
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARINDA İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör: Doç. Dr. Elif KILIÇ KAN

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarında İleri Araştırmalar

Editör

Doç. Dr. Elif KILIÇ KAN

yaz
yayınları

2024

**Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıklarında İleri Araştırmalar**

Editör: Doç. Dr. Elif KILIÇ KAN

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-6171-67-1

Aralık 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Prolaktinomali Hastaya Yaklaşım.....	1
<i>Yusuf KAYHAN</i>	
Graves Hastalığının Tanısı ve Tedavisi.....	14
<i>Yusuf KAYHAN</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

PROLAKTİNOMALI HASTAYA YAKLAŞIM¹

Yusuf KAYHAN²

1. GİRİŞ

Prolaktinomalar, prolaktin (PRL) üreten hücrelerden türetilen ve hiperprolaktinemi nedeniyle hipogonadizme ve infertiliteye neden olan yaygın hipofiz nöroendokrin tümörleridir. En sık genç kadınlarda görülür ve sıklıkla galaktore ve amenore ile ilişkilidir. Vakaların çoğu sporadiktir, ancak prolaktinomalar ayrıca multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) veya aril hidrokarbon reseptör etkileşimli protein (AIP) geninin mutasyonları nedeniyle de ortaya çıkabilir. (Melmed ve ark., 2011-Chanson & Maiter, 2019).

Prolaktinomalar tüm hipofiz tümörlerinin yaklaşık %40'ını oluşturur (Gillam, Molitch, Lombardi, & Colao, 2006) ve PRL fazlalığının ana patolojik nedenidir, ancak birkaç farklı durum PRL düzeylerinde artışa neden olabilir ve tanı konulmadan önce dışlanmalıdır (Tablo 1). Üreme çağındaki kadınlarda yaygınlığı yaklaşık 100.000'de 10'dur. En yüksek insidans 30 yaş civarında meydana gelir (Fernandez, Karavitaki, & Wass, 2009) ancak menopozdan sonra da görülür. Erkek hastalar nispeten nadirdir ve klinik semptomların olmaması nedeniyle hastalığın teşhisi daha uzun sürer (Fukuhara, Nishiyama, & Iwasaki, 2022). Hasta yaşının erkeklerde ve kadınlarda insidans oranlarını farklı şekilde etkilediği gösterilmiştir: Gerçekten de, 20 ila 50 yaşları arasında, kadınlar ve erkekler arasındaki oranın 10:1 olduğu tahmin edilirken, yaşamın altıncı on yılından sonra prolaktinomaların sıklığı her iki cinsiyette de benzerdir (Vroonen, Daly, & Beckers, 2019).

¹ Uzm.Dr., Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, yukayhan@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3200-8560.

Tablo 1.Hiperprolaktinemi nedenleri (Karaca ve ark., 2022)

Fizyolojik	Sistemik hastalıklar
Koitus	Norojenik göğüs duvarı travması, cerrahi, zona
Egzersiz	Hipotiroidi
Laktasyon	Kronik böbrek yetmezliği
Gebelik	Siroz
Uyku	Kranial ışınlama
Stress	Epilepsi
Patolojik	Polikistik over sendromu
Hipotalamik-hipofizer sap hasarı	Yalancı gebelik
Granulomalar	Farmakolojik
İnfiltrasyonlar	Anestezikler
Radyoterapi	Antikonvulzanlar
Rathke kleft kisti	Antidepresanlar
Travma (Sap kesisi, suprasellar cerrahi)	Antihistaminikler
Tumorler (Kraniyofarenjiyom, germinom, hipotalamik metastaz, meningiom, suprasellar büyüyen kitle)	Antihipertansifler
	Kolinerjik agonistler

Hipofizer nedenler	Dopamin reseptor blokerleri
Akromegali	Dopamin sentez inhibitörleri
İdiopatik	Ostrojen içeren preparatlar
Lenfositik hipofizit veya parasellar kitle	Noroleptikler, antipsikotikler
Makroprolaktinemi	Noropeptidler
Nonfonksiyone makroadenom	Opiat ve opiat antagonistleri
Çoklu hormon salgılayan adenom	
Prolaktinoma	
Cerrahi	
Travma	

Mikroprolaktinomalar (çap <10 mm) sıklıkla kadınlarda teşhis edilirken, makroprolaktinomalar (maksimum çap ≥10 mm) genellikle erkeklerde görülür. Çoğu makroprolaktinoma 10 ila 40 mm arasındadır. 40 mm’den büyük dev prolaktinomalar nadirdir ve tüm prolaktinomaların yalnızca %1-5’ini oluşturur (Shimon, 2018).

2. KLİNİK BULGULAR

Prolaktinomalarda klinik bulgular hiperprolaktinemiye ve adenomun basısına bağlı olarak ortaya çıkar (Tablo 2). Prolaktinoma, kitlenin bası etkisine bağlı olarak baş ağrısı, görme alanı kusurları ve hipopituitarizme neden olabilir. Prolaktin fazlalığı her iki cinsiyette de kilo alımı, gecikmiş puberte, hipogonadizm, infertilite, galaktore ve osteopeni veya osteoporoza neden olur. Diğer belirti ve semptomlar cinsiyete bağlıdır ve erkeklerde libido azalması, erektil disfonksiyon ve jinekomasti, kadınlarda ise oligo-amenore, vajinal kuruluk, sinirlilik ve depresyonu içerir. Özellikle kadınlarda, klasik amenore-galaktore kliniği genellikle hızlı tıbbi konsültasyonu teşvik ederken, erkeklerde

impotans ve libido azalması gibi zayıf semptomlar sıklıkla hafife alınabilir, ve bu da tanısal gecikmeye yol açabilir (Melmed ve ark., 2011-, Colao, 2009). Artan PRL seviyeleri kadınların %7 ila %20'sinde ve erkeklerin %2 ila %4'ünde infertiliteye neden olur (Maiter, 2022). Doğum dışı galaktore, normal adet gören, normoprolaktinmik kadınların %5-10'unda görülebilir ve bu nedenle hiperprolaktinemiye düşündürür, ancak kesin değildir. Ancak oligo/amenore galaktore ile ilişkili olduğunda, kadınların yaklaşık %75'inde hiperprolaktinemi bulunur. Galaktore, prolaktinomalı erkeklerde vakaların yaklaşık %10'unda bildirilir ve neredeyse prolaktinoma için patognomoniktir (Molitch ve ark., 2022).

Tablo 2. Prolaktinomalarda klinik bulgular (Karaca ve ark., 2022)

Kadın	Erkek
Amenore/oligomenore	İmpotans
Galaktore	Galaktore (nadir)
İnfertilite	İnfertilite
Seksüel disfonksiyon, vaginal kuruluk	Libido kaybı
Kilo artışı	Güçsüzlük
Hirsutizm	Jinekomasti
Osteopeni/osteoporoz	Osteopeni/osteoporoz
Adenoma ait bası bulguları	Adenoma ait bası bulguları

3. TANISAL YAKLAŞIM

PRL, ön hipofiz bezindeki laktotroftan salgılanır. PRL, esas olarak inhibitör bir şekilde hipotalamik dopamin ve uyarıcı bir şekilde tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve östrojen tarafından düzenlenir (Samperi, Lithgow, & Karavitaki, 2019). Hiperprolaktineminin doğru tanısı konulmadan önce, Tablo

1.'de belirtilen prolaktinoma dışındaki durumlar araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Hiperprolaktinemi ve sürekli yüksek serum PRL ile tutarlı semptomları olan bir hastayı değerlendirirken, öncelikle dikkatli bir klinik öykü, fizik muayene, gebelik testi, rutin biyokimyasal analiz (böbrek ve karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için) ve TSH tayini ile sekonder nedenler dışlanmalıdır. Hasta hiperprolaktinemiye neden olduğu bilinen bir ilaç alıyorsa, güvenli bir şekilde yapılabiliriyorsa, ilacı en az 72 saat keserek ilacın gerçekten neden olup olmadığını belirlemek önemlidir. (Auriemma ve ark., 2023). Hiperprolaktinemiye tespit etmek için ilk belirlemede aşırı stresden kaçınılmalı ve tanı için genellikle tek bir PRL ölçümü yeterlidir (Melmed ve ark., 2011).

Prolaktinoma tanısı hem hipofiz adenomunun radyografik kanıtını hem de sürekli hiperprolaktinemisinin varlığını belirlediren laboratuvar analizlerini gerektirir. Kadınlarda ve erkeklerde normal prolaktin seviyeleri, daha yaygın olarak kullanılan analizlerde sırasıyla 25 µg/l ve 20 µg/l'nin altındadır (1 µg/l, 21,2 mIU/l'ye eşdeğerdir, WHO Standardı 84/500). Ancak, diğer analizler daha düşük veya daha yüksek PRL değerleri verebilir; buna göre, normal aralık kullanılan spesifik analize göre ayarlanmalıdır. Dopamin etkisine müdahale nedeniyle PRL'deki artışlar genellikle mütevazıdır ve seviyeler nadiren 150 µg/l'yi (~3000 mIU/l) aşar (Casanueva ve ark., 2006). PRL seviyelerinin 250 µg/L'nin üzerinde olması genellikle prolaktinomu tanısını doğrular, ancak 200 µg/L'nin üzerindeki PRL artışı, PRL salgılamayan tümör kitlelerinde, örneğin fonksiyonel olmayan hipofiz tümörlerinde de görülebilir. Serum PRL seviyesi >500 µg/L olduğunda, makroprolaktinoma tanısı kesinleşebilir (Melmed ve ark., 2011).

3.1. Tanısal Zorluklar

3.1.1. Makroprolaktin

Makroprolaktinemi, dolaşımdaki prolaktinin baskın moleküler formu olarak 150 kDa'dan büyük bir moleküler kütleyle sahip olmasıyla karakterize edilir. Makroprolaktin, çoğunlukla prolaktin ile IgG'nin, özellikle anti-prolaktin otoantikörlerinin bir kompleksidir (Hattori ve ark., 1992). Makroprolaktinemi olan hastalarda genellikle hiperprolaktinemisinin tipik klinik semptomları yoktur çünkü bu form biyolojik olarak inaktiftir (Wallace ve ark., 2010). Asemptomatik hiperprolaktinemi olan hastalarda, makroprolaktin değerlendirmesi endokrinologların uygunsuz tedavilere yol açan yanlış tanıları önlemesine

ve uygun bir terapötik yaklaşım gerektiren gerçek hiperprolaktinemiği ayırt etmesine yardımcı olabilir. Dolaşımdaki PRL'nin %80'inden fazlası monomerik (23 kDa) olmasına rağmen, serum ayrıca kovalent olarak bağlı bir dimer ve sırasıyla “büyük prolaktin” (50 kDa) ve “büyük-büyük prolaktin” (150 kDa) olarak bilinen daha büyük bir polimerik form içerebilir (Casanueva ve ark., 2006, Biagetti ve ark., 2022). Makroprolaktin oldukça yaygındır; yaklaşık %20 vakada hiperprolaktinemiye neden olduğu bildirilmiştir (Soh ve ark., 2020). Bu nedenle, asemptomatik hiperprolaktinemisi olan hastalarda, PRL fazlalığının alternatif nedenlerini araştırmadan önce, polietilen glükol kullanılarak makroprolaktin taraması rutin olarak önerilmelidir (Casanueva ve ark., 2006, Soh ve ark., 2020).

3.1.2. Hook Effekt (Kanca Etkisi)

Serum PRL konsantrasyonu aşırı yüksek olduğunda, bazı dev prolaktinoma vakalarında olduğu gibi, ‘kanca etkisi’ gözlemlenebilir. Dolaşımdaki yüksek miktardaki PRL, immünoradyometrik analizde antikor saturasyonuna neden olur ve bu da yapay olarak düşük sonuçlara yol açar. Kanca etkisini aşmak için, 1:100 oranında serum seyreltmesinde bir immünoradyometrik PRL analizi yapılmalı veya alternatif olarak, fazla bağlanmamış PRL’yi ortadan kaldırmak için ilk antijene bağlanma ile ikinci adım arasında bir yıkama yapılmalıdır. Normal veya hafif yüksek PRL seviyelerine sahip büyük hipofiz makroadenomlu tüm yeni hastalarda kanca etkisinin dışlanması önerilmiştir (St-Jean, Blain, & Comtois, 1996- Petakov ve ark., 1998). Hook etkisi günümüzdeki testlerde nadiren karşılaşılsa da, prolaktin seviyesinin yalnızca hafifçe yükseldiği ve makroprolaktinoma şüphesinin yüksek olduğu durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır (Raverot ve ark., 2022).

3.2. Görüntüleme

Prolaktinoma, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi görüntüleme testleriyle teşhis edilir. Hiperprolaktinemi doğrulandıktan sonra, Prolaktinoma şüphesi olduğunda, MRI görüntülemesi gereklidir. Mikrotümörler genellikle basit MRI taramalarında belirgin olmasa da, gadolinyum kontrastlı MRI çoğu vakada bunları açıkça tespit edebilir (Fukuhara, Nishiyama, & Iwasaki, 2022). MRI, hipofiz ve parasellar lezyonların teşhisi ve tedavi edilmiş veya edilmemiş hipofiz adenomlarının takip takibi için önerilen görüntüleme yöntemidir (Melmed ve ark., 2011).

4. TEDAVİ

Tedavi stratejisi, hastanın klinik durumu, mikroadenomlar ile makroadenomların doğal seyri arasındaki farklar, gebelik isteği ve hastanın tedavi tercihleri gibi birçok faktörü dikkate almalıdır. Hem mikroprolaktinomalar hem de makroprolaktinomalar için dopamin agonisti (DA) ilaçlarla yapılan tıbbi tedavi günümüzde altın standart yaklaşımdır. Hipofiz cerrahisi, genellikle transsfenoidal yaklaşım ile uygulanmakta olup, DA ilaçlarına dirençli prolaktinomalar için genellikle son çare olarak düşünülür (Glezer ve ark., 2022). Prolaktinoma tedavisinin hedefleri, hiperprolaktinemiği baskılayarak ve tümörün boyutunu azaltarak hipogonadizmi ortadan kaldırmaktır (Melmed ve ark., 2011).

4.1. Dopamin Agonistleri

DA'nın kullanımı, dopaminin, tip 2 dopamin reseptörlerine (D2DR) bağlanma özelliğine dayanır. Bu reseptörler, G-proteinine bağlı reseptör proteinleridir ve aktive olduklarında hipofiz laktotrof hücrelerinde PRL salgısını, PRL gen ekspresyonunu ve laktotrof proliferasyonunu baskılayabilirler (Ben-Jonathan & Hnasko, 2001). Bromokriptin veya kabergolin gibi DA'lar, PRL salgılanmasını baskılamada ve tümör boyutunu küçültmede oldukça etkilidir (Fukuhara, Nishiyama, & Iwasaki, 2022). Her boyuttaki prolaktinomaların tedavisinde kabergolin şiddetle önerilmektedir, çünkü diğer dopamin agonistlerine kıyasla PRL seviyelerinin normale dönmesinde ve tümör küçülmesinde kanıtlanmış üstün etkinlik göstermektedir (Di Sarno ve ark., 2001- Colao ve ark., 2000). Mikroprolaktinoma ve makroprolaktinoma hastalarında, kabergolinin sırasıyla %95 ve %80 oranında PRL normalizasyonu ve tümör küçülmesi sağladığı bildirilmiştir (Colao, Di Somma, Lombardi, Pivonello, & Di Sarno, 2002). Bromokriptin ile serum PRL'nin normalleşme oranı mikrotümör ve makrotümör hastalarında sırasıyla %78 ve %72 olmuştur (Gillam, Molitch, Lombardi, & Colao, 2006). Kabergolin ve bromokriptin ile yapılan bir çalışmada kabergolin ile tedavi edilen kadın hastalarda %83'ü normal PRL'ye ulaşmıştır, %72'sinin adet döngüsü düzelmiştir ve yalnızca %3'ü yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Bromokriptin ile tedavi edilenlerin %59'u normal PRL'ye ulaşmıştır, %52'sinin adet döngüsü düzelmiştir ve %12'si yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (Webster et al., 1994).

DA'lar gastrointestinal semptomlar, ortostatik hipotansiyon ve burun tıkanıklığı gibi yan etkilerin yanı sıra depresyon, anksiyete ve uykusuzluk gibi psikiyatrik semptomlara da neden olabilir (Melmed ve ark., 2011-Chanson &

Maiter, 2019). DA ile tedavi edilen bazı hastalarda dürtü bozuklukları (örneğin patolojik kumar oynama, hiperseksüalite ve kompulsif alışveriş veya yeme) tanımlanmıştır. Dürtü bozukluğunun mekanizması, DA'nın alt tip 3 dopamin reseptörü (D3 reseptörü) aracılığıyla mezolimbik sistem üzerindeki etkisi olarak kabul edilir. DA'ların kesilmesi genellikle bu yan etkileri tersine çevirir (Dogansen ve ark., 2019). Ayrıca, dopamin agonistleri dev tümörlerin kafa tabanını işgal ettiği durumlarda kullanıldığında, tümör küçüldükçe spinal sıvı rinore (beyin omurilik sıvısı burun akıntısı) ve menenjit gelişebilir. Bu durumda hastalar antibiyotiklerle tedavi edilir veya gerekirse nöroşirurji ile kafa tabanı onarılır. Dopamin agonistlerinin kesilmesi önerilmez, çünkü bu, tümörün nüksetmesine neden olabilir (Česák ve ark., 2018).

Tipik olarak, kabergolin haftada iki kez 0,25 mg'lık düşük dozlarla başlanır ve gastrointestinal yan etkileri (çoğunlukla bulantı) en aza indirmek için akşamları yemekten sonra alınır. Standart bir mikroadenom dozu haftada 0,5-1 mg olur ve bu doz 6-8 hafta içinde serum prolaktininin normale dönmesiyle sonuçlanmazsa doz artırılır. Makroprolaktinomalar için benzer bir başlangıç dozu kullanılabilir; üçüncü hafta itibarıyla doz, haftada iki kez 1 mg'a kadar artırılabilir. Bromokriptin genellikle günlük 1.25–2.5 mg dozunda başlanır ve gerektiğinde günde iki kez olacak şekilde doz artırımı yapılır. Günde 30 mg'a kadar olan dozlar, ikiye bölünmüş şekilde kullanılabilir (Inder & Jang, 2022).

4.2. Cerrahi Tedavi

Prolaktinomalar için cerrahi müdahalenin yaygın endikasyonları, dopamin agonistlerine (DA) direnç veya intolerans ya da makroprolaktinomalar için maksimum DA dozunun PRL seviyesini düşürememesi veya tümör hacmini küçültememesidir. Akut komplikasyonlar (örneğin, hipofiz apopleksisi, BOS kaçağı veya hamilelik sırasında DA'ya dirençli vakalarda semptomatik tümör büyümesi) nadir görülen cerrahi endikasyonlardır. Makroprolaktinoması olan ve hamile kalmayı planlayan kadınlar için tümör küçültme ameliyatı (debulking) düşünülebilir (Fukuhara, Nishiyama, & Iwasaki, 2022).

Transsfenoidal cerrahi güvenilir bir şekilde uzun vadeli bir iyileşmeye yol açmaz ve hiperprolaktineminin tekrarlaması sık görülür. Mikroadenomlarda cerrahinin başarı oranı yaklaşık %75'tir, ancak, bu sonuçlar en deneyimli beyin cerrahlarından gelmektedir ve uzmanlaşmış merkezlerin dışında alınan sonuçlar önemli ölçüde daha kötü olabilir. Makroprolaktinomalar için iyileşme oranı

çok daha düşüktür. Kavernöz sinüs uzantısı olan tümörler esasen cerrahiyle iyileştirilemez (Casanueva ve ark., 2006).

4.3. Radyoterapi

Prolaktinomalar için radyoterapinin amaçları şunlardır: (1) tümör büyümesini engellemek, (2) hormon salgısını baskılamak ve (3) agresif davranış sergileyen tümör kalıntılarının ilerlemesini adjuvan tedaviyle durdurmak. Radyoterapinin farklı çeşitleri bulunmaktadır. Konvansiyonel radyoterapi olarak bilinen fraksiyone harici ışın radyoterapisi (EBRT), yakın zamana kadar ağırlıklı olarak hipofiz tümörleri için kullanılmıştır. Günümüzde ise stereotaktik radyocerrahi (SRS) veya stereotaktik radyoterapi (SRT) tercih edilmektedir, çünkü bu yöntemler, hedeflenen bölgenin çevredeki veya periferik sağlıklı dokulara zarar vermeden ışınlanmasına olanak tanır. SRS ile hormon seviyelerinin normale dönmesi daha kısa sürede gerçekleşmektedir (Gheorghiu, 2017). SRS, cerrahi rezeksiyon sonrası kalan veya nüks eden tümörlerin büyümesini kontrol etmek için etkili bir seçenektir, ancak işlevsel PitNET’lerde endokrin iyileşme veya remisyon oranı düşüktür. Meta-analizlerde, SRS’nin tümör kontrol oranları %86–100 arasında, endokrin remisyon oranları ise %6–81 arasında değişmiştir. Remisyon oranlarının zamanla arttığı gözlemlenmiştir (Mathieu et al., 2021).

5. SONUÇ

Her iki cinsiyette de hipogonadizm endişeleriyle karakterize olan ve makroadenom varlığında kitle etkisi belirtileri ve semptomlarıyla birlikte görülen klinik tablo, PRL salgılayan bir hipofiz tümörü tanısını düşündürür ve doğru tanıyı koymak için tek bir PRL değerlendirmesi ve bir hipofiz MRI yeterlidir. Bunlar tıbbi tedaviye en duyarlı PitNET’lerdir ve dopamin agonisti kabergolin ile tedavi hastaların çoğunluğu için çok uygun ve güvenilir bir yöntem olmaya devam etmektedir. Transsfenoidal hipofizektomi, DA direnci veya DA intoleransı olan kişiler için uygun olan tedavidir.

KAYNAKÇA

- Auriemma, R. S., Pirchio, R., Pivonello, C., Garifalos, F., Colao, A., & Pivonello, R. (2023). Approach to the patient with prolactinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(9), 2400–2423. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad174>
- Ben-Jonathan, N., & Hnasko, R. (2001). Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine Reviews*, 22(6), 724–763. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.6.0451>
- Biagetti, B., Costa, R. F., Guerra, R. A., García, E. Á., Escalera, E. B., Casals, G., . . . Lacalle, C. G. (2022). Macroprolactin: From laboratory to clinical practice. *Endocrinología Diabetes Y Nutrición (English Ed)*, 69(1), 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2022.01.001>
- Casanueva, F. F., Molitch, M. E., Schlechte, J. A., Abs, R., Bonert, V., Bronstein, M. D., . . . Giustina, A. (2006). Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology*, 65(2), 265–273. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x>
- Česák, T., Poczos, P., Adamkov, J., Náhlovský, J., Kašparová, P., Gabalec, F., . . . Choutka, O. (2018). Medically induced CSF rhinorrhea following treatment of macroprolactinoma: case series and literature review. *Pituitary*, 21(6), 561–570. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0907-1>
- Chanson, P., & Maiter, D. (2019). The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33(2), 101290. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
- Colao, A. (2009). The prolactinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(5), 575–596. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.003>
- Colao, A., Di Sarno, A., Landi, M. L., Scavuzzo, F., Cappabianca, P., Pivonello, R., . . . Lombardi, G. (2000). Macroprolactinoma Shrinkage during Cabergoline Treatment Is Greater in Naive Patients Than in Patients Pretreated with Other Dopamine Agonists: A Prospective Study in 110 Patients¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(6), 2247–2252. <https://doi.org/10.1210/endo.85.6.2247>

org/10.1210/jcem.85.6.6657

Colao, A., Di Somma, C., Lombardi, G., Pivonello, R., & Di Sarno, A. (2002). Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 11(6), 787–800. <https://doi.org/10.1517/13543784.11.6.787>

Di Sarno, A., Landi, M. L., Cappabianca, P., Di Salle, F., Rossi, F. W., Pivonello, R., . . . Colao, A. (2001). Resistance to Cabergoline as Compared with Bromocriptine in Hyperprolactinemia: Prevalence, Clinical Definition, and Therapeutic Strategy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(11), 5256–5261. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.11.8054>

Dogansen, S. C., Cikrikcili, U., Oruk, G., Kutbay, N. O., Tanrikulu, S., Hekimsoy, Z., . . . Yarman, S. (2019). Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorders in Patients with Prolactinoma: a Cross-Sectional Multicenter Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(7), 2527–2534. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02202>

Fernandez, A., Karavitaki, N., & Wass, J. a. H. (2009). Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology*, 72(3), 377–382. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>

Fukuhara, N., Nishiyama, M., & Iwasaki, Y. (2022). Update in Pathogenesis, Diagnosis, and therapy of prolactinoma. *Cancers*, 14(15), 3604. <https://doi.org/10.3390/cancers14153604>

Glezer A, Bronstein MD. Hyperprolactinemia. 2022 Jan 5. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–

Gheorghiu, M. (2017). Stereotactic Radiation Therapy in Pituitary Adenomas, is it Better than Conventional Radiation Therapy. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 13(4), 476–490. <https://doi.org/10.4183/aeb.2017.476>

Gillam, M. P., Molitch, M. E., Lombardi, G., & Colao, A. (2006). Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews*, 27(5), 485–534. <https://doi.org/10.1210/er.2005-9998>

Hattori, N., Ikekubo, K., Ishihara, T., Moridera, K., Hino, M., & Kurahachi, H. (1992). A normal ovulatory woman with hyperprolactinemia: presence of anti-prolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *European Journal of Endocrinology*, 126(6), 497–500. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1260497>

Inder, W. J., & Jang, C. (2022). Treatment of prolactinoma. *Medicina*, 58(8), 1095. <https://doi.org/10.3390/medicina58081095>

Karaca Z, ve ark. (2022). Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (16.Baskı) Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Maiter, D. (2022). Mild hyperprolactinemia in a couple: What impact on fertility? *Annales D Endocrinologie*, 83(3), 164–167. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.04.002>

Mathieu, D., Kotecha, R., Sahgal, A., De Salles, A., Fariselli, L., Pollock, B. E., . . . Sheehan, J. P. (2021). Stereotactic radiosurgery for secretory pituitary adenomas: systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society practice recommendations. *Journal of Neurosurgery*, 136(3), 801–812. <https://doi.org/10.3171/2021.2.jns204440>

Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., & Wass, J. a. H. (2011). Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), 273–288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>

Molitch, M. E., Drummond, J., & Korbonits, M. (2022). Prolactinoma Management. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.

Petakov, M. S., Damjanović, S. S., Nikolić-Durović, M. M., Dragojlović, Z. L., Obradović, S., Gligorović, M. S., . . . Popović, V. P. (1998). Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *Journal of Endocrinological Investigation*, 21(3), 184–188. <https://doi.org/10.1007/bf03347299>

Raverot, V., Perrin, P., Chanson, P., Jouanneau, E., Brue, T., & Raverot, G. (2022). Prolactin immunoassay: does the high-dose hook effect still exist?

Pituitary, 25(4), 653–657. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01246-8>

Samperi, I., Lithgow, K., & Karavitaki, N. (2019). Hyperprolactinaemia. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2203. <https://doi.org/10.3390/jcm8122203>

Shimon, I. (2018). Giant Prolactinomas. *Neuroendocrinology*, 109(1), 51–56. <https://doi.org/10.1159/000495184>

Soh, N. a. a. C., Yaacob, N. M., Omar, J., Jelani, A. M., Shafii, N., Ismail, T. S. T., . . . Ghazali, A. K. (2020). Global Prevalence of Macroprolactinemia among Patients with Hyperprolactinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), 8199. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218199>

St-Jean, E., Blain, F., & Comtois, R. (1996). High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clinical Endocrinology*, 44(3), 305–309. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.663486.x>

Vroonen, L., Daly, A. F., & Beckers, A. (2019). Epidemiology and management challenges in prolactinomas. *Neuroendocrinology*, 109(1), 20–27. <https://doi.org/10.1159/000497746>

Wallace, I. R., Satti, N., Courtney, C. H., Leslie, H., Bell, P. M., Hunter, S. J., . . . Atkinson, A. B. (2010). Ten-Year Clinical Follow-Up of a Cohort of 51 Patients with Macroprolactinemia Establishes It as a Benign Variant. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(7), 3268–3271. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0114>

Webster, J., Piscitelli, G., Polli, A., Ferrari, C. I., Ismail, I., & Scanlon, M. F. (1994). A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *New England Journal of Medicine*, 331(14), 904–909. <https://doi.org/10.1056/nejm199410063311403>

GRAVES HASTALIĞININ TANISI VE TEDAVİSİ¹

Yusuf KAYHAN²

1. GİRİŞ

Graves hastalığı (GH), tipik olarak tiroid hormon reseptörüne (TSHR) bağlanan ve onu uyaran dolaşımdaki otoantikorların varlığı ile karakterize edilen guatr ve hipertiroidizme neden olan otoimmün bir bozukluktur. Oldukça nadir görülen graves dermopatisi ve akropakinin yanı sıra vakaların yaklaşık % 50'sinde görülen graves oftalmopatisi gibi ekstratiroidal belirtilere de yol açabilir (Menconi, Marcocci, & Marinò, 2014). Birçok bozukluk hipertiroidizme yol açsa da, GH Batı Ülkelerinde yıllık 20 vaka/100.000 kişi insidansı ile en sık görülen nedendir. 30-60 yaşları arasında daha yaygındır; kadınlarda 5-10 kat daha sık görülür. Genetik yatkınlık GH riskinin %79'unu oluştururken, çevresel faktörler %21'ini oluşturmaktadır (Antonelli ve ark., 2020). GH'nın başlangıcı, genetik olarak yatkın kişilerde çevresel ve endojen faktörleri içeren otoimmün çok faktörlü bir süreç yoluyla tiroid bezine karşı bağışıklık toleransının bozulmasıyla ilişkilidir (Wémeau ve ark., 2018). GH için tanımlanmış risk faktörleri tablo 1 de özetlenmiştir (Ginsberg ve ark., 2003).

¹ Uzm.Dr., Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, yukayhan@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3200-8560.

Tablo 1: Graves hastalığı risk faktörleri

Genetik duyarlılık (HLA alleri dahil)

Stres

Sigara içmek (özellikler oftalmopati ile ilişkili)

Kadın cinsiyeti

Postpartum dönem

İyot (amiodaron dahil)

Lityum

Nadir faktörler

İnterferon tedavisi

HIV enfeksiyonu için yüksek etkili retroviral tedavi (HAART)

Campath 1-H monoklonal antikor (multipl skleroz için)

2. KLİNİK BELİRTİLER

Graves hastalığının şiddeti ve süresi ve hastanın yaşı hipertiroidizmin belirtilerini belirler. En sık görülen belirtiler sinirlilik, yorgunluk, hızlı kalp atışı veya çarpıntı, ısıya tahammülsüzlük ve kilo kaybıdır; bu belirtiler hastalığı olan hastaların yarısından fazlasında mevcuttur. Yaş ilerledikçe kilo kaybı ve iştahsızlık daha yaygın hale gelirken, sinirlilik ve ısıya tahammülsüzlük daha az yaygındır. Atriyal fibrilasyon 50 yaşından küçük hastalarda nadir görülürken, yaşlı hastaların %20'sine kadarında görülür. 50 yaşından küçük hastaların yaklaşık %90'ında değişken büyüklükte sert, yaygın guatr vardır, yaşlı hastaların ise yaklaşık %75'inde bulunur (Nordyke, 1988). Çarpıntı ve titreme dahil olmak üzere hipertiroidizmin birçok belirtisi artmış adrenerejik tondan kaynaklanır ve bir anksiyete bozukluğu ile karıştırılabilir (Geffner & Hershman, 1992).

Eşlikeden durumların varlığı başvuru şikayetini etkileyebilir. Önceden var olan psikiyatrik bozukluğu olan bir hastada duygusal dengesizliğin kötüleşmesi veya koroner arter hastalığı olan bir kişide anjin veya kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, üst üste gelen hipertiroidizmin bir ipucu olabilir (Ginsberg ve ark., 2003). Kemik mineral yoğunluğunun önemli ölçüde azalması, menopoz sonrası kadınlarda tiroid fonksiyon değerlendirmesini gerektirir (Karga ve ark., 2004).

Graves orbitopatisi olarak da bilinen oftalmopati, Graves hastalığı olan hastaların %25'inde görülür. Başlıca belirtiler proptozis, periorbital ödem ve diplopidir (Bartalena & Fatourech, 2014). Tiroid dermatopatisi, Graves hastalığının nadir görülen bir tiroid dışı bulgusudur ve tiroid oftalmopatisi olan hastaların %1-4'ünde görülür. Hastaların hemen hemen hepsinde eş zamanlı oftalmopati vardır (Fatourech, 2012). Akropaki, Graves hastalığının en nadir görülen tiroid dışı bulgusudur ve el ve ayak parmaklarında topuzlaşma ile ortaya çıkar (Fatourech, Ahmed, & Schwartz, 2002).

Graves hastalığında olası laboratuvar bulguları arasında lökopeni, artmış osteoklastik aktiviteye bağlı hiperkalsemi, artmış kemik alkali fosfataz ve hafif-orta düzeyde transaminaz yüksekliği yer alır (Burch., 2013). Graves hastalığının belirti ve bulguları tablo 2 de belirtilmiştir (De Leo, Lee, & Braverman, 2016).

Tablo 2. Tirotoksikozun belirtileri ve bulguları

	Belirtiler	Bulgular
Konstitüsyonel	İştah artışına rağmen kilo kaybı; ısıya bağlı semptomlar (sıcağa tahammülsüzlük, terleme ve polidipsi)	Kilo kaybı
Nöromusküler	Titreme; sinirlilik; kaygı; yorgunluk; güçsüzlük; uyku bozukluğu; konsantrasyon eksikliği	Ekstremitelerde titreme; hiperaktivite; hiperrefleksi; pelvik ve kuşak kaslarında güçsüzlük
Kardiyovasküler	Çarpıntılar	Taşikardi; sistolik hipertansiyon; düzensiz kalp atışı (atriyal fibrilasyon)
Akciğer	Dispne, nefes darlığı	Taşipne
Gastrointestinal	Hiperdefekasyon; bulantı, kusma	Karın hassasiyeti
Deri	Artan terleme	Sıcak ve nemli cilt
Üreme	..	Adet düzensizlikleri
Göz (Graves hastalığı)	Diplopi; gözlerde tahriş hissi; göz kapağında şişme; retroorbital ağrı veya rahatsızlık	Proptozis; göz kapağı retraksiyonu; periorbital ödem; konjunktival enjeksiyon ve kemozis; oftalmopleji

3.TANI

3.1. Seroloji

Tirotoksikoz sorusu gündeme geldiğinde, tanıyı doğrulamak, durumun ciddiyetini tahmin etmek ve tedaviyi planlamaya yardımcı olmak için laboratuvar verilerine ihtiyaç duyulur. TSH veya sT4 (serbest T4) gibi tek bir test yeterli olabilir, ancak hata kaynakları göz önünde bulundurulduğunda, çoğu klinisyen tiroid fonksiyonunun iki veya daha az bağımsız ölçümünü değerlendirmeyi tercih eder. Bu amaçla, sT4 ve hassas TSH değerlendirmesi uygundur. Düşük

TSH konsantrasyonu ve yüksek sT4 konsantrasyonuna (reaktiflere bağlı olarak) dayanarak GH tanısı belirlenebilir (DeGroot., 2016). RIA ile belirlenen serum T3 seviyesi tirotoksikozda hemen hemen her zaman yüksektir ancak yaygın olarak ihtiyaç duyulmayan ikincil bir testtir. Genellikle sT3 (serbest T3) testi, sT4 kadar tanısasal olarak etkilidir. Şiddetli hastalığı ve tirotoksikozu olan hastalarda, özellikle karaciğer hastalığı veya yetersiz beslenmesi olan veya steroid veya propranolol kullananlarda, T4'ün T3'e periferik deiyodinasyonu baskılandığı için serum T3 seviyesi yükselmeyebilir (DeGroot., 2016).

TSH-R-Ab (Tirotropin resptör antikor) ölçümü GH'nın doğru ve hızlı teşhisini sağlar. Geleneksel TSH-R-Ab bağlanma immünolojik analizleri hassas ve özgüldür (%98 ve %99 sırasıyla); ancak bu analizler Ab işlevselliği arasında ayrım yapmaz (Kahaly, 2020). Buna karşılık, hücre bazlı biyolojik analizler çok düşük Ab konsantrasyonunda ve çok yüksek serum seyreltmesinde TSH-R-Ab konsantrasyonlarını ölçer ve yalnızca TSH-R-Ab işlevselliği hakkında bilgi verir (Lytton ve ark., 2010 - Diana, Wüster, Kanitz, & Kahaly, 2016). Tiroid uyarıcı immünoglobulinlerin veya TSH reseptör antikorlarının serum seviyeleri, Graves hastalığına dair patognomonik belirtileri olmayan ve radyoaktif iyot tutulumu ve taramasına kontrendikasyonu olan hastalarda Graves hastalığını diğer hipertiroidizm nedenlerinden ayırmaya yardımcı olur (Kravets., 2016)

3.2. Görüntüleme

Tiroid ultrasonu, geleneksel gri tonlamalı analiz (yüksek frekanslı doğrusal bir prob kullanılarak) ve renkli akışlı Doppler incelemesini (vasküler desenleri karakterize etme ve tiroid vaskülaritesini ölçme) içerir. Ultrason, GH tanısını noninvaziv, hızlı ve doğru bir görüntüleme prosedürü olarak destekler. Büyük nodüllü bir guatr varsa ve/veya radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi endike ise, radyoaktif iyot tutulumu olan radyonüklid sintigrafisi önerilir (Kahaly, Bartalena, & Hegedüs, 2011).

4. TEDAVİ

Graves hipertiroidizmini tedavi etmek için eşit derecede etkili üç yaklaşım önerilmektedir: Tiroid hormonlarının üretimini inhibe eden tıbbi tedavi, tiroid bezinin tamamen cerrahi olarak çıkarılması (total tiroidektomi) veya radyoaktif iyot (RAİ) ile indüklenen tiroid dokusunun küçülmesi. Hem hipertiroidizmin ilk atağında hem de tekrarlamada, paylaşılan bir karar verme sürecinde hasta seçiminin önemi vurgulanmalıdır (Kahaly, 2020).

4.1. Antitiroid İlaçlar

Antitiroid ilaçları (ATİ'ler), RAI'nin daha yaygın olduğu ABD'nin aksine, Asya, Avrupa ve Latin Amerika'da GH'nin en yaygın tedavisi olmuştur (Burch, Burman, & Cooper, 2012). Ancak son veriler, ATİ'nin şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde de en yaygın tedavi olarak kullanıldığını göstermektedir (Brito ve ark., 2020).

Birincil anti-tiroid ilaçları propiltiourasil (PTU) ve metimazoldür (MMI). Bunlar 4-6 haftaya kadar en yüksek etkinliğini göstermez, bu nedenle çoğu hasta tirotoksikoz anında semptomatik rahatlama için beta blokerlere ihtiyaç duyar. Beta blokerler semptomatik tirotoksikozu olan tüm hastalarda, yaşlı hastalarda ve taşikardi veya eş zamanlı kardiyovasküler hastalığı olanlarda önerilir. Hem verapamil hem de diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerlerinin oral yoldan uygulanmasının, β -adrenerjik bloker ajanları tolere edemeyen veya bu ajanlar için aday olmayan hastalarda hız kontrolünü sağladığı gösterilmiştir. (Ross ve ark., 2016).

Tiyonamid ilaçları, propiltiourasil ve metimazol, aktif olarak tiroid bezine taşınır ve tiroid hormonu sentezindeki önemli adımları inhibe eder. Propiltiourasil ayrıca T4'ten T3'e dönüşümünü destekleyen 5'-deiyodinazı da bloke eder; ancak bu etkinin klinik açıdan önemli olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (Cooper, 1984). Çalışmalar, metimazolün eşdeğer dozlarda propiltiourasilden daha etkili olduğunu, tiroid hormon seviyelerini daha hızlı düşürdüğünü ve ötiroidizme daha erken ulaştığını ortaya koymaktadır (Cooper, 1986, Okamura ve ark., 1987). Metimazol en uzun yarı ömre ve kabul edilebilir en düşük yan etki profiline sahiptir ve bu nedenle en yüksek etkinliğe sahip standart ATİ olarak kabul edilir (Cooper, 2005). MMI'nin başlangıç dozu, hipertiroidizmin şiddetine bağlı olarak genellikle günde bir kez 10-30 mg'dır (15-40 mg/gün). PTU, her 8 saatte bir 100 mg dozunda verilir ve dozlar bölünmüş olarak verilir. ATİ'lerin başlangıç dozu, tirotoksikoz iyileştikçe kademeli olarak azaltılabilir (titrasyon rejimi). Tiroid fonksiyon testleri tedavinin başlamasından 3-4 hafta sonra gözden geçirilir ve doz serbest T4 ve serbest T3 seviyelerine göre titre edilir. Hastaların önemli bir kısmı tedaviden 3-4 hafta sonra ötiroidizme ulaşır. TSH seviyeleri genellikle birkaç ay boyunca baskılanmış kalır ve bu nedenle erken tedavi yanıtının hassas bir endeksini sağlamaz. Titrasyon rejiminde ATİ'nin olağan günlük idame dozları 2,5-10 mg MMI ve 50-100 mg PTU'dur (Kahaly ve ark., 2018).

Bir ATİ, tercihen MMI, Amerikan ve Avrupa kılavuzlarına göre 12 ila 18 ay boyunca uygulanır. ATİ tedavisinin kesilmesi, hem biyokimyasal ötiroidizm (tiroidle ilişkili hormonların normal aralıkta olması) hem de serolojik dönüşüme (negatif TSH-R-Ab testi) ulaşıldıktan sonra endikedir (Ross ve ark., 2016, Kahaly ve ark., 2018 - Bahn ve ark., 2011). Nüksetme olasılığı en yüksek olan grup, ATİ'nin kesilmesinden sonraki ilk 6-12 aydır, ancak yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Şiddetli hipertiroidizm, büyük guatrlar veya sürekli yüksek TSH-R-Ab titreleri olan hastaların tedavi kesildiğinde nüks etme olasılığı en yüksektir, ancak sonucu tahmin etmek zordur. Tüm hastalar tedaviden sonraki ilk yıl ve sonrasında en azından yılda bir kez nüks açısından yakından takip edilmelidir (Kahaly ve ark., 2018).

ATİ'ye atfedilen en yaygın advers olaylar arasında döküntü (%3-6), pruritus (%2-3) ve ürtiker (%1-2) gibi minör kutanöz alerjik reaksiyonlar ile dispepsi (%3-4), bulantı/gastrik sıkıntı (%2,4) ve artralji (%1,6) yer alır. ATİ'ye karşı kutanöz reaksiyonlar tedavinin erken döneminde ortaya çıkar (Nakamura et al., 2007). Nadir ancak önemli yan etkiler arasında hepatit, lupus benzeri bir sendrom ve vakaların %0,1-1,0'ında görülen agranülositoz (nötrofil sayısı < 500/mL) bulunur. Agranülositoz, ATİ tedavisinin başlatılmasından sonraki 3 ay içinde aniden ortaya çıkma eğilimindedir (Yang ve ark., 2016 - (Nakamura ve ark., 2013).

4.2. Radyoaktif İyot

RAİ'nin avantajları arasında cerrahi riskten kaçınma ve hormon replasman tedavisinden potansiyel olarak kaçınma yer alır. Bununla birlikte, dezavantajları arasında tedavi başarısızlığı riski ve daha fazla RAI ile yeniden tedavi veya müteakip cerrahi ve ötiroid veya hipotiroid duruma ulaşmak için daha uzun bir aralık gerektiren kalıcı hipertiroidizm yer alır (Porterfield ve ark., 2008). RAI tedavisi yaşlılarda, önemli eş zamanlı hastalıkları olanlarda, cerrahi için kontrendikasyonları olanlarda, daha önce boyun radyasyonu geçirenlerde, küçük guatrlarda ve yüksek hacimli cerrahlara sınırlı erişimi olanlarda düşünülmelidir (Ross ve ark., 2016). RAI gebelikte ve emzirme döneminde kontrendikedir ve gebe kalma tedaviden en az 6 ay sonrasına ertelenmelidir. Uzun vadeli doğurganlık, düşük, ölü doğum veya yavruda doğuştan gelen kusurlar üzerinde zararlı etkilere dair bir kanıt yoktur (Sawka et al., 2008). Gravesli hastayı hipotiroid hale getirmek için yeterli RAI aktivitesi tek bir uygulamada, tipik olarak ortalama 10-15 mCi (370-555 MBq) dozunda uygulanmalıdır

(Ross ve ark., 2016). Antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyottan sadece 1-2 gün önce kesilmelidir, çünkü daha uzun süreler rebound hipertiroidizme neden olabilir. Antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyottan 3-5 gün sonra tekrar başlanabilir ancak nadiren gereklidir (Burch et al., 2001).

Radyoaktif iyot tedavisinin ardından, hipotiroidizmi tespit etmek ve ötiroidizmin geri kazanıldığından emin olmak için tiroid indeksleri sonraki 6 ay boyunca her 1-2 ayda bir izlenmelidir. Bundan sonra, tiroid testlerinin 1 yıl boyunca her 3 ayda bir ve ardından her 6-12 ayda bir ölçülmesi önerilir. Radyoaktif iyot, antitiroid ilaçlardan veya tiroidektomiden sonra nüks eden hastalarda birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir (Ginsberg., 2003).

4.3. Cerrahi

Tiroidektominin avantajları, neredeyse %100 iyileşme oranları, tesadüfi kanserlerin tanımlanması ve ötiroid veya hipotiroid durumların hızlı bir şekilde elde edilmesini sağlar (Ross ve ark., 2016). Tiroidektomi, kalıcı hipertiroidizm ve/veya ilk ATİ kürünün tamamlanmasından sonra tirotoksikozun tekrarlama, şüpheli tiroid kanseri, büyük tiroid bezi (>50-60 mL) ve kompresyon semptomları, nodüler guatr ve aktif GO, eş zamanlı hiperparatiroidizm ve gebelik (ikinci trimester) olan GD hastalarında endikedir (Ross ve ark., 2016, Kahaly ve ark., 2018 - Bahn ve ark., 2011). Tiroidektomi sonrası hipotiroidizm insidansı cerrahinin kapsamıyla ilişkilidir ancak 25 yıl içinde yaklaşık %50'dir (Wood & Franklyn, 1994). Özellikle şiddetli hipertiroidizmde Tiroidektomiden önce ATİ'ler gereklidir, böylece perioperatif komplikasyonlardan ve kontrol edilemeyen tiroid disfonksiyonundan kaçınılır (Ross ve ark., 2016, Kahaly ve ark., 2018).

Kılavuzlar, yüksek hacimli bir cerrahın başarısızlık oranını %1'in altına önemli ölçüde düşürdüğünü ve tiroidektomiyi GH için maliyet-etkin bir yaklaşım haline getirdiğini önermektedir (Genovese ve ark., 2012). tiroidektominin potansiyel olumsuz etkileri laringeal ödem, tekrarlayan laringeal sinir hasarı, hipokalsemi, kanama ve hipoparatiroidizmdir. Yukarıdaki komplikasyonların oranı deneyimli, yüksek hacimli cerrahlarda düşük kalır (Kandil, Noureldine, Abbas, & Tufano, 2013 - Dralle, 2014) ve geçici hipokalsemi ve tekrarlayan laringeal sinir hasarı riskleri sırasıyla <%10 ve <%1'dir (Dralle, 2014).

5. Tiroid Fırtınası

Tiroid fırtınası, Graves hastalığının nadir görülen ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur. Hipertiroidizmin semptomları abartılıdır ve önemli taşikardi, hiperpireksi, konjestif kalp yetmezliği, nörolojik bozukluk ve gastroenterolojik veya hepatik disfonksiyon içerebilir. Tanı için kesin kriterler Burch ve Wartofsky tarafından formüle edilmiştir (Burch & Wartofsky, 1993). Sıklıkla, cerrahi, travma, enfeksiyon veya iyot yükü tiroid fırtınasını hızlandırabilir (Gingsberg, 2003). Tiroid fırtınası, tanınması ve hemen tedavi edilmesi gereken tıbbi bir acil durumdur (Tablo 3.). Teşhis konulduktan sonra, tiroid fırtınası olan tüm hastalar agresif tıbbi tedavi için yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır. Daha sonra tedavi hem son organ hasarının ele alınmasını hem de ötiroid duruma ulaşılmasını içerir (De Almeida ve ark., 2022).

Tablo 3:Tiroid Fırtınasının Tedavisi (De Groot ve ark., 2022)

Destekleyici Önlemler

1. Dinlenme
2. Hafif sedasyon
3. Sıvı ve elektrolit replasmanı
4. Gerektiğinde beslenme desteği ve vitaminler
5. Oksijen tedavisi
6. Nonspesifik tedavi
7. Antibiyotikler
8. Kardiyovasküler destek
9. Soğutma battaniyeleri ve parasetamol ile desteklenen soğutma

Özel tedavi

1. Beta bloker ajanlar. Propranolol (her 4 saatte bir 60 ila 80 mg oral veya her 4 ila 6 saatte bir 1 ila 3 mg intravenöz), Düşük dozlarla başlayın. Yoğun bakım ortamında esmolol (250 mcg/kg ila 500 mcg/kg yükleme dozu, ardından 50 mcg/kg ila 100 mcg/kg/dakika).
2. Antitiroid ilaçlar (PTU 500–1000 mg yükleme, sonra her 4 saatte bir 250 mg veya Metimazol 60-80 mg/gün), sonra durum düzeldikçe azaltın
3. Potasyum iyodür (antitiroid ilaçların ilk dozundan bir saat sonra): her 6 saatte bir 250 mg oral
4. Hidrokortizon 300 mg intravenöz yükleme, sonra her 8 saatte bir 100 mg.

İkinci Basamak Tedavi

1. Plazmaferez
2. Oral T4 ve T3 bağlayıcı reçineler- kolestipol veya kolestiramin
3. Diyaliz
4. İyot alamayan hastalarda lityum
5. Tiroid cerrahisi

6. SONUÇ

Graves hastalığı, birden fazla organ sistemini etkileyen karmaşık bir hastalıktır. Tanı için, bariz hasta hariç, tüm hastalarda yüksek düzeyde şüphe gerekir. Mevcut tüm tedavilerin ciddi dezavantajları olduğundan, GH'da tedavi kararı kar/zarar oranları ortaya konarak hastayla beraber bireyselleştirilerek verilmelidir.

KAYNAKÇA

Antonelli, A., Ferrari, S. M., Ragusa, F., Elia, G., Paparo, S. R., Ruffilli, I., . . . Fallahi, P. (2020). Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(1), 101387. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387>

Bahn, R. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Garber, J. R., Greenlee, M. C., Klein, I., . . . Stan, M. N. (2011). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*, 21(6), 593–646. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0417>

Bartalena, L., & Fatourech, V. (2014). Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *Journal of Endocrinological Investigation*, 37(8), 691–700. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0097-2>

Burch, H. B., Burman, K. D., & Cooper, D. S. (2012). A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(12), 4549–4558. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2802>

Burch, H. B., Solomon, B. L., Cooper, D. S., Ferguson, P., Walpert, N., & Howard, R. (2001). The Effect of Antithyroid Drug Pretreatment on Acute Changes in Thyroid Hormone Levels after 131I Ablation for Graves' Disease1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(7), 3016–3021. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7639>

Burch, H. B., & Wartofsky, L. (1993). Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 22(2), 263-277.

BurchHB. Overview of the clinical manifestations of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, ed. *Werner & Ingbar's The Thyroid*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:434-440.

Cooper, D. S. (1984). Antithyroid drugs. *New England Journal of Medicine*, 311(21), 1353–1362. <https://doi.org/10.1056/nejm198411223112106>

Cooper, D. S. (1986). Which anti-thyroid drug? *The American Journal of Medicine*, 80(6), 1165–1168. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90679-04](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90679-04)

Cooper, D. S. (2005). Antithyroid drugs. *New England Journal of Medicine*, 352(9), 905–917. <https://doi.org/10.1056/nejmra042972>

Correction to: Patterns of Use, Efficacy, and Safety of Treatment Options for Patients with Graves' Disease: A Nationwide Population-Based Study by Brito JP et al. *Thyroid* 2020;30:357–364. DOI: 10.1089/thy.2019.0132. (2020b). *Thyroid*, 30(6), 938. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0132.correx>

De Almeida, R., McCalmon, S., & Cabandugama, P. K. (2022). Clinical review and update on the management of thyroid storm. *Missouri medicine*, 119(4), 366.

DeGroot LJ. Diagnosis and Treatment of Graves' Disease. [Updated 2016 Nov 2]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-

De Leo, S., Lee, S. Y., & Braverman, L. E. (2016). Hyperthyroidism. *The Lancet*, 388(10047), 906–918. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00278-6)

Diana, T., Wüster, C., Kanitz, M., & Kahaly, G. J. (2016). Highly variable sensitivity of five binding and two bio-assays for TSH-receptor antibodies. *Journal of Endocrinological Investigation*, 39(10), 1159–1165. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0478-9>

Dralle, H. (2014). Chirurgische Begutachtung von Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen. *Der Chirurg*, 86(1), 70–77. <https://doi.org/10.1007/s00104-014-2819-6>

Fatourechi, V. (2012). Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(4), 553–565. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.10.001>

Fatourechi, V., Ahmed, D. D. F., & Schwartz, K. M. (2002). Thyroid Acropachy: Report of 40 patients treated at a single institution in a 26-Year period. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(12), 5435–5441. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020746>

Geffner, D. L., & Hershman, J. M. (1992). β -Adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *The American Journal of Medicine*, 93(1), 61–68. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90681-z](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90681-z)

Genovese, B. M., Noureldine, S. I., Gleeson, E. M., Tufano, R. P., & Kandil, E. (2012). What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature. *Annals of Surgical Oncology*, 20(2), 660–667. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2606-x>

Ginsberg, J. (2003). Diagnosis and management of Graves' disease. *Cmaj*, 168(5), 575–585.

Kahaly, G. J. (2020). Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(12), 3704–3720. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa646>

Kahaly, G. J., Bartalena, L., & Hegedüs, L. (2011a). The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists Guidelines for Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: A European perspective. *Thyroid*, 21(6), 585–591. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.2106.ed3>

Kahaly, G. J., Bartalena, L., & Hegedüs, L. (2011b). The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists Guidelines for Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: A European perspective. *Thyroid*, 21(6), 585–591. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.2106.ed3>

Kahaly, G. J., Bartalena, L., Hegedüs, L., Leenhardt, L., Poppe, K., & Pearce, S. H. (2018). 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*, 7(4), 167–186. <https://doi.org/10.1159/000490384>

Kandil, E., Noureldine, S. I., Abbas, A., & Tufano, R. P. (2013). The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. *Surgery*, 154(6), 1346–1353. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.068>

Karga, H., Papapetrou, P. D., Korakovouni, A., Papandroulaki, F., Polymeris, A., & Pampouras, G. (2004). Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology*, 61(4), 466–472. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02110.x>

Lytton, S. D., Li, Y., Olivo, P. D., Kohn, L. D., & Kahaly, G. J. (2010). Novel chimeric thyroid-stimulating hormone-receptor bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulins. *Clinical & Experimental Immunology*, 162(3), 438–446. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04266.x>

Menconi, F., Marcocci, C., & Marinò, M. (2014). Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), 398–402. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.013>

Nakamura, H., Miyauchi, A., Miyawaki, N., & Imagawa, J. (2013). Analysis of 754 cases of antithyroid Drug-Induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4776–4783. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2569>

Nakamura, H., Noh, J. Y., Itoh, K., Fukata, S., Miyauchi, A., & Hamada, N. (2007). Comparison of Methimazole and Propylthiouracil in Patients with Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6), 2157–2162. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2135>

Nordyke, R. A. (1988). Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Archives of Internal Medicine*, 148(3), 626–631. <https://doi.org/10.1001/archinte.148.3.626>

Okamura, K., Ikenoue, H., Shiroomu, A., Sato, K., Yoshinari, M., & Fujishima, M. (1987). Reevaluation of the Effects of Methylmercaptoimidazole and Propylthiouracil in Patients with Graves' Hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 65(4), 719–723. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-4-719>

Porterfield, J. R., Thompson, G. B., Farley, D. R., Grant, C. S., & Richards, M. L. (2008). Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's disease). *World Journal of Surgery*, 32(7), 1278–1284. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9566-0>

Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., . . . Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other

Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343–1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>

Sawka, A. M., Lakra, D. C., Lea, J., Alshehri, B., Tsang, R. W., Brierley, J. D., . . . Goldstein, D. P. (2008). A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clinical Endocrinology*, 69(3), 479–490. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x>

Wémeau, J., Klein, M., Sadoul, J., Briet, C., & Vélayoudom-Céphise, F. (2018). Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Annales D Endocrinologie*, 79(6), 599–607. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002>

Wood, A. J., & Franklyn, J. A. (1994). The management of hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine*, 330(24), 1731–1738. <https://doi.org/10.1056/nejm199406163302407>

Yang, J., Zhu, Y., Zhong, J., Zhang, J., Weng, W., Liu, Z., . . . Dong, M. (2016). Characteristics of Antithyroid Drug–Induced Agranulocytosis in Patients with Hyperthyroidism: A Retrospective Analysis of 114 Cases in a Single Institution in China Involving 9690 Patients Referred for Radioiodine Treatment Over 15 Years. *Thyroid*, 26(5), 627–633. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0439>

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA
HASTALIKLARINDA İLERİ ARAŞTIRMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com