirilebileceğini göstermesi bakımından ilginç gözükmektedir.

1-6 ay tedavi gören ve klinik olarak ötiroid olan 11 tirotoksik vak'asanda I^{131} "uptake" supresyonu vak'aların 10'unda, T_4 supresyonu ise 9'unda olmamıştır. Fakat bu parameterlerin supresyon gösterdiği vak'alar değişik hastalardı. Bu bulgu da gene yukarıdaki beyanımızı teyid etmektedir.

6-12 ay tedavi gören ve ötiroid olan 8 toksik diffüz guvatr vak'amızın ikisinde I^{131} "uptake"i, üçünde de T_4 supresyonu olmuştur. Bu vak'alardan birisinde her iki parameterin supresyonu birleşmiştir. Diğer iki vak'ada yalnız bir parameterin supresyonu saptanmıştır. Bu müşahade de gene yukarıda ileri sürdüğümüz hipotezi desteklemektedir.

Tedavi ile ötiroid olmuş 5 toksik nodüler guvatr vak'amızın 4'ünde I^{131} "uptake" supresyonu, 5'inde de T_4 supresyonu olmamıştır. İki fonksiyon arasındaki ayrıcalık burada da belirmiştir.

Bu bulgulardan çıkaracağımız diğer önemli bir sonuç da, tedavinin kesilmesinde her iki parametere ait supresyonun araştırılması mecburiyetidir.

Gerçekten her iki fonksiyona ait otonominin kalkmasıyla nükslerin çok daha az oranlarda olacağı barizdir.

T_4 supresibilitesin araştırılması, ayrıca gebelik gibi radyoaktif materyelin verilmesinin sakıncalı olduğu vakalarda tanı ve tedavinin izlenmesi bakımından da faydalı olacaktır.

Tedavi görmemiş 6 toksik diffüz guvatr vak'amızın ikisinde PBI^{131} normal bulunmuştur. Ayrıca, tedavi gören vak'alarımızda supresibilitenin kalkması ile PBI^{131} seviyeleri arasında kesin bir korelasyon da

bulunmamıştır. Şu halde, PBI¹³¹ seviyelerinin tanı ve tedavinin izlenmesindeki değeri kısıtlıdır. Esasen, PBI'ün yüksek bulunması da mutlaka hipertiroidizme işaret etmemektedir. Zira her ne zaman tiroid organik iyod gölcüğünün "turn-over"i hızlanırsa, PBI¹³¹ yüksek bulunur (21). Ayrıca, tiroidden anormal tabiatte iyodoproteinlerin salgılanması da PBI¹³¹'i normalden yüksek çıkarabilmektedir (49). Netice olarak şunu söyleyebiliriz: Toksik guvatrılı hastaların tanısında, total T₃, T₄ seviyeleri ve bilhassa TMS değerinin tayinleri nihai teşhise en uygun sonucu vermektedirler. Tedavi esnasında metabolik statusun tayininde ve bilhassa antitiroid ajanın tedavi dozundan idame dozuna geçilmesi icab eden safhanın belirlenmesinde, TMS değerlerinin tayini diğer bütün yöntemlere üstünlük sağlar. T₃ ve T₄ 10-30 günlük bir antitiroid tedaviyi takiben vak'aların büyük çoğunluğunda, klinik durum ne olursa olsun, normale inmektedir. Halbuki TMS klinik tirotoksikoz belirtilerinin kaybolduğu 1-3 ay içerisinde normale inebilmektedir. Tedavinin kesilip kesilmeyeceğine karar vermede ise en iyi yardım tiroid I¹³¹ "uptake"i ve T₄ salgısı supresyonunun araştırılmasıyla elde edilir. Serum PBI¹³¹ tayinleri hem tanı, hem de tedavinin takibinde güvenilir gözükmemektedir.



Ö Z E T

A.0. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsüsü Klinik ve Polikliniğine müracaat eden 27'si kadın, 13'ü erkek 40 toksik guvatrılı hasta ve 22 kontrol vak'ası incelendi. Toksik guvatrılı vak'aların 35'i toksik diffüz guvatr, 5'i ise toksik nodüler guvatr tanısı almışlardı, toksik diffüz guvatrılı vak'aların 6'sı tedavi görmemiş, diğerleri ise değişik süreler oral antitiroid ajanlarla tedaviye tabi tutulan hastalardı. Toksik nodüler guvatrılı vak'alar 1-3 yıl oral antitiroid tedavi almışlardı. Bütün toksik guvatr vak'alarında serum T_3 , T_4 , TSH ve PBI¹³¹ ile tiroidin 4 ve 24 saatlik I¹³¹ "uptake"i tayin edildi, ayrıca günde 100 mikrogram triiyodotironinin 10 gün verilmesini takiben tiroidin I¹³¹ "uptake"i ve serum T_4 tayinleri tekrar edildi. Elde edilen verilere göre tiroidin I¹³¹ "uptake"ine ve serum T_4 'üne ait supresyon yüzdeleri hesaplandı. Ayrıca bu vak'alarda "tirometabolik status" (TMS), özel tirometabolik status formülüyle hesaplandı. Bu parameterlerin, tirotoksikozların tanısı, tedavinin izlenmesi ve tedavinin kesilip kesilmeyeceğine karar vermede önem dereceleri incelendi. Kontrol vak'alarda ise , serum T_3 'ü ve T_4 'ü tayin edildi ve 10 gün, günde 100 mikrogram triiyodotironin verildikten sonra serum T_3 ve T_4 seviyeleri tekrar ölçüldü ve normal vak'alarda serum T_4 'ünün supresyon yüzdesi hesaplandı.

Elde edilen sonuçlara göre, kontrol vak'alarımızda T_3 supresyonu ile serum T_4 seviyesindeki düşüş oranı % 50 bulunmuştur. Toksik guvatrılı hastaların tanısında total T_3 , T_4 seviyeleri ve bilhassa TMS değerlerinin tayinleri nihai teşhise en uygun sonucu vermektedirler. Tedavi esnasında

metabolik statusun tayininde ve bilhassa antitiroid ajanın tedavi dozundan idame dozuna geçilmesi icabeden safhanın belirlenmesinde, TMS değerlerinin tayini diğer bütün yöntemlere üstünlük sağlar. T₃ ve T₄ 10-30 günlük bir antitiroid tedaviyi takiben vak'aların büyük çoğunluğunda, klinik durum ne olursa olsun normale inmektedir. Halbuki TMS klinik tirotoksikoz belirtilerinin kaybolduğu 1-3 ay içerisinde normale inebilmektedir. Tedavinin kesilip kesilmeyeceğine karar vermede ise, en iyi yardım tiroidin I¹³¹ "uptake"i ve T₄ salgısı supresyonunun araştırılmasıyla elde edilir. Serum PBI¹³¹ tayinleri hem tanı, hem de tedavinin takibinde güvenilir gözükmemektedir.

Ayrıca vak'aların bir kısmında T₃ supresyon testini takiben I¹³¹ "uptake" supresyonu ile T₄ supresyonunun bazı vak'alarda paralelizm göstermediği müşahade olunmuştur. Bu sonuç, tiroid bezinin iyodür pompası ile tiroid içi hormonjenez fonksiyonlarının birbirine tabi olmadan, yani bağımsız olarak faaliyet gösterebilmekte olduğunu belirtmesi yönünden ilginç bulunmuştur.



L I T E R A T U R

1. Abuid J., et al.: T_3 and T_4 in hyperthyroidism. *J.of Clin.Invest.*, 54:201, 1974.
2. Adams D.D., and Purves H.D.: Thyroid stimulating activity distinct from thyrotropin. *Proceeding University Otago Medical School*, 34:11, 1956.
3. Adams D.D., and Kennedy T.H.: Evidence to suggest that LATS-protector stimulates the human thyroid gland. *J.Clin.Endocrinology*, 33:47, 1971.
4. Alexander E.D., et al.: Influence of iodine intake after treatment with antithyroid drugs. *Lancet*, 2:866, 1965.
5. Anbar M., et al.: The determination of the rate of deiodination of T_4 in human subjects. *J.Clin.Invest.*, 44:1986, 1965.
6. Buerklin E.M., et al.: Pituitary-thyroid regulation in euthyroid patients with Graves' Disease previously treated with antithyroid drugs. *J.C.E.M.*, 43:419, 1976.
7. Burke G.: The triiodothyronin suppression test. *Am.J.of Med.* 42:600, 1967.
8. Cassidy G.E.: Use of a thyroid suppression test a guide to prognosis of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. *J.C.E.M.*, 25:155, 1965.
9. Chopra I.J., et al.: Thyroid gland in Graves' Disease: Victim or culprit. *Metabolism*, 19:760, 1970.

10. De Groot L.J.: *Textbook of Medicine*. ed. Beeson and McDermott, W., 14. edn.s: 1710-1711, 1975.
11. D'haene E.G.M.: *Comparison between determination of free thyroxine index and effective thyroxine ratio in human serum*. *Brit.Med.J.*, 3:708, 1974.
12. Foldenauer A., and Marquart F.: *Über den wert des supresions tests für die prognostische beurteilung medikentös behandeltemter hyperthyreosen*. *Dtsch.Med.Wochr.*, 100:678, 1975.
13. Franco P.S., et al.: *Response to thyrotropin-releasing hormone compared with thyroid supresion tests in euthyroid Graves' Disease*. *Metabolism*, 22(11):1357, 1973.
14. Friis T.: *The triiodothyronin supresion test in hyperthyroid patients on antithyroid medication*. In: *Current topics in thyroid research*, s:719, Newyork, Academic Press inc., 1965.
15. Furth E.D., et al.: *Non-thyroidal action of PTU in euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid man*. *J.C.E.M.*, 26:239, 1966.
16. Hales L.B., et al.: *Thyroid supressibility after therapy for thyrotoxicosis*. *J.C.E.M.*, 21:569, 1961.
17. Hoffenberg R.: *Aetiology of hyperthyroidism*. *Brit.Med.Jour.*, 3:508. 1974.
18. Hooper M.J., et al.: *Thyroid function in patients in clinical remission after medical treatment of thyrotoxicosis*. *J.C.E.M.*, 40:807, 1975.
19. Koloğlu S., Uzunalimoğlu A., Koloğlu B., Erdoğan G., Şafak M., Akgün G.: *Modern tiroid fonksiyon testlerinin Türkiye'de endemik guvatrın teşhisi yönünden değerlendirilmesi*. A.Ü. Diyarbakır Tıp Fakültesinde tiroid bezi ve hastalıkları simpozyumu, 20-27 Nisan 1971.
20. Koloğlu S., Koloğlu B., Aral Y.: *Hipertiroidizm, oftalmik Graves hastalığı ve hipotiroidizmde tiroid hormonları, TSH ve TBG'nin serum seviyeleri ve FTA'nın ayırıcı tanıdaki yeri*. *Endokrinoloji Günü (1976, Ankara) zabıtları*.
21. Koloğlu S.: *In vitro "radio-assay"lerle yapılan tiroid fonksiyon testlerinin hastaya radyoaktif maddeler verilerek yapılan in vivo tiroid incelemelerine üstünlükleri*. *Endokrinoloji Günü (1976, Ankara) zabıtları*.

22. Koloğlu S.: "Tiromelabolik Status" (TMS) formülünün tiroid hastalıklarında teşhis ve tedavinin izlenmesi bakımından değerlendirilmesi. Endokrinoloji Günü (1976, Ankara) ile "radioimmünassay" ve klinik uygulamaları semineri (1976, Ankara) zabıtları.
23. Kohn L.D., and Winand R.J.: Relationship of thyrotropin to exophthalmos producing substance. *J.Biol.Chem.* 246:6570, 1971.
24. Lamki L., et al.: Cell-Mediated immunity in Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis as shown by the demonstrative of migration inhibition factor (MIF). *J.Clin.Endocrin.*, 36:358, 1973.
25. Larsen D.R.: T_3 : a review of recent studies of physiology and pathophysiology in man. *Metab.(Clin.Exp.)*, 21:1073, 1972.
26. Larsen D.R.: Thyroidal T_3 and T_4 in Graves' Disease; correlation with presurgical T_3 , thyroid status and iodine content. *J.C.E.M.*, 41:1098, 1975.
27. McLarty D.G., and Alexander W.D.: assesment of thyroid function during and after treatment of thyrotoxicosis. *J.Clin.Path.* 28(3):251, 1975.
28. Morgans M.E., et al.: *CJ. Endocri.*, 8:250, 1952.
29. Morreale de Escobar G., et al.: Extrathyroidal effect of some anti-thyroid drugs and the metabolic consequences. *Rec.Progress in Horm.Res.*, 23:87, 1967.
30. Odie T.H., Rundle F.F., et al.: Quantitative observations with the thyroxine supression test of thyroid function. *J.Clin.Emdo.*, 20:1146, 1960.
31. Onaya T., et al.: *Jour.of Clin.Endo.and Meta.*, 36:859, 1973.
32. Nicoloff, J.T., et al.: A new method for the measurement of alteration in T_4 deiodination rate in man. *J.Clin.Invest.*, 49:267, 1970.
33. Nicoloff J.T., et al.: Simultaneous measurement of T_4 and T_3 pripheral turnover kinetics in man. *J.Clin,Invest.*, 51:473, 1972.
34. Schwarz H.C., et al.: Quantitation of extrathyroidal conversion of $L-T_4$ to $L-T_3$ in the rat. *J.Clin.Invest.*, 50:1124, 1971.
35. Selenkow H.A., and Ingbar S.H.: In Harrison's Principles of Internal Medicine ed.M.M.Wintrobe et al., 6.edn., s:457, Newyork, McGraw Hill, 1970.
36. Shishiba Y., Shimizu T., et al.: Direct evidence for human thyroidal stimulation by LATS-Protector. *J.Clin.Endo.*, 36:517, 1973.

37. Silverstein G.E., Burke G.: Thyroid suppressibility and long acting thyroid stimulator in thyrotoxicosis. *Arch Inter.Med.*, 126:615, 1970.
38. Singh S.P., and McKenzie J.M.: ³⁵S-sulfate uptake by mouse, Harderian gland. Effect of serum from patients with Graves' Disease. *Metabolism*, 20:422, 1971.
39. Skanse B.N., and Riggs D.S.: Thyrotoxicosis Factitia (alimentary thyrotoxicosis). Its differentiation from spontaneous thyrotoxicosis with the aid radioactive iodine. *J.Clin.Endoc.*, 8:532, 1948.
40. Thalassions N.C., and Fraser T.R.: Effect of potassium iodine on relapse rate of thyrotoxicosis treated with antithyroid drugs. *Lancet*, 2:183, 1971.
41. Uzunalimoğlu A.: Tirotoksikoz patojenezine genel bakış, Hipertiroidide immün faktör. *A.Ü. Dıyrbakır Tıp Fakültesi Simpozyumu*, s:145, 1971.
42. Vigneri R., et al.: The effect of short term triiodothyronine administration on thyroxine response to exogenous TSH in man. *J.C.E.M.*, 41:974, 1975.
43. Wall J.R., Good B.F., et al.: Long acting thyroid stimulator in euthyroid relatives of thyrotoxic patients. *Lancet*, 2:1024, 1969.
44. Wallack M.S., et al.: A thyroid suppression test using a single of L-thyroxine. *The New Eng. of J. of Med.*, 283:402, 1970.
45. Wenzel K.W., and Meinhold H.: Evidence of lower toxicity during thyroxine suppression after a single 3 mg L-Thyroxine dose. Comparison to the classical L-Triiodothyronine test for thyroid suppressibility. *J.C.E.M.*, 38:902, 1974.
46. Werner S.C., Hamilton H., and Nemeth M.: Graves' Disease: Hyperthyroidism or Hyperpituitarism. *J.Clin.Endocrin.*, 12:1561, 1952.
47. Werner S.C., and Spooner M.A.: A new and simple test for hyperthyroidism employing L-Triiodothyronine and the twenty-four hour I¹³¹ "uptake" method. *Bull. Newyork Acad.Med.* 31:137, 1955.
48. Werner S.C.: Response to triiodothyronine as an index of persistence of disease in the thyroid remment of patients in remission hyperthyroidism. *J.Clin.Invest.*, 35:57, 1956.
49. Williams R.H.: Editor textbook of *Endocrinology*. 5.edn. s:95-232, Philadelphia, Saunders, 1974.