

Aralık Sayısının “Tanınız Nedir?” Yanıtı: Hipertiroidi Basedow Graves Hastalığı

Ayşe KILIÇ *, Şükran POYRAZOĞLU *, Didem SOYDEMİR *, İsmail YILDIZ *

VAKA

On dört yaş 2 aylık kız hasta terleme, çarpıntı ve ellerde titreme yakınmaları ile başvurdu. Öyküsünden son yirmi gündür iştah artışına rağmen kilo alamama, sinirlilik halinin olduğu ve bir haftadır boyun orta hatta şişlik bulunduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde tartısı 48 kg (25.p), boyu 154 cm (25-50.p), evre 3 diffuz guatr (Şekil 1), hipertermi (vücut ısısı 38,4°C), Taşikardi (KTA:120/dk.), kalpte 2/6 sistolik üfürüm saptandı. Tam kan sayımı, biyokimyası ve tam idrar tahlilinde özellik bulunmayan hastanın çekilen telekardiyografisinde kardiyomegali yoktu. EKG’si sinüs taşikardisi ile uyumlu idi (Şekil 2). Serbest T4:67,2 pmol/L (N: 12-20,6 pmol/L) ve TSH:0.005 mIU/L (N:0,53-3,59 mIU/L) saptanan hastanın yapılan tiroid ultrasonografisinde her iki



Şekil 1. Vakamın fizik muayenesinde guatr görülmektedir.

Alındığı tarih: 28.05.2013

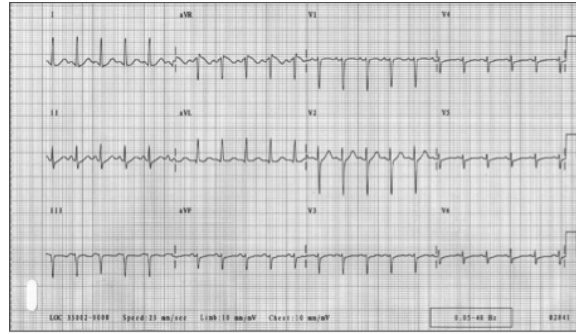
Kabul tarihi: 26.06.2013

* İstanbul Üniveritesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Doç. Dr. Ayşe, Kılıç, İstanbul Üniveritesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

e-posta: ayse.kilic@tnn.net

tiroid lob boyutlarının arttığı, konturlarının lobule ve parankim ekolarının heterojen olduğu öğrenildi. Semptomatik olması nedeni ile propranolol 1 mg/kg/gün, 2 dozda başlandı ve monitörize edildi.



Şekil 2. Vakamın elektrokardiyografisi sinüs taşikardisi ile uyumludur.

Otoimmün tiroid hastalıkları açısından gönderilen belirteçlerden anti-TPO ile Anti-TG yüksek saptanan ve Tiroid reseptör antikoru pozitif olan hastaya pediatrik endokrinoloji tarafından 0,3 mg/kg/gün metimazol tedavisine başlandı. Kırk sekiz saat içinde taşikardisi ve ısı intoleransı gerileyen hasta düzenli aralıklarla kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Hipertiroidi çocukluk çağında az görülen bir hastalık olup, dolaşımda fazla miktarda bulunan serbest tiroid hormonlarının yol açtığı dokulardaki artmış metabolizmayla karakterizedir. Tiroid follikuler hücrelerin hiperfonksiyonu sonucu T4 ve T3 sentez ve sekresyonunun artması, tiroid follikuler hücrelerdeki harabiyet sonucu sentezlenen T3 ve T4’ün salınımının artması ve tiroid hormon veya iyot preparatlarının alımı sonucu oluşur. Çocuklarda hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır (1).

Basedow Graves Hastalığı

Çocukluk ve adolesan çağında görülen hipertiroidile-

rin % 95'inin nedeni Graves hastalığıdır. Çocukların yaklaşık % 0.02'sinde (1/5000) görülür. En sık 11-15 yaşları arasında görülür. Kızlarda daha sık görülür. Kız/erkek oranı 3/1-5/1'dir. Avrupa çalışmalarında, genç popülasyonda hipertiroidi insidansı 1/100.000/yıl olup, her yıl çocuklarda 0.1/100.000, pubertede 3/100.000 oranında artış olmaktadır. Graves hastalığı immuno genetik bir hastalıktır ve diffuz guatr, hipertiroidi ve infiltratif oftalmopati ile karakterizedir. Hastaların % 60'ında otoimmün tiroid hastalığının aile öyküsü vardır. Son zamanlarda bazı toplumlarda kromozom 1p13 üzerinde PTPN22 genindeki tek nukleotid polimorfizmi ile Graves hastalığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Monozigotik ikizler arasında konkordans oranı % 20-60'tır, hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin rolünü göstermektedir^(1,2).

Klinik Bulgular

Hastalığın erken dönemlerinde belirti ve bulgular çok az olabilir çünkü hastalığın tam olarak yerleşmesi aylar sonra gerçekleşir. Genellikle ilk bulgular davranışlarda değişiklikler ve okul performansındaki değişiklikler şeklinde başlar. Uykusuzluk, huzursuz uyku, noktüri sıklıkla görülür ve sıklıkla çabuk yorulma, gün içinde letarji ile birlikte. Ayrıca, çarpıntı, gaita yapma sıklığında artışla, terlemede artış proksimal kaslarda zayıflık, uzun boy ve kemik yaşının ileri gitmesi, azalmış kemik mineral yoğunluğu, azalmış sol ventrikül rezervi ve mitral regürjitasyon görülür. Üç-dört yaştan önce Graves hastalığı gelişen çocuklarda kronik diare, geçici konuşma ve dil gecikmesi, mental gerilik, kraniosinostozis görülebilir. Graves hastalığında hipertiroidi bulguları diğer hipertiroidi nedenlerine göre daha şiddetlidir^(1,2).

Tiromegali hastaların hemen hepsinde vardır. Aslında guatrın yokluğu Graves hastalığının tanısındaki ciddi şüphelerin artmasına neden olur ve diğer hipertiroidi nedenlerini akla getirir. Tiroid bezi genellikle simetrik olarak büyür, düz, yumuşak ve ağrısızdır. Palpabl bir tril veya işitilebilir bir üfürüm mevcut olabilir, bez içinde artmış kan akımına işaret eder^(2,3).

Graves hastalığı olan çocuk ve adolesanların yarısından fazlasında oftalmik anormallikler görülebilir. Hastaların çoğunda belirti ve bulgular göreceli olarak hafiftir. Bunlar: lid-lag, kapakta retraksiyon, proptozis, konjoktival injeksiyon, kemozis, periorbital

ödem, daha az olarak gözde ağrı, huzursuzluk, diplopi olabilir^(2,3).

Çocukluk çağında oftalmopati hafif olduğundan, genellikle kendi kendini sınırlayıcı özelliğindedir ve tedavi gerektirmez. Genellikle göz bulguları hipertiroidinin kontrol altına alınmasıyla geriler.

Bazen semptomatik tedavi gerekebilir, oral kortikosteroid, orbital radyasyon, ve cerrahi dekompresyon enderen gerekir^(2,3).

Graves hastalığı ile beraber görülebilen diğer hastalıklar: Hashimoto tiroiditi, vitiligo, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, Addison hastalığı, myastenia gravis, tip 1 diyabetes mellitus ve pernisiyoz anemidir.

Laboratuvar inceleme

TSH'nın neden olduğu hipertiroidi hariç tüm hipertiroidi nedenlerinde serum TSH düzeyi çok düşüktür veya ölçülemeyecek düzeydedir.

Yumuşak, diffuz guatr, proptozis ve ciddi bulguları olan çocuk ve adolesanlarda tanı için yalnızca birkaç laboratuvar testine gerek duyulur. Saptanamayacak düzeyde TSH ve artmış FT4 ve TSHrAb pozitifliği tanı koydurur. Serum T3 düzeyi Gravesli hastaların hemen hepsinde artmıştır. Total ve serbest T3 düzey ölçümü, TSH ölçülemeyecek düzeyde olan ve serbest T4 düzeyi normal olan erken dönem Gravesli hastaların tanısında yararlı olabilir.

Hipertiroidi semptomları olan, duyarlı ve asimetric guatırlı hastalar RAI uptake'yi Graves hastalığının toksik tiroidit veya Hashimoto hastalığı veya subakut tiroiditli hastalardan ayrılmasında yararlı olur^(2,3).

TSHrAb ve tiroglobulin ve/veya tiroid peroksidaza karşı gelişen antikorlar Gravesli hastaların çoğunda mevcuttur. Ancak bu antikorlar Graves için spesifik değildirler. Sodyum iyot simporteri (NIS) Graves hastalığında önemli otoantijen olarak tanımlanmıştır. Önceleri Gravesli hastaların % 60-80'inde pozitif olduğu belirtilirken, son çalışmalarda bu oranın % 10-20 olduğu belirtilmektedir^(2,3).

Tedavi

Graves hastalığının klinik seyri değişkendir, ancak tedavi edilmemiş Gravesli hastalarda hipertiroidi genellikle dirençli ve ilerleyicidir. Bu yüzden aktif gravesli tüm hastalara tedavi yapılmalıdır. Uzun dönemde Graves hastalığında spontan remisyon çocukların % 30'undan azında görülür. Bu nedenle Graves hastalığı olan çocukların büyük çoğunluğunda kesin, kuratif bir tedaviye gereksinim vardır. Çocuk ve adolesanlarda Graves hastalığının tedavisi hâlâ tartışmalıdır. Çocuk ve adolesan çağı hipertiroidisinin tedavisinde üç yaklaşım vardır: Medikal tedavi, cerrahi tedavi ve radyoaktif iyot tedavisi. Üç seçenek de Graves hastalığındaki hipertiroidinin tedavisinde etkilidir. Her birinin spesifik avantajları ve dezavantajları vardır. Bu nedenle tedavi planlanırken kişiye özgü davranılmalıdır ^(4,5).

Anti-tiroid ilaç tedavisi

Çocukların uzun süreli anti-tiroid tedavisinde kullanılan ilaçlar propiltiourasil (PTU), Metimazole (MMI) ve MMI derivesi olan Karbimazoldür.

Bu ilaçlar tiroid proksidaz için substrat hazırlayarak okside iyodun tiroglobulin üzerindeki tirozin residülerine dâhil olmasını bloke ederler. Bu ilaçlar iyodine olurlar ve tiroid bezi içinde yıkılırlar, böylece okside iyodun yolu tiroglobulinden başka yere saptırılır. Ayrıca tiroglobulindeki iyodotrozil residülerinin birleşerek T4 ve T3 oluşmasını bloke ederler. Sentezlenen, depolanan tiroid hormonların salınımını bloke etmezler ^(4,5).

Yan etkiler

Ciddi bir yan etki görülünce tedavi hemen durdurulmalı ve hasta araştırılmalıdır. Agranülostitis (kesin granülosit sayımı <500/mm³), genellikle tedavinin ilk 90 günü içinde görülmektedir.

Granülosit sayısı 1000-1500 arasında ise hastaların yakından izlemi gerekir, granülosit sayısı <1000 ise anti-tiroid tedavi sonlandırılmalıdır. Agranülostitozisli hastalar hastaneye yatırılarak G-CSF verilebilir .

Hepatotoksisite diğer önemli bir yan etkidir PTU'ya bağlı olarak sitotoksik hepatit görülürken, MMI kul-

lanımına bağlı olarak daha çok kolestatik hepatit görülür. Her iki durumda da anti-tiroid ilaçlar hemen kesilmelidir. Genellikle PTU kullanımından üç ay sonra hepatit görülebilir. Sistemik vaskulit önemli bir yan etkidir, daha ender görülür. Daha çok PTU ile ortaya çıkar. İyot tedavisiyle beraber uzun süre kullanıldığı gibi, elektif tiroid cerrahisi öncesi 10-15 gün gibi kısa süreyle de kullanılabilir. Bu amaçla propranolol veya atenolol adrenerjik semptomları kontrol altına almak amacıyla kullanılır. Bu ilaçlar çocuklarda, uzun süreli hipertiroidi yönetiminde tek başına kullanılmamalıdır. Ancak, propranolol 10-20 mg/6-8 saatte bir ve atenolol 25-50 mg/ günde 1-2 kez verilince huzursuzluk, carpıntı, taşikardi, tremor, hiperhidrozis gibi bulguların kontrol altına alınmasını sağlar. Ayrıca, propranolol 5-deiyodinyasyon yolunu inhibe ederek T4'ün T3'e dönüşümünü azaltır. Astım, hipoglisemi, tip 1 DM, kalp bloğu veya kalp yetmezliği olan hastalarda beta blokörler kullanılmamalı veya çok dikkatli uygulanmalı.

Lugol solusyonunun bir damlasında 8 mg iyot vardır. Potasyum iyodidin sature solusyonunda bir damlada 35-50 mg potasyum iyodid vardır. Akut olarak verildiğinde, fazla iyot tiroid bezinden T3 ve T4 salınımını hızla bloke eder ve tiroid peroksidaz aktivitesini baskılar, iyodid oksidasyonu ve organifikasyonu azaltır (Wolff-Chaikoff etkisi) ve yeni tiroid hormon sentezi azalmış olur. İyot preparatları tiroid bezinin vaskularitesini de azaltır. Ancak bu etki kısa sürelidir, bu nedenle 10-14 günden daha uzun süreyle iyotlu preparatların verilmesi Gravesli hastalarda hipertiroidinin alevlenmesine yol açabilir. Şiddetli hipertiroidi veya tiroid fırtınasında kullanılacak iyot preparatlarının dozu 4-8 damla / 6-8 saatte olacak şekildedir. Cerrahi öncesi ise Lugol solusyonu 3-5 damla günde üç kez 10-14 gün süreyle, anti-tiroid ilaçlara ilave olarak verilir. İyot tedavisinin tiroidal RAI uptake'yi bozduğu ve RAI tedavisinin uygulanmasının haftalar boyunca olanaksızlaşacağı unutulmamalı ^(5,6).

Cerrahi tedavi

En hızlı etki gösteren tedavi şeklidir. Cerrahi öncesi en az 10-14 gün iyot preparatları kullanımı sonrası subtotal veya total tiroidektomi gerçekleştirilir. Uygulanabilir, buna thionamidler de eklenebilir, böylece hastalar cerrahi öncesi hızlı otiroid hale getirilirler. Tiroidektomi komplike bir prosedürdür. Uzun

sürelî kür oranı ve komplikasyonlar uygulanan cerrahiye bağlıdır. Anti-tiroid ilaçlara bağlanma ümidi devam etmesi ve RAI'nin giderek primer tedavi seçeneği olarak kabul görmeye başlaması nedeniyle klinisyenler Gravesli çocuklarda cerrahiye daha az önermektedirler. Ancak, cerrahi tedavi için klinik endikasyon hâlâ mevcuttur. Bu endikasyonlar: Çok büyük guatr, medikal tedavinin başarısız olduğu durumlar, RAI tedavisini kabul etmeyen vakalar ve 5 yaş altındaki hastalar ile solid "soğuk" nodül gelişen Gravesli hastalardır. Subtotal tiroidektomi olan çocukların % 60'ında, total tiroidektomi olan çocukların % 100'ünde hipotiroidi gelişir. Subtotal tiroidektomi olan hastaların % 10-15'inde yeniden hipertiroidi gelişir. Total tiroidektomden sonra hipertiroidi gelişme oranı % 3'ten azdır.

Potansiyel cerrahi komplikasyonlar: ağrı, kanama, hematoma, gecici hipokalsemi, geçici ses kısıklığı, geçici trakeostomi, kalıcı hipoparatiroidi, vokal kord paralizisi. Komplikasyon oranlarının birbirine yakın olması, relapsların subtotal tiroidektomi de daha sık olması ve hipotiroidi gelişme oranının yüksek olması nedeniyle Gravesli hastalarda daha çok total/totale yakın tiroidektomi tercih edilmektedir.

Beş yaşından küçük çocuklarda anti-tiroid tedavi yöntemi ilk seçenektir. Bu yaş grubunda RAI ile iyi sonuç alınsa da uzun sürede gelişebilecek olası kanser riski nedeniyle tercih edilmemektedir. İlaç tedavisiyle küçük çocuklarda remisyon sağlanması büyük çocuklara göre daha az oranda olduğundan, uzun süreli tedaviye gereksinim duyulur. Toksik etki görülüyorsa anti-tiroid tedaviye devam edilir, RAI için yaşı uygun görüldüğünde hâlâ remisyon sağlanmıyorsa RAI tedavisi veya tiroidektomi yöntemlerinden biri seçilir. Eğer medikal tedaviye reaksiyon

gelişirse uzun süre anti-tiroid tedavi için beklenilmeden tiroidektomi veya ablatif RA tedavisi uygulanır.

Gravesli çocukların % 15'i 6-10 yaş arasındadır. Bu yaş için ilaç tedavisi ilk seçenek olarak uygundur^(4,5).

Gravesli çocuk vakalarının % 80'i 10 yaş ve üstü çocuklardan oluşur. Bu grupta RAI ve anti-tiroid ilaçlar ilk seçenek olarak düşünülebilir. İlaç tedavisinin etkili olup olmayacağını tahmin etmede TSHrAb düzeyi ve tiroid dokusunun belirleyici olabilir.

TSHrAb'nin düşük düzeyde olması ve küçük tiroid bezi medikal tedaviyle remisyon şansının olduğunu gösterebilir. TSHrAb düzeyi yüksek ve tiroid bezi büyükse spontan remisyon oranı düşüktür. Ancak, TSHrAb ve tiroid bezin büyüklüğü remisyon için her zaman bir gösterge değildir⁽⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. **Dallas JS, Foley TP.** Hyperthyroidism, In Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology Fifth edition, Newyork, Marcel Dekker Inc 2007: 415-42.
2. **Bossowski AT, Reddy V, Perry LA, et al.** Clinical and endocrine features and long-term outcome of Graves'disease in early childhood. *J Endocrinol Invest* 2007;30:388-92. PMID:17598970
3. **LaFranchi S.** Disorders of the Thyroid Glands. In: Kliegman RM, Behram RE, Jensen HB, Stanton BF (eds) Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:2332-7.
4. **Rivkees SA.** The treatment of Graves' disease in children. *JPEM* 2006;19:1095-1111. <http://dx.doi.org/10.1515/JPEM.2006.19.9.1095> PMID:17128557
5. **Krassas GE.** Treatment of Juvenile Graves' disease and its ophthalmic complication: the 2 European way. *European J Endocrinology* 2004;150:07-414.
6. **Read CH, Tansey MJ, Menda Y.** 36 year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4229-33. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031223> PMID:15356012