

Tiroid hastalıklarında sorunlar

Dr. Berrin Çetinarslan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Kocaeli

Hipertiroidi tiroid bezinden aşırı tiroid hormonu salgılanmasıyla oluşan klinik tablodur. Hipertiroidinin ideal tedavisi altta yatan nedene yöneliktir. Toksik diffüz guatr (Graves hastalığı), toksik nodüler guatr, toksik multinodüler guatr, struma ovarii, TSH salgılayan hipofiz adenomu hipertiroidiye yol açan nedenlerdir. En sık hipertiroidi nedeni (%70-85) olduğundan, burada Graves hastalığı tedavisinden söz edilecektir.

Graves hastalığının tedavisinde üç yöntem vardır:

1. Antitiroid ilaçlarla tedavi
2. Radyoaktif iyod tedavisi
3. Cerrahi tedavi

Arteriyel embolizasyon da tedavide kullanılabilir ancak yeterince tecrübe yoktur.

Amerikan Tiroid Birliğinin tedavi rehberinde de yansıtıldığı gibi, hangi tedavinin en iyi olduğu konusunda genel bir anlaşmanın olmaması, bu üç tedavi yönteminin de nedene yönelik olmaması, dolayısıyla ideal tedavi şekli olmamasındandır. Tedavi seçenekleri çeşitli faktörlere bağlıdır ve hekimin deneyimi ile hastanın tercihi en önemlileri arasındadır. Gebe kadınlarda ve yaşlı hastalarda olduğu gibi, bazı durumlarda seçenekler daha sınırlıdır. Ayrıca, her tedavi seçeneğinin yaratabileceği sorunlar söz konusudur.

ANTİTIROID İLAÇLARLA TEDAVİ

1. Tionamidler (propiltiourasil, metimazol, karbimazol)
2. Antitiroid etkili diğer ilaçlar
 - İyod transport inhibitörleri (potasyum perklorat)
 - İyod ve iyod içeren radyokontrastlar
 - Lityum
 - Glukokortikoidler
 - Beta blokörler

Antitiroid ilaçlarla tedaviye karar verildiğinde ilacın seçimi, ilaçların istenmeyen etkileri, hastalığın remisyonu ve nüksü ile ilgili sorunlar ve antitiroid ilaç tedavisinin kesilmesi ile ilgili sorunlar oluşabilir.

Tedavide tionamid grubu ilaçlar kullanılır. Bu grup ilaçlar iyodun oksidasyon ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin "coupling"ini inhibe ederek follikül hücresinde tiroid hormon sentezini inhibe ederler.

Muhtemelen tiroglobulin yapısını ve biyosentezini bozarlar. İmmünsüpresif etkileri de vardır. Propiltiourasil ayrıca T4'ün T3'e dönüşümünü engeller.

İlaç seçimi

Antitiroid ilaç seçimi (PTU veya metimazol) hekimin kişisel tercih ve deneyimine dayanan bireysel bir konudur. Ancak, günümüzde metimazol tercih edilmektedir. Bu tercihte tek doz kullanımdan dolayı hasta uyumunun iyi olması, daha çabuk ötiroidizm sağlanması, daha az tablete ihtiyaç duyulması ve yan etki bakımından daha emin olması rol oynamaktadır. PTU gebelik, laktasyon ve tirotoksik krizde tercih edilmelidir. Türkiye'de daha çok PTU kullanılmaktadır.

İlaçların istenmeyen etkileri

Ateş, raş, ürtiker ve artralji tedavinin ilk birkaç hafta veya ayında ortaya çıkabilen ve hastaların %1 ile %5'inde görülen minör yan etkilerdir ve yüksek doz ilaç ile tedavi edilen hastalarda daha sıktır.

Bir çalışmada, PTU ile tedavi edilen hastaların 1/3'ünde 2 ay içinde serum aminotransferaz düzeylerinin hafif arttığı gösterilmiştir. Kemik formasyonundaki artış nedeniyle serum alkalin fosfataz düzeylerinde de geçici artışlar rapor edilmiştir. Ağızda tad kaybı ve artrit ise daha nadir görülen yan etkilerdir.

Agranülositoz, aplastik anemi, hepatit, poliartrit, lupus benzeri sendrom veya vaskülit daha ciddi ama daha toksik reaksiyonlardır. PTU'e bağlı fulminan hepatit nedeniyle 7 ölüm bildirilmiştir. Metimazol ile de sıklıkla kolestatik tipte hepatit olabilir, fakat ölüm bildirilmemiştir. PTU ile izole hipoprotrombinemi rapor edilmiştir.

Agranülositoz (granülosit sayısının 500/ml'nin altında olması) her iki ilaç ile eşit sıklıkta (%0.2-0.5) oluşan ve en korkulan problemdir. Yaşlı hastalar daha eğilimlidir. Nedeni bilinmeyen ancak, immünolojik bir fenomen olabileceği ileri sürülen bir durumdur. Bazı hastalarda akut epizod sırasında granülositlere ve granülositin progenitor hücrelerine karşı antikor oluştuğu gözlenmiştir.

Geçici, hafif granülositopeni (granülosit sayısı 1500/ml'nin altında) antitiroid ilaç alan hastaların

%10'unda oluşan bir durumdur ve agranülositozdan ayırt edilmelidir. Tedavi başlamadan önce lökosit ve parçalı sayısı belirlenmelidir. Bazal granülosit sayısı normal, fakat bir sonraki sayım 1500/ml'ün altında ise ilaç kesilmelidir. İlaç kesilmezse lökosit sayımı, stabil oluncaya veya artıncaya kadar, haftada bir tekrarlanmalıdır.

Agranülositozun tedavisi, ilacın acilen kesilmesine ilaveten geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesini içerir. 24 hasta ile yapılan randomize bir çalışmada, tek başına antibiyotik tedavisi ile karşılaştırıldığında, G-CSF (100-250 mg) ve antibiyotik verilmesinin agranülositöz süresini kısalttığı gösterilmiştir. Glukokortikoidler muhtemelen etkisizdir.

Hipoglisemi, antiinsülin antikorlarının (insülin-otimmün sendrom), neden olduğu, metimazole bağlı nadir bir yan etkidir. Son zamanlarda miyalji ve kas krampları gelişen, metimazol alan 4 hasta tanımlanmıştır. Tedaviden hemen sonra serum kreatin kinaz düzeyleri yükselmeye başlamış, metimazol dozunun azaltılması veya T4 ilave edilmesi ile normale dönmüştür.

Hastalığın remisyonu ile ilgili sorunlar

Graves hastalığının tedavisinde antitiroid ilaçlarla %16-40 oranında remisyon sağlanır. Tedavi öncesi klinik özellikler, tedavi ile ilgili faktörler ve tedaviye cevap ile ilgili bazı faktörler remisyonla ilişkilendirilebilir.

1. Tedaviden önce remisyonun uzun sürmeyeceğini veya remisyon şansının düşük olduğunu gösterebilen faktörler:

- Büyük guatr varlığı
- Şiddetli tirotoksikoz
- T3/T4 > 20 (tartışmalı)
- TSH-R antikor düzeylerinin yüksekliği
- HLA-DR3'ün pozitif olması

Negatif aile öyküsü, cins, yaş, sigara alışkanlığı, oftalmopatinin varlığı ve semptomların süresi remisyon şansını belirlemede tutarlı olmayan faktörlerdir.

2. Tedavi ile ilgili faktörler:

- Tedavi süresi: 12-14 ay tedavinin remisyon için uygun olacağı ileri sürülmektedir.
- İlaç dozu: Yüksek doz ilacın remisyon şansını artırabileceği ileri sürülmüş, ancak yapılan çalışmalarla bu desteklenmemiştir.
- Antitiroid ilaç ve tiroksin kombinasyonu: 1991'de Japonya'dan yayınlanmış, 109 hastayı içeren çalışmanın sonuçları, kombinasyon tedavisinin remisyon üzerine olumlu etkisi olduğunu ve bu hastalarda TSH-R antikor konsantrasyonlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak daha sonra bu sonuçlar, İngiltere, Al-

many, İspanya ve Fransa'da yapılan çalışmalarla ve Japonya'dan bir başka grubun çalışması ile desteklenmemiştir.

3. Tedaviye cevap ile ilgili faktörler: Remisyonun kolay sağlanacağını gösterebilir.

- Guatr büyüklüğünde azalma
- Düşük doz ilaç ile tirotoksikozun kontrolü
- T3/T4 oranının azalması
- TSH-R antikor düzeylerinin saptanamayacak kadar düşük olması (%90)

T3 supresyon testi, TRH stimülasyon testi, serum Tg düzeyleri ve anti-TPO antikorları remisyon belirleyicisi olarak önerilmiş, ancak tek başına hiç birinin sensitivite ve spesifitesinin değerli olmadığı saptanmıştır. 451 hastayı içeren, multisenter geniş bir çalışmada normal T3 supresyonu ve normal TRH stimülasyonunun %94 sensitivite ve %13 spesifite ile remisyonu gösterdiği saptanmıştır.

Antitiroid ilaç tedavisinin kesilmesi ile ilgili sorunlar

Pratik uygulamada en uygunu ilaç dozunu tedricen azaltıp 12-14 ay tedaviden sonra kesmek, düzenli aralıklarla TSH ölçümü yaparak hastayı takip etmektir.

Hastaların 2/3'ünde nüksün 2 yıl içinde olduğu saptanmıştır. Çoğu olguda nüks, ilaç kesildikten sonra ilk 3-6 ay içinde oluşur ve bu persistan Graves hastalığını yansıtır. Son çalışmalar rekürren tirotoksikoz oranının 5 yılda ~%50' de plato yaptığını göstermektedir.

Nüksler sıklıkla postpartum periodda oluşur. Bir çalışma, gebelik öncesi remisyonunda olan kadınların ~%50'sinde doğumdan sonra tirotoksikoz geliştiğini göstermiştir. Gebelik sırasında T4 verilmesinin nüks oranını düşürebileceği ileri sürülmüş, ancak bu doğrulanmamıştır.

Nüks oluştuğunda hangi hastaların nasıl tedavi edileceği, 2. kür antitiroid ilaç tedavisinin verilir verilmeyeceği de sorundur. Yaşlı erişkinler için RAI tedavisi tavsiye edilir. Çocuk ve tedaviye uyumlu genç erişkinlerde, ciddi oftalmopatisi olanlarda ve RAI tedavisi istemeyenlerde antitiroid ilaç akılcı bir seçenek olabilir.

RADYOAKTİF İYOD TEDAVİSİ

RAI tedavisi Graves hastalığı için uygun ve kalıcı bir tedavi yöntemidir. Antitiroid ilaçların kesilmesinden sonra nüks olduğunda, tiroidektomi sonrası nüks olduğunda ve hastanın tercihi durumunda düşünülebilir. ABD'de 21 yaşın üzerindeki hastalarda en çok tercih edilen tedavi yöntemidir.

Verilecek dozun saptanması için çeşitli yöntemler vardır ve her birinin avantaj ve dezavantajları bulunur. En çok tercih edilen tiroidin ağırlığına göre dozun saptan-

masıdır ve genellikle bu 100-150 mikroküri/gram'dır. Son yıllarda 20-30 mCi gibi yüksek doz uygulama ile bir defada tedavinin tamamlanması, bu şekilde otoimmünite kaynağının da ortadan kaldırılabileceği önerilmektedir. Olguların %86'sında tedavi hedefine ulaşırlarken, %14 olgu hipertiroid kalır.

Tedaviden sonra en önemli problem kalıcı hipotiroidi gelişimidir ve bu 5 yılda %40, 10 yılda %60 veya daha fazladır. Ancak bu durum günümüzde problem olarak görülmemekte, tedavi hedefi olarak seçilmektedir.

RAİ tedavisinde bir diğer önemli problem bazı olgularda oftalmopatinin kötüleşebilmesidir. Hafif ve orta şiddette oftalmopatisi olup RAİ tedavisi planlanan olgularda, oftalmopati progresyonunu önlemek için ablasyon hedeflenmelidir.

RAİ tedavisi sonrası hipertiroidizm devam edebilir. Bu olgular, genellikle gençler, tiroidi büyük olan, oftalmopatisi olan ve önceden antitiroid ilaç alanlardır. Bu nedenle, bu tür hastalar yüksek doz RAİ ile tedavi edilmelidirler. Eğer hastanın hipertiroidizmi devam ederse 6-12 ay sonra tekrar RAİ verilir. Tedavinin etkinliğini artırmak için RAİ ile birlikte lityum 900 mg/gün dozunda verilebilir. Antitiroid ilacın kesilmesi ile başlanır, RAİ tedavisinden sonraki ilk hafta verilir ve kesilir. Antitiroid ilaçların RAİ'un etkinliğini azalttığı gösterilmiştir. Bu bakımdan, metimazol tercih edilir. Tedavi gününden 3 gün önce kesilir, tedaviden 3-4 gün sonra tekrar başlanır ve 4-6 haftada bir izlenir.

RAİ tedavisi çocuklara, gebe ve emziren kadınlara verilmemez. Tedavi alan kadınlar, 5-6 aydan önce hamile kalmamalıdır.

CERRAHİ TEDAVİ

Graves hastalığında cerrahi tedavi eskisi kadar sık uygulanmamaktadır, genellikle kalıcı bir tedavi yöntemi olarak seçilir. Endikasyonları:

1. Çocuk ve genç hastalar
2. Guatrın büyük olması
3. Birlikte nodül varlığı
4. RAİ tedavisinin reddedilmesi veya kontrendike olduğu durumlar
5. Gebelik
6. Antitiroid ilacın kesilmesinden sonra nüks olması

Operasyon öncesi hastaların antitiroid ilaçlarla ötiroid hale getirilmeleri gerekir. Tercih edilen operasyon şekli totale yakın tiroidektomidir.

Cerrahi tedavi ile hipotiroidi gelişme olasılığı yüksek olup erken dönemde %5-10, yıllar içinde %50' ye ulaşmaktadır.

Hasta uygun şekilde hazırlanmaz ve ötiroid hale getirilmezse operasyon sırasında tirotoksik kriz gelişebilir. Diğer komplikasyonlar ise kanama, geçici veya kalıcı

vokal lord paralizisi, geçici veya kalıcı hipoparatiroidi, kötü nedbe oluşumudur.

TEDAVİ SEÇİMİ

Hipertiroidi tedavisi ile ilgili olarak, son 50 yılda çok sayıda bilimsel veriler elde edilmesine rağmen, bir çok vakada üç major tedavi şekline karar vermek için, bu deliller yetersiz kalmaktadır. 1987'de yapılan uygulama ile ilgili bir araştırmanın sonuçları, en iyi tedavi şeklinin seçilmesinde dünyanın çeşitli yerlerinde geniş farklılıklar olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni, farklı gelenek ve deneyimlerden ziyade, mevcut tedavi seçeneklerinin hiç birinin diğerine açık ve kesin bir avantajı olmadığı gerçeğidir. Bir çok vakada tercih, hasta ve doktorun kişisel deneyimi veya çevresel faktörlere bağlıdır:

1. Yaş

RAİ tedavisi adolesan ve genç erişkinlerde yan etki olmaksızın kullanılabilir olmasına rağmen uzun dönemdeki etkilerini gösteren çalışmaların yokluğundan dolayı, bu hastalarda primer tedavi seçeneği antitiroid ilaçlar olmalıdır. Allerjik reaksiyonlar veya tedaviye uyumsuzluk olursa cerrahi tedavi uygulanabilir. Reprodüktif yaştaki kadınlara RAİ tedavisi uygulandığında en az 4 ay, mümkünse bir yıl gebelik geciktirilmelidir. Gebelik sırasında antitiroid ilaç ile tedavi emin ve etkilidir. Gerekirse cerrahi tedavi de uygulanabilir. Yaşlı hastalarda kardiyovasküler riski artırdığından hipertiroidizmin hızlı bir şekilde düzeltilmesi gerekir. Bu nedenle en iyi ve kalıcı tedavi seçimi RAİ tedavisi dir.

2. Guatr büyüklüğü ve nodül varlığı

Hastanın guatrı büyükse, özellikle bası semptomları varsa, deneyimli cerrah varlığında en iyi tedavi seçeneği cerrahidir.

Graves hastalığı zemininde çok sayıda soğuk nodül veya malignansi şüphesi dışlanmadığında tek soğuk nodül varlığında, guatr büyüklüğüne bakmaksızın cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

3. Graves Oftalmopatisi

Antitiroid ilaçlarla tedavinin kesilmesinden sonra nüksler sıktır ve bu oftalmopatinin şiddetlenmesine neden olur. Bu vakalarda cerrahi veya RAİ ile tiroidin hızlı ablasyonu sağlanır.

4. Tiroid dışı hastalıkların eşlik etmesi

Özellikle kalp hastalığının varlığında, cerrahi aşırı risk içerebilir veya kontrendike olabilir veya tirotoksik nüksleri varolan kalp hastalığını ağırlaştırabilir. Bu durumda RAİ tedavisi doğru bir seçimdir.

5. Hastanın seçimi ve çevresel faktörler

Kaynaklar

1. Garcia M. Et al. AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 1:54-62,1995.
2. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In:Braverman LE, Utiger RD(eds) *The Thyroid*. Eighth edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philedelphia 2000, pp 691-715.
3. Singer PA, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 273: 808-812, 1995.
4. Hedley AJ, Young RE, Jones SJ, et al. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. *Clin Endocrinol* 31:209,1989.
5. Kaplan MM et al. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North AM*, 27(1):205-224, 1998.
6. Torring O, Tallstedt L, Wallin G, et al.Graves' hyperthyroidism:treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine-a prospective randomized study.*J Clin Endocrinol Metab*,81:2986, 1996
7. Hashizume K, Ichikawa a,Sakurai A, et al.Administration of thyroxine in treated Graves2 Disease. *N Engl J Med*, 324:947,1991.
8. McIver B, Rae P, Beckett G, et al. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med*, 334:220, 1996.
9. Erdoğan G. Graves Hastalığı. *Klinik Tiroid*, Ed:H. Hatemi, T. Kabalak, G. Erdoğan, Aralık 2001, 177-192.
10. Özata M. Tirotoksikoz. *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi* Ed:M. Özata, GATA Basımevi, 42-77, 2003.