

8. BÖLÜM

BASEDOW-GRAVES HASTALIĞI

Hünkar AĞGÜL¹

GİRİŞ

Graves hastalığı ilk olarak 1835 yılında Dr. Robert James Graves tarafından tanımlanmıştır. Almanca ve Fransızca konuşulan ülkelerde, 1840 yılında egzoftalmik guatrı tanımlayan Karl von Basedow'un adıyla "Basedow Hastalığı" olarak da bilinir. Graves hastalığı, hipertiroidizm, guatr, göz hastalığı (orbitopati) ve bazen pretibial veya lokalize miksödem olarak adlandırılan dermopatiden oluşabilen otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığı tirotoksikozun en yaygın nedenidir (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Graves hastalığının (GH) insidansı ile ilgili veriler özellikle uygulanan yöntemlere duyarlıdır. Bazı bölgelerde hastane kayıtları Graves hastalığı olan hastaları eksik kaydetme eğilimindedir. Bununla birlikte özellikle İskandinav ülkelerinde hiçbir vatandaş ülke çapındaki kayıtlara kaydedilmeden kan testi yaptıramayacağından bu ülkelerden elde edilen veriler Graves hastalığı epidemiyolojisi hakkında en güvenilir bilgi kaynaklarıdır. Graves hastalığı prevalansı genel po-

pülasyonda yaklaşık %1 ila %1,5'tir. Hastalığın insidansı yılda 20 ila 30 yeni vaka/100000'dir(2). Graves hastalığı tüm dünyada kadınların yaklaşık % 2'sini ve erkeklerin ise % 0.2'sini etkiler (kadın / erkek oranı yaklaşık 10:1). Graves hastalığı en çok 20 ila 50 yaş arasındaki yetişkinlerde görülür ve 40 yaşın altındaki hipertiroidizmlili hastaların birçoğunda Graves hastalığı olduğu öngörülebilir (3).

Avrupa Graves Orbitopati Grubu'na (EUGOGO) göre Graves Orbitopatisinin(GO) prevalansı Avrupa ve Japonya'da sırasıyla 10.000 kişide 10 ve 10.000 kişide 16'dır. Bu nedenle Graves' li hastaların yaklaşık % 5'inde ayırt edici GO belirtileri vardır, ancak birçok hastada hafif oftalmopati belirtilerine sahip olduğundan daha az tanınabilir hastalığa sahiptir. Ayrıca, GO semptomları hipertiroidizmin aşikâr olarak çıkması öncesinde, sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilir. Ek olarak, bu tür hastaların yaklaşık %2'si, optik nöropati ile birlikte şiddetli GO geliştirir ve bunların da yaklaşık % 50'si sonunda dekompresyon cerrahisine ihtiyaç duyar. GO ile birlikte pretibial miks ödem prevalansı 10.000 kişide 0.15 olarak bildirilmiştir(4).

¹ Uzm.Dr, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, haggul@nku.edu.tr

Graves Hastalığı Tedavisinde Yeni Tedaviler

Graves hastalığı tedavisi uzun yıllardır önemli ölçüde değişmedi, ancak ufukta büyük değişiklikler izlenmektedir. Tiroidal ve ekstratiroidal Graves hastalığı için yeni ve hastalığa özgü tedaviler, esas olarak hastalığın ana otoantijenlerini ve / veya immünolojik yanıtta önemli bir rol oynayan molekülleri hedeflemeyi amaçlamaktadır. Graves hastalığının gelecekteki nedensel olarak yönlendirilmiş tedavisi büyük olasılıkla TSHR'yi bloke eden veya TSHR otoantikorlarının uyarıcı etkisini bloke eden monoklonal antikorları veya küçük molekülleri içerecektir. Bu bağlamda, bir insan anti-TSHR monoklonal antikorunun (K1-70) faz I çalışmaları devam etmektedir(22). Önemli bir endişe, bu antikorun TSH etkisi ile ilgisi olmayan geleneksel olmayan sinyalleşme potansiyeline sahip olmasıdır. Bunların dışında TSHR'ye spesifik küçük molekül antagönistler ile ilgili çalışmalar bildirmiş olmakla beraber henüz yeterli çalışma yoktur. Teprotumumab insulin-like growth factor 1 reseptörüne bağlanarak etki eder ve Graves oftalmopatisi için ABD'de FDA onayı almıştır(23). İki randomize kontrollü çalışmada (n> 300) mikofenolat mofetilin orbital inflamasyon, diplopi, göz kası hareketliliği, proptozis ve GO-QOL (Graves orbitopatisinde yaşam kalitesi) üzerinde yararlı etkileri olduğunu ve yüksek oranda fayda oranı ve güven verici güvenlik profili ile birlikte göstermiştir. GO'li hastalarda Tocilizumab, ve Rituximab ile bazı çelişkili çalışmalar vardır(24). Iscalimab (tiroid hücrelerinin ve orbital hücrelerin yüzeyinde ifade edilen CD40'ı hedefleyen antikor), tedavi edilmemiş Graves hipertiroidizmi olan hastalara uygulandığında yaklaşık % 50 yanıt oranına yol açmıştır(25). Bu nedenle TSHR'ye karşı daha yeni, daha güçlü ve oldukça spesifik küçük moleküller, biyolojikler ve reseptör peptitlerinin geliştirilmesi, TSHR otoantikorlarının patofizyolojik etkilerini iyileştirebilir(2).

SONUÇ

Graves Hastalığı en sık görülen tirotoksikoz sebebi olup, tanısı genellikle spesifik klinik özelliklerle konulabilmekle birlikte arada kalınan vakalarda antikor, doppler USG, sintigrafik yöntemlerle tanı netleştirilebilmektedir. Graves Hastalığı birçok sistemi etkileyen bir hastalık olduğundan multidisipliner yaklaşım takip ve tedavide önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Wemeau J-I, Klein M, Sadoul J-L, Briet C, Vélau-oudom-Céphise F-L, editors. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. Annales d'endocrinologie; 2018: Elsevier.
2. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. 2020;6(1):1-23.
3. Burch HB, Cooper DSJJ. Management of Graves disease: a review. 2015;314(23):2544-54.
4. Campi I, Salvi M. Graves' Disease. 2018.
5. Shoback D, Gardner DG. Greenspan's basic & clinical endocrinology: McGraw-Hill education; 2018.
6. Roti E, Uberti EDJT. Iodine excess and hyperthyroidism. 2001;11(5):493-500.
7. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. 2020;34(1):101387.
8. Kung AWJCe. Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. 1995;42(3):303-8.
9. Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. 2013;339(6123):1084-8.
10. Menconi F, Hasham A, Tomer YJJoei. Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon- α . 2011;34(1):78-84.
11. Tomer Y, Davies TFJEr. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. 1993;14(1):107-20.
12. Weetman APJNRE. Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. 2010;6(6):311.

13. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12).
14. Pokhrel B, Bhusal K. Graves Disease. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2020.
15. Dong AC, Stagnaro-Green AJT. Differences in diagnostic criteria mask the true prevalence of thyroid disease in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. 2019;29(2):278-89.
16. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-421.
17. Bobanga ID, McHenry CRJBP, Endocrinology RC, Metabolism. Treatment of patients with Graves' disease and the appropriate extent of thyroidectomy. 2019;33(4):101319.
18. Wiersinga WMJE, Metabolism. Graves' disease: can it be cured? 2019;34(1):29.
19. Badiu CJAE. Williams Textbook of Endocrinology. 2019;15(3):416.
20. Zuhur SS, Elbukun G, Yildiz I, Kadioglu P, Erol S, Sahin S, et al. External Validation of the GREAT Score in Turkish Patients with Graves' Hyperthyroidism Treated with the Titration Regimen Method of Antithyroid Drugs: A Multicenter Study. *Horm Metab Res.* 2019;51(10):627-33.
21. Simsir IY, Ozdemir M, Duman S, Erdogan M, Donmez A, Ozgen AGJE. Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients. 2018;62(1):144-8.
22. Furmaniak, J., Sanders, J. & Rees Smith, B. Blocking type TSH receptor antibodies. *Autoimmun. Highlights* 4, 11–26 (2013)
23. Smith, T. J. et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* 376, 1748–1761 (2017). This paper is a clinical trial report showing the first highly successful use of an IGF1R-blocking monoclonal antibody in the treatment of moderate to severe GO.
24. Ye, X. et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clin. Endocrinol.* 86, 247–255 (2017)
25. Kahaly, G. J. et al. A novel anti-Cd40 monoclonal antibody, iscalimab, for control of Graves' hyperthyroidism - a proof-of-concept trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 105, dgz013 (2020)