

HİPERTİROİDİ

Prof. Dr. A. Sadi Gündoğdu

Endokrinolojide sık görülen hastalıklardan bir tanesi de hipertiroididir. Hipertiroidizmleri fizyopatolojik mekanizmalarına göre ayıracak olursak şöyle bir sıralama yapmak mümkündür:

I. Tiroid hiperfonksiyonu ile birlikte olan bozukluklar (Bunlarda tiroidin radyoyod uptake'i yüksektir).

1. TSH'nın salgılanması (nadirdir)
2. Anormal tiroid uyarıcıları
 - a. Basedow-Graves hastalığı
 - b. Trofoblastik tümör
3. İntrinsek tiroid otonomisi
 - a. Hiperfonksiyonlu adenom
 - b. Toksik multinodüler guatr

II. Tiroid hiperfonksiyonu ile birlikte olmayan bozukluklar (Bunlarda tiroidin radyoyod uptake'i düşüktür)

1. Hormon depolanmasındaki bozukluklar:
 - a. Subakut tiroidit
 - b. Geçici tiroksikoz ile birlikte olan kronik tiroidit
2. Hormon kaynağının tiroid dışı olduğu hastalıklar
 - a. Tiroksikozis faktisya
 - b. Ektopik tiroid dokusu
 - Struma ovarii
 - Fonksiyonle eden folliküler karsinom
 - c. İyod Basedow'u (Sindey H.Ingmar'dan değiştirerek)

Bu hastalıklar arasında en sık rastlanan Basedow-Graves hastalığı müracaat eden hipertiroid hastalıklarının %85 kadarını oluşturur.

Hipertiroidi vakalarının %10 unu toksik multinodüler guatr ve %5 kadarını soliter nodül vakaları oluşturur. Hipertiroidi dünyanın başka ülkelerinde de sık görülen bir hastalıktır. Örneğin İngiltere'de kadınların %2.5 kadarı, erkeklerin %0.15 kadarının hipertiroidli olduğu bildirilmiştir. Williams Textbook of Endocrinology'de Graves hastalığı insidansı %0.4 bildirilmektedir.

Hipertiroidiler arasında Basedow-Graves hastalığının en sık rastlanan tip olduğundan bahsetmiştik. Bu hastalığın etyolojisinin, 1956'da Adams ve Purves TSH'dan daha uzun etkili etkili long acting thyroid stimulator'ı (LATS), Graves hastalarının kanında saptayınca kadar, TSH'nın aşırı salgılanmasının sonucu kabul edilirdi. LATS'ın bir immunoglobulin olduğu gösterilmiştir. Fakat birçok Graves hastalarında ve yakın akrabalarında başka bir immunoglobulin'in "Thyroid stimulating immunoglobulin'in varlığı ve LATS'ın bulunmadığı saptanmıştır. Bu konudaki karışıklık benzer moleküllerin, hayvan türüne spesifik olması ve aynı bağlanma yerleri ile kompetisyona girmelerinden doğmaktadır. Bazı tirotoksik hastalarda diğer bir immunoglobulin LATS protektor saptanmıştır ki, bu LATS'dan tamamen farklıdır ve tiroid reseptörlerine bağlanarak LATS'ın aynı yerlere bağlanmasına engel olur. Fakat TSH reseptörlerine bağlanmaya uygun, türe has (species specific) TSİ oluşturarak, tiroid hücrelerinde tirokoksikoza yol açar. TSİ, insan tiroidinin plazma membranına cevap olarak meydana gelmiş poliklonal bir antijendir. Bu cevabın beyaz ırkta HLA-B8 ve Japonlarda BW 35 grubu antijen taşıyanlarda predispozisyon nedeni ile daha kolay oluştuğu zannedilmektedir. Bu uyarıcı antikörler tiroid hücre membranındaki reseptörlere bağlanarak adenilsiklazdan, siklik AMP oluşumuna neden olurlar: Bu da tiroid hormonun sentezinin artışına ve fazla salgılanmasına sebep olur.

Dolaşımda TSH'ye benzer çeşitli immunoglobulinler gösterilmiştir. IgG sınıfı immunoglobulinlerden TSİ Graves hastalığının etyolojisinden sorumlu tutulmuştur. cAMP mekanizması aracılığı ile TSH'nın tiroidi, uyarıcı etkisini iki misli uyardığı gösterilmiştir. Daha sonra TSH'nın tiroid hücresi membranlarındaki reseptörlerinden atıldığı gösterilmiştir. Hipertiroidinin varlığı veya yokluğu ve şiddeti ile TSİ titrasyonu arasında başlangıçta ümit edilen paralelizm inandırıcı olmamıştır.

LATS ile yapılan çalışmalar TSH'ya ve LATS'a ve bunların tiroide olan uyarıcı etkilerine benzer yeni globulinler örneğin HTSI (Human thyroid stimulatory immunoglobulins) bulunmasına vesile olmuştur.

HTSI Basedow-Graves tipi hastaların da pek çoğunun serumunda mevcuttur. HTSI, hem TSH'ı hem de LATS'ı tiroid membran reseptörlerinden atırır.

Tiroid antejenine karşı bir çok antikör mevcuttur. Bir kısım tahripkar etki gösterirken (Hashimoto hastalığında görülebileceği gibi) bir kısmı da TSH bloke edici etki gösterir.

Tiroid otoantikörlerinin örneğin, antitiroglobulin ve mikrozomal antikörleri, idiopatik Addison hastalığı, pernisyöz anemi, diabetes melitus ve trombositopenik purpura gibi diğer otoimmün hastalıklarla beraber buldukları izlenmiştir.

HİPERTİROİDİ

Basedow-Graves hastalığı en çok kadınlarda olmak üzere 30-50 yaşları arasında görülür. 10 yaşından önce görülmesi çok nadirdir. Hastalığın belirtileri target organların tiroid hormonuna cevabına göre değişir. Bu nedenle Basedow-Graves hastalığında klinik belirti ve bulguların her zaman eksiksiz olarak bulunması beklenmez. Özellikle yaşlılarda hipertiroidi, pek az belirti verir. Fakat Basedow-Graves hastalığında immunolojik belirti ve bulgular olarak diffüz guatr, ekzoftalmi, pretibial miksödem ve akropaçi bulunması beklenir. Bu immun belirtiler yanında vitiligonun seyrek de olsa izlenişinden bahis olunmalıdır.

Hipertiroidideki belirtiler yalnızca metabolik aktivitenin artışına bağlı olarak değil, sempatik aktivitenin artışı sonunda oluşur. Yani tirotoksikozda T_4 ve T_3 'ün aşırı miktarda oluşumuna ve salgılanmasına ait bütün belirtiler yanında katekolamin etkisine ait belirtiler meydana gelir. Tirotoksikozda en sık görülen üç belirti kilo kaybı, tremor ve taşikardidir. Bazı hastalarda iştah artışı mevcuttur ve o kadar fazladır ki, bunlar kilo kaybedeceklerine kilo alırlar veya aynı kiloyu muhafaza ederler.

Tremor tirotoksikozda sık bulunan belirtilerdendir ve sempatik aktivite artışına bağlıdır. Anksiyetede aynı şekilde tremor görülür. Bu tremor, civa zehirlenmesinde, generalize paralizi hastalığında görülen kortikal tremordan farklıdır. Parkinsonda görülen ve bazal gangliondaki lezyona bağlı tremor intensiyoneldir ve serebellar lezyonlarda görülür.

Eller hipertiroidide sıcak ve terlidir. Nörovejatif distonide eller terli fakat soğuk olur. Hipertiroidide yalnız avuçlar değil el ve sırtı bile terlidir.

Tirotoksikozdaki taşikardi istirahatte de mevcuttur ve özellikle yaşlı hastalarda atrium fibrilasyonu ile birlikte bulunur. Fakat atrium fibrilasyonu orta yaştaki hastalarda da nadir görülmeyen bir aritmidir. Çarpıntı ve dispne sık görülen bir belirti olmakla beraber, atrium fibrilasyonu ve kalp yetersizliği ile birlikte bulunduğu ve tedaviye cevapsızlık görülen vakalarda mutlaka tirotoksikozun düşünülmesi gereklidir. Kalbin atım hacmi arttığında sistolik kan basıncı yüksek bulunurken, periferik vazodilatasyon sebebi ile de diastolik kan basıncında düşme görülür.

Sinir-adale sisteminde proksimal adalelerin zayıflığı hastaların %80'inde saptanabilir. Tirotoksikozda, miyopati ve periodik paralizi görülebilir. Erkeklerde impotans ve jinekomastiye seyrek de olsa rastlanabilir. Kadınlarda menstruel periodların normal veya seyrek oluşu, oligomenore veya amenore görülebilir.

Splemonegali ve lenfadenopati bazı hastalarda görülür. Timusun büyüdüğü de saptanabilir. Basedow-Graves hastalığında %50 sıklıkla rastlanan ve %2 kadarında ise ağır olarak nitelenebilen karakterde olan göz belirtilerinden

en sık görüleni ekzoftalmus (proptosis) ve üst gözkapığı çekilmesi tiroid hormonu fazlalığına bağlı olup, her türlü hipertiroidide görülebilir. Bu hastalarda göz yaşarması, rüzgardan ve ışıktan aşırı etkilenme, konjonktivite bağlı ağrı ve kornea ülserleri oluşabilir. Ekstraoküler adelerdeki değişiklikler, koordinasyon bozukluklarına ve sonunda diplopiye neden olabilir. Periorbital ödem ve konjonktival ödem de sık rastlanan belirtilerendir.

Oftalmik Graves (Basedow) hastalığı adı verilen tipte, göz belirtileri mevcut olduğu halde, hipertiroidi anamnezi ve diğer bulgular mevcut değildir. Bu hastaların yarısında antitiroglobulin ve antimikrozomal antikörler pozitifdir. TRH'ya TSH cevabı testi ekseriya patolojiktir.

Unilateral ekzoftalmide orbital tümör, menengioma, anevrizma, lenfoma, kavernöz sinüs fistülü veya nadir görülen Wegener granülomları araştırılması ve orbitaların radyolojik tetkiki ve bilgisayarlı tomografi yöntemi ile araştırılmalıdır. Ekzoftalmi takibinde basit fakat çok faydalı bir metod olan Hertel ekzoftalmometri ihmal edilmemelidir.

HİPERTİROİDİNİN AYIRICI TANISI

Hipertiroidin özelliikle hafif ve orta şekillerinin ayırıcı tanısı anksiyete nörozu ile yapılmalıdır. Adolesans dönemindeki anksiyete nörozu ile menopoz dönemindeki anksiyete nörozu, bazen ayırıcı tanıda problem oluşturur. Tirotoksikoz mevcut bulunmadan hipermetabolizm, anemi, lösemi, polisitemi, malignite, feokromositoma, akromegali durumlarında rastlanabilir. Klasik tedaviye cevap vermeyen özellikle orta yaşta ve yaşlılardaki kalp yetersizliğinin varlığında tirotoksikoz düşünülmelidir.

Hipertiroidi türleri arasında ayırıcı tanı önem taşır

Basedow-Graves hastalığı, hipertiroidi hastalarının büyük bir çoğunluğunu oluşturmakla beraber, toksik soliter nodüle bağlı veya toksik multinodüler guatra bağlı hipertiroidiyi ayırt etmek ve özellikle giderek biraz daha fazla görülmeye başlayan ve tıbbi tedavi ile kısa sürede ötiroid hale gelen tiroidin düşük uptake'i ile beraber giden sessiz "silent" ağrısız kronik lenfositer tiroiditi ve nihayet Hashimoto'nun tirotoksik şeklini "Hashitoxicosis"i dikkate almak gerekir.

HİPERTİROİDİNİN TEDAVİSİ

- 1- Tıbbi tedavi
- 2- Cerrahi tedavi
- 3- Radyoyod tedavisi (I-131)
- 4- Adrenerjik antagonistleri ile tedavi

1. Tıbbi tedavi

6 aydan daha kısa süreli bir antitiroid tedavide tekrarlamaların çok fazla olduğu, 13 aylık (5-24 ay) bir sürenin ise yeterli olduğu genellikle kabul edilmektedir. Tedavinin yeterliliğini saptamak için başvurulan metodlardan biri de TRH uyarısına alınan TSH cevabıdır. Literatürde (Dahlberg et al) inceledikleri 74 hastadan 46 tanesinde yeterli TSH cevabı almışlar 28 tanesinde ise TSH cevabı yetersiz kalmıştır. Bu 46 hastanın 34'ü remisyona girmiş, 12 tanesinde (%26) ise tekrarlamalar olmuştur. Cevapsız grubu oluşturan 28 hastadan remisyona giren 8 hasta olmuş, 20 hastada (%71) ise tekrarlamalar meydana gelmiştir.

Başlıca thionamidler kullanılır. Bunlardan propylthiouracil'in, T₄'den T₃ oluşumunu engelleyici etkisi vardır. Bunlardan tirozinlerin iyodinasyonunu yani organik iyodinasyonu engeller. Başlangıç dozu propylthiouracil ile günde 300-400 mg (3 defa 2 tablet Propycil) veya günde 30-40 mg metimazol (3-4 defa 2 tablet Thyromazol) 'dür. PTU ve MMI ağız yolu ile verildikten 1 saat sonra plazmadaki düzeyleri maksimuma varır. 6-8 hafta sonra serum tiroksin düzeyi normale gelince ve hastanın klinik durumu düzelmeye başlayınca, başlangıç dozu %50 azaltılır ve iki veya üç ay sonra idame dozuna geçilerek tedaviye 12-18 ay devam edilir. İdame dozu PTU için 50-150 mg ve MMI içinde günde 5-15 mg'dır. Thionamid grubu droglarla toksik ve allerjik reaksiyon görülme oranı %5 kadardır. En sık görülen toksik ve allerjik belirti pruritis ve deri döküntüleridir. Bu yan etkiler yalnız antihistamik vermekle tedavi edilebilir. MMI'nin günlük dozu 2'ye bölünerek sabah ve akşam da verilebildiği gibi, günde 1 defa da sabahları da verilebilir.

Thionamid grubu droglarla lökopeni ve agranülositoz gibi önemli toksik belirtiler de görülebilirse de lökopeniye oldukça seyrek, agranülositoza ise nadiren rastlanır. Fakat bu toksik reaksiyonların önemli olması nedeni ile thionamid alan hastalar hem klinik yönden izlenmeli ve hem de önceleri haftada bir, sonra ise 2-4 haftada bir lökosit sayımı yapılarak ve gereğinde trombositler sayılarak izlenmelidir. Lökosit sayısı mm³'te 3000'in altına ve lökosit formülünde de granulosit %45 in altına düştüğünde thionamide'ler kesilmelidir.

Tedavi süresince klinik durumun düzelmesi yanında tiroid guddesinin küçülmesi prognostik yönden olumlu bir bulgu olarak kabul edilir. Thionamidleri ile tedavi için en uygun hastalar küçük guatrlı genç hastalar olup, hastalıklarının başlangıcı 1 seneden eski olmamalıdır. Tedavi süresince guatr büyümeye başlarsa veya ekzoftalmide aşikar ilerleme izlenirse veya hasta hipotiroidiye girerse, ilaveten tiroid hormonu verilmelidir. Bu tedavi ile hipertiroidide %60 kadar olguda remisyon husule geldiği kabul edilir.

6 aydan daha kısa süreli bir antitiroid tedavide tekrarlamaların çok fazla olduğu, 13 aylık (5-24 ay) bir sürenin ise yeterli olduğu genellikle kabul edilmektedir.

2. Cerrahi tedavi

Graves'te subtotal tiroidektomi, toksik nodülde nodül rezeksiyona yapılabilir. Subtotal tiroidektominin komplikasyonları, rekurens sinirinin kesilmesi ile sesin kısılması veya ses tellerine geçici bir harabiyet sonucu ses geçici olarak kısılması, paratiroidlere kan akımının kısıtlanması veya paratiroidlerin çıkartılması ile geçici veya devamlı hipoparatiroidi oluşabilir.

3. Radyoaktif iyod tedavisi

Bu tedavinin aşırı şekilde fazla çalışan tiroid dokusunu tahrip etmekte etkili, iyi bir metod olduğu kabul edilmiştir. Radyoiyod tedavisi eskiden yalnız 40 yaşın üstündeki hastalara uygulanırken, son 10 senedir 20 yaşa kadar indirilmiştir. 40 yıldan fazla bir süredir kullanılmakta olan radyoiyod (I-131) tedavisine karşı olan tereddütler giderek azalmıştır. Şiddetli ve uzun süreli hipertiroidide özellikle kardiyovasküler komplikasyonlar varsa örneğin: Atrial fibrilasyon ve konjestif kalp yetersizliği mevcutsa, önce hastayı ötiroid duruma getirmek sonra radyoiyod uygulamak uygun olur. Çünkü tiroid dokusunda, I-131 etkisi ile oluşan radyasyon tiroiditi depolanmış tiroid hormonunun dolaşıma dökülmesi ile, 1-3 hafta süre ile hipertiroidiyi ağırlaştırabilir. Bununla beraber, şiddetli hipertiroidizmde dolaşıma geçecek dopolanmış tiroid hormonu bulunması pek olası değildir. Bu risk küçük olmakla beraber dikkate alınması bazı vakalarda yararlı olur. Radyoiyod etkisi belirinceye kadar antitiroid tedaviye (Thyromazol, propylcil) devam edilebilir. Sonra hasta 2-6 ayda bir kontrol edilmek üzere izlemeye alınır. Son senelerde yan etkilerinin belirlenmiş olması ile, kullanma yaygınlığı artmıştır. Ucuzluğu, kolayca uygulanabilmesi ve ciddi komplikasyonların olmayışı kullanma alanını genişleten etkenlerdir. Radyoiyod tedavisinden sonra tiroid kanseri oluşabileceği ve lösemi görülebileceği, genetik bozuklukların meydana gelebileceğine ait endişeler giderilmiş gibidir. Radyoiyod ile yapılan tedavi de ikinci bir doz, birinci dozun verilmesinden en az bir sene geçmeden verilmemelidir.

4. Beta adrenerjik reseptör antagonistleri ile tedavi

Beta adrenerjik reseptör antagonistlerinden propranolol, hipertiroidi tedavisinde en çok kullanılan beta blokerlerdendir. Beta blokerler tiroid hormonu yapımı ve salgılanmasını etkilemedikleri gibi plazmadaki tiroid hormonu düzeyini de etkilemezler. Bu nedenle bazı araştırmacılar beta blokerlerin hipertiroidinin tedavisinde tek başına kullanılacak ilaç olmadığı kanısındadırlar. Buna karşın bazı yazarlar hipertiroidide yalnız beta blokerleri veya iyod solüsyonları ile birlikte, hastaların cerrahiye hazırlanmaları için de kullanmışlardır.

Hipertiroidide tedavi amacı ile kullanılan propranolol'un günlük doz olarak günde genellikle 2-3 defa 10 mg yeterlidir.