

Metimazol Tedavisine Bağlı Serum Kreatin Kinaz Yüksekliği

Creatine Kinase Level Increase Detected During Methimazole Treatment
Endokrinoloji ve Metabolizma

Başvuru: 22.12.2015
Kabul: 19.02.2016
Yayın: 19.02.2016

Buket Yılmaz Bülbül¹, Mehmet Çelik¹, Sibel Güldiken¹, Semra Aytürk¹, Funda Üstün¹

¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Günümüzde hipertiroidi nedeniyle antitiroid ilaçlar sık kullanılmaktadır. Metimazole bağlı kreatin kinaz yüksekliği nadir görülen yan etkilerden biridir. Kreatin kinaz yüksekliği, rabdomiyoliz gelişme riski nedeniyle dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Biz bu yazımızda, Graves hastalığı nedeniyle metimazol tedavisi başlanan, takibinde miyalji şikayeti ortaya çıkan ve kreatin kinaz yüksekliği saptanan hastayı sunduk.

Anahtar kelimeler: *Hipertroidizm, Miyalji, Kreatin kinaz*

Abstract

Antithyroid drugs are commonly used in the treatment of hyperthyroidism. Creatine kinase level elevation is a rare side effect of methimazole, which is important for the risk of the development of rhabdomyolysis. In this report, we presented a patient with myalgia and creatine kinase level increase detected during methimazole treatment given for Graves disease.

Keywords: *Hyperthyroidism, Myalgia, Creatine kinase*

Giriş

Graves hastalığı hipertiroidinin en sık sebebidir. Bu hastalığın tedavi seçenekleri arasında antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi bulunmaktadır. Antitiroid ilaç kullanan hastaların %6'sında kaşıntı, deri döküntüsü, ürtiker, artralji gibi minör yan etkiler görülmektedir. Bu yan etkiler sıklıkla kendiliğinden düzelmekte, gerektiğinde antihistaminik ilaçlar tedaviye eklenmektedir. Hastaların %0,3'de ise metimazole bağlı agranülositoz, vaskülit, kolestatik hepatit ve propiltiourasile bağlı nekrotik hepatit gibi ciddi yan etkiler görülmektedir. Bu durumda antitiroid ilaç kullanımı kesilerek diğer tedavi seçenekleri önerilir¹. Bu yazıda, Graves hastalığı nedeniyle metimazol tedavisi başlanan ve ardından şiddetli miyalji şikâyeti ile başvuran bir olguyu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Otuzbir yaşında erkek hasta, son iki ayda belirginleşen kilo kaybı, çarpıntı ve sinirlilik şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Bilinen hastalığı olmayan ve ilaç kullanım öyküsü bulunmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde; kan basıncı: 120/80 mmHg, nabız: ritmik, 106/dk idi. Tremoru mevcuttu. Boyun muayenesinde tiroid bezinin grade 1b olduğu tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde, serum sT3 ve sT4 düzeyi yüksek, Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi baskılı olarak tespit edildi. Tiroid otoantikörleri pozitif. Tam kan sayımı ve biyokimya testleri normal sınırlardaydı (Tablo). Tiroid Doppler-ultrasonografisinde, her iki lobun heterojen, psödonodüler görünümde olduğu, vaskülaritenin belirgin olarak arttığı saptandı. Tiroid teknesyum sintigrafisinde, bilateral diffüz hiperplazi ve artmış homojen aktivite tutulumu mevcuttu. Tiroid iyot uptake testinde, uptake değerleri 2. sa % 60,9, 24.sa % 78,9 olarak hesaplandı. Graves tanısı konulan hastaya metimazol tb 2x10 mg ve propranolol tb 2x40 mg tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci ayında yaygın vücut ağrısı şikayeti ile polikliniğe başvuran hastanın laboratuvar tetkiklerinde tiroid hormon düzeylerinin kontrol altında olduğu, ancak karaciğer fonksiyon testlerinde ve özellikle kreatin kinaz düzeylerinde belirgin artış olduğu görüldü

(Tablo). İlaça bağlı miyopati geliştiği düşünülen hastanın metimazol tedavisi kesildi. Hastaya böbrek fonksiyonlarının korunması amacıyla intravenöz hidrasyon ve asetilsistein tb 1200 mg/gün tedavisi başlandı. Metimazol tedavisinin kesilmesinden bir gün sonra miyalji şikayeti azalan hastanın kreatin kinaz değeri 9705 U/l geriledi. Tedavi kesildikten dört hafta sonra yapılan tetkiklerinde aşikar hipertiroidisi olan hastanın, karaciğer fonksiyon testleri ve kreatin kinaz değeri normal olarak saptandı (Tablo).

Tablo: Tedavöncesivesonrası laboratuvar sonuçları

	Tedavi öncesi	Metimazol tedavisi 2. ay	Metimazol tedavisi kesildikten bir ay sonra	Propiltiourasil tedavisi 5. ay
sT ₃ (2-4,2 pg/ml)	20	2,63	4,29	2,93
sT ₄ (0,8-1,8 ng/dl)	6,17	0,55	1,52	0,88
TSH (0,55-4,78 IU/ml)	0,019	1,6	0,015	7,89
Anti-Tg (0-60 IU/ml)	15,4			
Anti-TPO (0-60 IU/ml)	842			
TRAP (>14 U/l)	53,80			
AST (0-34 U/l)	26	168	22	16
ALT (0-55 U/l)	22	61	14	21
GGT (12-64 U/l)	-	23	18	16
ALP (40-150 U/l)	-	182	163	141
Üre (15-55 mg/dl)	39	34	41	29
Kreatinin (0,72-1,25 mg/dl)	0,61	0,9	1,02	1,17
CK (30-200 U/l)	173	15047	214	180

Tablo 1

Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçları

Hipertiroidiye yönelik olarak propiltiourasil tb 3x100 mg başlandı. Miyalji yakınması olmayan ve serum kreatin kinaz düzeyi normal olan hasta takibe alındı.

Tartışma

Miyopati, kas yapısında, fonksiyonlarında veya metabolizmasındaki bozuklukları içeren heterojen bir durumdur. Miyopati esasında, hafif miyaljiden, akut böbrek yetmezliğine neden olan rabdomiyolize kadar çeşitli derecelerde sorunlar görülebilmektedir². Miyopati kalıtsal nedenlere bağlı olarak gelişebileceği gibi, ilaç kullanımı ve çeşitli endokrinolojik hastalıkların seyri sırasında da olabilir³. Kronik hipotiroidi miyopatisinde, kas hipertrofisi, kas güçsüzlüğü ile serumda kreatin kinaz yüksekliği saptanabilmektedir⁴. Tedavi edilmemiş hipertiroidi hastalarının yaklaşık %60-80'inde kas güçsüzlüğü görülmekte ve bu hastalarda serum kreatin kinaz düzeyi genellikle normal seyretmektedir⁵. Yazıda sunulan vakanın da, Graves hastalığına bağlı hipertiroidisi olup, tedavi öncesi serum kreatin kinaz düzeyleri normal sınırlarda idi.

İlaça bağlı miyopati, kas hastalıklarının sık sebeplerindedir. İlaça bağlı miyopati, doğrudan miyotoksisite, inflamatuvar miyopati, indirekt kas hasarı ya da kombine mekanizmalar sonucunda oluşmaktadır^{6,7}. Suzuki ve ark.⁸, metimazol tedavisine bağlı kreatin kinaz yüksekliği olan dört erişkin Graves hastasında metimazol dozu azaldıktan ve tedaviye levotiroksin ekledikten sonra şikayetlerin azaldığını tespit etmişlerdir. Ito ve ark.⁹ ise, metimazole bağlı miyalji ve kreatin kinaz artışı olan bir vakada, ilaç kesildikten sonra şikayetlerin gerilediğini bildirmişlerdir. Ancak, tedaviye propiltiourasil ekledikten sonra tekrar kreatin kinaz düzeylerinde artış meydana gelmiştir. Düşük dozlarda başlanan propiltiourasil, hastada kreatin kinaz yüksekliğine neden olmamıştır⁹.

Metimazol tedavisi sonrası gelişen kreatin kinaz yüksekliğinin nedeni tam olarak açıklanamasa da, hipertiroidi tedavisi sonrası hızla dokularda oluşan göreceli hipotiroidinin bu duruma sebep olduğu ileri sürülmektedir⁸⁻¹¹. Bizim vakamızda da miyalji geliştiğinde sT4 düzeyi normal sınırların altındaydı ve metimazol tedavisi kesildikten sonra hastanın şikayetleri düzeldi. Sonuç olarak, metimazol kullanan ve miyalji şikayeti ile başvuran hastalarda, serum kreatin kinaz düzeyi gözden geçirilmeli, gerektiğinde ilaç kesilerek uygun hidrasyon tedavisi önerilmelidir.

Referanslar

1. Larry Jameson J L, De Groot L J (Editors). Endocrinology Adult and Pediatric 7.th edition. Philadelphia; Elsevier-Saunders: 2015. p. 1456-7.
2. Zuckner J. Drug- related myopathies. Rheum Dis Clin North Am. 1994; 20:1017-32.
3. Yılmaz S. İlaça bağlı miyopatiler. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008;34:129-54.
4. Garder DF. The neuromuscular system and brain in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental & clinical text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 836-41.
5. Garder DF. The neuromuscular system and brain in Thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental & clinical text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 637-43.
6. Lane RJ, Mastaglia FL. Drug-induced myopatihesin man. Lancet. 1978;2:562-6.
7. Sieb JP, Gillessen T. Iatrojenic and toxic myopathies. Muscle Nerve. 2003; 27:142.
8. Suzuki S, et al. Elevation of serum creatine kinase during treatment with anti-thyroid drugs in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease. A novel side effect of anti-thyroid drugs. Arch Intern Med. 1997;157:693-6.
9. Ito T, et al. A case of elevation of serum creatine kinase with anti-thyroid medications for Graves' disease. J Endocrinol Metab. 2012;2:244-7.
10. Mizuno H, et al. Elevation of serum creatine kinase in response to medical treatment of Graves' disease in children. Acta Paediatr. 2006;243-5.
11. Kim H, et al. Elevation of serum creatinine kinase during methimazole treatment of Graves' disease in a 13-year-old girl and a literature review of similar cases. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2015;20:106-9.