



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK  
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HASTANESİ ÇOCUK  
ENDOKRİNOLOJİSİ BÖLÜMÜNE 2000-2017 YILLARI ARASI  
BAŞVURAN GRAVES HASTALARININ DEMOGRAFİK  
ÖZELLİKLERİ, KLİNİK İZLEMİ, TEDAVİ SEÇİMİ VE TEDAVİ  
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Emine Malhun KAPLAN**

SAMSUN – 2018



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK  
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HASTANESİ ÇOCUK  
ENDOKRİNOLOJİSİ BÖLÜMÜNE 2000-2017 YILLARI ARASI  
BAŞVURAN GRAVES HASTALARININ DEMOGRAFİK  
ÖZELLİKLERİ, KLİNİK İZLEMİ, TEDAVİ SEÇİMİ VE TEDAVİ  
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emine Malhun KAPLAN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan Murat AYDIN**

SAMSUN – 2018

## TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi, çalışması, düzenlenmesi aşamasında bilgi, tecrübe ve yardımlarından yararlandığım değerli tez hocam Prof. Dr. H. Murat AYDIN'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaőan her zaman yanımızda olan Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR'e ve Ondokuz Mayıs niversitesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ında bulunan saygıdeğer hocalarıma;

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıőtıđımız yan dal uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma saygıyla teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresinde en zor anlarımda benden desteğini asla esirgemeyen Dr. Zehra SUCU'ya, Dr. Fatih EREN'e ve Dr. Hatice ALBAYRAK'a, servis devirlerini en güzel şekilde yapan Dr. Fatma ALAÇAM'a;

Her anımda desteklerini esirgemeyen, emekleri üzerimde sonsuz olan biricik anneme ve babama, en büyük destekçim abime, sevgisiyle her zaman yanımda olan eőim Op. Dr. nder KAPLAN'a, dünyanın en güzel duygusunu tattıran prenses kızım AYMİRA'ya sonsuz sevgi ve teőekkürlerimle...

Dr. Emine Malhun KAPLAN

2018 - SAMSUN

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.Tiroid Bezinin Gelişimi ve İşlevleri .....	3
2.1.1.Embriyoloji, Histoloji ve Anatomi .....	3
2.1.2.Fizyoloji.....	4
2.1.2.1. Tiroid Hormon Sentez ve Salınımı .....	4
2.1.2.2. Tiroid Hormonlarının Hücreler üzerindeki Etkisi.....	5
2.2.Tiroid Hormonların Değerlendirilmesi .....	7
2.3.Tiroid Bezinin Ultrasonografi ile Görüntülenmesi .....	8
2.3.1.Tiroid Nodülü.....	8
2.4.Hipertiroidizm.....	9
2.4.1.Çocuk ve Ergenlerde Hipertiroidizm Nedenleri .....	11
2.4.2.Graves Hastalığı .....	11
2.4.2.1. Graves Hastalığı Klinik Belirtiler .....	13
2.4.2.2. Graves Hastalığı Laboratuvar Bulguları .....	16
2.4.2.3. Graves Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri .....	17
2.4.2.4. Graves Hastalığında Tedavi Yöntemleri .....	18
2.4.2.4.1 Antitiroid İlaç Tedavisi .....	19
2.4.2.4.2 Radyoaktif İyot Tedavisi.....	24
2.4.2.4.3 Cerrahi Tedavi .....	27
3.HASTALAR ve YÖNTEM .....	28
4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA .....	48
6.SONUÇ.....	56
7.KAYNAKLAR .....	57

## KISALTMALAR

<b>TSH</b>	: Tiroid Stimüle edici Hormon
<b>Tg</b>	: Tiroglobülin
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>T4</b>	: Tetraiyodotironin
<b>TRH</b>	: Tirotropin Relasing Hormon
<b>MCT 8</b>	: Monokarboksilat transporter 8
<b>MCT 10</b>	: Monokarboksilat transporter 10
<b>OATP1C1</b>	: Organik anyon taşıyıcı polipeptid
<b>TR<math>\alpha</math>1</b>	: Tiroid Reseptör $\alpha$ 1
<b>TR<math>\alpha</math>2</b>	: Tiroid Reseptör $\alpha$ 2
<b>TR<math>\beta</math>1</b>	: Tiroid Reseptör $\beta$ 1
<b>TR<math>\beta</math>2</b>	: Tiroid Reseptör $\beta$ 2
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin Relasing Hormon
<b>SHBG</b>	: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
<b>2,3 DPGA</b>	: 2,3 difosfogliserat
<b>Anti-TPO</b>	: Antitiroid Peroksidaz antikoru
<b>Anti TG</b>	: Antitiroglobulin antikoru
<b>TRAb</b>	: TSH reseptör antikoru
<b>DSÖ/WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>TRSAb</b>	: Tirotropin Reseptör Stimüle Edici Antikor
<b>TRBAb</b>	: Tirotropin Reseptör Bloke Edici Antikor
<b>cAMP</b>	: Siklik AMP
<b>TBII</b>	: TSH bağlanmasını inhibe eden immünglobulin
<b>RAIU</b>	: Radyoaktif İyot Uptake
<b>RAI</b>	: Radyoaktif İyot
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>NK</b>	: Doğal öldürücü hücre
<b>MTZ</b>	: Metimazol
<b>PTU</b>	: Propiltiyourasil

<b>G-CSF</b>	: Granülosit koloni uyaran faktör
<b>ANCA</b>	: Antinötrofil sitoplazmik antikor
<b><sup>131</sup>I</b>	: İyot-131
<b>VKI</b>	: Vucüt Kitle İndeksi
<b>SDS</b>	: Standart Deviasyon Skoru
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>TFT</b>	: Tiroid Fonksiyon Testi



## TABLULAR LİSTESİ

Tablo I. Hipertiroidi semptomları ve görülme sıklığı.....	10
Tablo II. Hipertiroidizmin klinik bulguları.....	15
Tablo III. Tedavi yaklaşımları.....	19
Tablo IV. Metimazol ve Propiltiyourasil arasındaki farklar.....	20
Tablo V. Çocuklarda antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etkiler.....	22
Tablo VI. Çocukluk çağında antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki oranları.....	23
Tablo VII. Olgularımızın başvuru yakınma sıklığı.....	35
Tablo VIII. Olguların Vücut Ağırlığı (VA), Boy ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ölçümlerinin persentil ve Standart Sapma Skoru SSS değerleri.....	36
Tablo IX. Graves hastaların başvuru sırasında bakılan laboratuvar değerleri.....	38
Tablo X. Tiroid ultrasonografi sonuçları.....	39
Tablo XI. Cinsiyet değişkeni ile relaps varlığı arasındaki ilişki.....	42
Tablo XII. Tanı yaşı aralığı değişkeni ile relaps varlığı arasındaki ilişki.....	42
Tablo XIII. sT4 değişkeni ile relaps varlığı arasındaki ilişki.....	43
Tablo XIV. Tiroid hacmi değişkeni ile relaps varlığı arasındaki ilişki.....	43
Tablo XV. Olgularda son durum değerlendirilmesi.....	45

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Olguların Cinsiyet Durumuna Göre Dağılımı.....	33
Şekil 2. Olguların Geldikleri Yere Göre Dağılımı.....	33
Şekil 3. Olguların Tanı anındaki Yaş Dağılımı.....	34
Şekil 4. Olguların Pubertal ve Prepubertal Dağılımı.....	34
Şekil 5. Fizik Muayenede Saptanan Bulguların Cinsiyete Göre Dağılımı .....	37
Şekil 6. Fizik Muayene Bulguların Puberte Durumuna Göre Dağılımı.....	37
Şekil 7. Olguların Remisyona Girme Süre Dağılımı.....	46
Şekil 8. Kız Olguların Remisyona Girme Süre Dağılımı.....	47
Şekil 9. Erkek Olguların Remisyona Girme Süre Dağılımı.....	47



## ÖZET

**Giriş:** Graves Hastalığı guatr, hipertiroidizm ve oftalmopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Çocuk ve ergenlerde hipertiroidizmin en sık nedenidir. İmmün sistem harekete geçerek TSH reseptör antikoru üretir ve bu antikolar tiroid bezini uyararak dolaşımda tiroid hormon düzeylerinin artmasına neden olur. Klinik tanı tiroid hormonlarının ölçülmesi ile doğrulanır. Serum tiroksin (T4), triiodotironin (T3), serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri yüksektir. TSH düzeyleri normal düzeylerin altına baskılanmıştır. Tiroid peroksidaz antikoru da dahil olmak üzere TSH reseptör antikoru pozitiftir. Graves hastalığının tedavisi antitiroid ilaçlar, tiroidektomi ve radyoaktif iyot verilmesi ile yapılmaktadır. Anti-tiroid ilaç tedavisine uzun dönem uyum güçtür ve bu durum başarı oranının düşmesinin temel nedenidir. Bu nedenle cerrahi olarak tiroid bezinin çıkarılması veya Radyoaktif İyot ile tiroid bezinin ablasyonu diğer tedavi seçenekleridir. Anti-tiroid ilaç kesildikten sonra relaps gözlenmesi, tedavi uyumsuzluğu, relaps varlığı ve tedavi yan etkisi durumunda diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Antitiroid ilaç tedavisi ile birinci veya ikinci yılın sonunda remisyon oranı %20-40 olarak bildirilmiştir. Küçük yaş (<5 yaş), büyük guatr volümü, düşük vücut kitle indeksi, yüksek sT4 düzeyi ( $sT_4 > 4 \text{ ng/dL}$ ,  $50 \text{ pmol/L}$ ), başlangıçta ve tedavi kesilmeden önce yüksek TRAb düzeyi ( $> \times 4$  kat), kısa tedavi süresi (<24 ay) remisyonu olumsuz etkileyen etmenlerdir. Bu yaklaşımdan yola çıkarak, kliniğimize başvuran Graves hastalığı tanısı alan hastaların başvuru semptomları ve bulguları, tiroid hormonları ve tiroid otoantikör düzeyleri, tedavi rejimleri, yan etkiler, tedavi sonuçlarını belirlemek amacı ile bu çalışmayı planladık.

**Method:** Kliniğimizde 2004-2017 yılları arasında tanı alan Graves hastalığı tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda Graves hastalığı tanısı alan 45 hasta değerlendirildi. Hastalarımızın %66,7'si kız, %33,3'ü erkektir. Hastalarımızın %35,6'sı prepubertal, %64,4'ü pubertaldir. Hastalarımızın %48,8'inde ailede tiroid hastalığı öyküsü mevcuttu. Hastalarımızın ortalama tanı yaşı  $13,44 \pm 2,78$  yıldır.

Başvuruda Graves hastalığı olan tüm hastalara antitiroid ilaç tedavisi başlandı. Olguların 10'u remisyon sağlanan, 3'ü remisyon sağlanamayan toplam 13 (%28,8) olguda medikal tedavi devam ettiği, sekizinde (%17,8) cerrahi tedavi, ikisinde (%4,4) RAI tedavi uygulandığı, 22'sinde (%48,9) medikal tedavinin tamamlandığı saptandı.

Cerrahi ya da radyoaktif iyot tedavisinin en sık nedenleri relaps varlığı, medikal tedavi ile remisyonun sağlanamaması ve nodül varlığı idi. Antitiroid ilaç yan etkileri Graves hastalığı olan bir hastada gözlendi, alerjik döküntü gelişti.

**Tartışma:** Graves Hastalığının prognoza etki eden faktörler ele alındığında; tanı yaşının relaps açısından önemli olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Graves hastalığı, hipertiroidi, radyoaktif iyot tedavisi

## ABSTRACT

**Introduction:** Graves' disease is an autoimmune disease characterized by goiter, hyperthyroidism and ophthalmopathy. It is the most common cause of hyperthyroidism at childhood and adolescence. The immune system activates and produces TSH receptor antibodies, which stimulate the thyroid gland and increase the thyroid hormone levels circulatory system. The clinical diagnosis is confirmed by measuring the thyroid hormones. The serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T4 and free T3 levels are high. TSH levels were suppressed below normal levels. TSH receptor antibodies, including thyroid peroxidase antibody, are positive. The treatment of Graves disease is done with antithyroid medications, thyroidectomy and radioactive iodine medication. The long-term adaptation to anti-thyroid drug therapy is difficult and this is the main reason for the decrease in success rate. Therefore, the surgical removal of the thyroid gland or ablation of the radioactive iodine with the thyroid gland are the other treatment options. The observation of relapse after antithyroid drug is discontinued treatment adherence, other treatment options should be considered in case of relapse and side effects of presence. The remission rate at the end of the first or the second year with antithyroid drug therapy was reported as 20-40%. The small age (<5 age), large goitre volume, low body mass index, high Free T<sub>4</sub> level (FreeT<sub>4</sub>>4ng/dL, 50 pmol/L), at the beginning and before the treatment discontinuation high TRAb level (<x4 times), short drug treatment (<24 months) are the factors that influences the remission negatively. Based on this approach, we have planned this study with the aim of determining the patients', who were admitted to our clinic with the diagnosis of Graves' disease, the admission symptoms and the findings, thyroid hormones and the thyroid autoantibody levels, treatment regimens, side effects and the treatment outcomes.

**Method:** The patients diagnosed with Graves' disease in our clinic between the years 2004-2017 were retrospectively evaluated.

**Results:** In our study, 45 patients with Graves' disease were evaluated. 66,7% of our patients are female and 33,3% are male. 35,6% of our patients are prepubertal and 64,4% are pubertal. 48,8% of our patients had a family history of thyroid disease. The average diagnosis age of the patients is  $13,44 \pm 2.78$  years.

All the patients with Graves' disease in the admission were started with antithyroid drug therapy. 10 cases were in remission provided, three of patient can not be remission a total of 13 (28.8%) continued medical treatment of patients, eight (17.8%) surgery, two (4.4%) RAI therapy is applied, in 22 (48.9%) medical treatment was completed.

The most frequent causes of the surgical or the radioactive iodine treatment were relapse presence, being not able to provide remission with medical treatment and nodule presence. The antithyroid drug side effects has been observed in 1 patient with Graves disease, an allergic rash developed. One patient with Graves' disease was found to have thyroid papillary carcinoma.

**Discussion:** When the factors affecting the prognosis of Graves disease are considered; the age of diagnosis was found to be important for relapse.

**Keywords:** Graves' disease, hyperthyroidism, radioactive iodine treatment

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Graves Hastalığı guatr, hipertiroidizm ve oftalmopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Çocuk ve ergenlerde hipertiroidizmin en sık nedenidir. İnsidansı yaklaşık 1-2/10000' dir. Görülme sıklığı 11-15 yaşları arasında zirve yaparken, kızlarda erkeklere göre 5-8 kat sık görülür.

Graves hastalığının patogenizinde genetik yatkınlık, immün sistem ve çevresel etmenler birlikte rol oynar. İmmün sistem harekete geçerek TSH reseptör antikorları üretir ve bu antikorlar tiroid bezini uyararak dolaşımında tiroid hormon düzeylerinin artmasına neden olur.

Gravesli çocuklarda en sık görülen yakınma ve bulgular guatr, taşikardi, sinirlilik ve artmış nabız basıncıdır. İştah artışına rağmen kilo kaybı görülebilir. Tiroid bezi fizik muayenede yumuşak, ağrısız, düzgün yüzeyli ve diffüz büyümüştür. Göz bulguları çocuklarda erişkinlere göre daha nadir ve daha hafiftir.

Klinik tanı tiroid hormonlarının ölçülmesi ile doğrulanır. Serum tiroksin (T4), triiodotironin (T3), serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri yüksektir. TSH düzeyleri normal düzeylerin altına baskılanmıştır. Tiroid peroksidaz antikoru da dahil olmak üzere TSH reseptör antikorları pozitifdir.

Graves hastalığının tedavisi antitiroid ilaçlar, tiroidektomi ve radyoaktif iyot verilmesi ile yapılmaktadır. Hastalarda tedaviye uyum, aile ve hasta ile birlikte değerlendirilerek tedavi modeli seçilmelidir. Antitiroid ilaç tedavisi çocuklarda hipertiroidizmin başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. Ancak bu tedavide uzun süreli uyum zorluğu ve yüksek relaps riski bulunmaktadır. En yaygın kullanılan antitiroid ilaç karbimazol, bunun aktif metaboliti metimazol ve propiltiourasildir. Çocuklarda iki yıl antitiroid tedavi ile remisyon oranı %25' dir. İlaç tedavisine yeteri kadar uyum sağlanamıyorsa, ilaç tedavisi ile kalıcı remisyon sağlanamamışsa veya şiddeti yan etkiler nedeniyle ilaç kullanılmıyorsa radyoaktif iyot veya cerrahi tedavi endikedir.

Bu çalışmanın amacı hastanemizin ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Graves Hastalığı tanısı konulmuş ve takipleri süren hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, takip sonuçların tespit edilmesi ve bu konuda yapılacak olan ileri çalışmalara dayanak olması amaçlanmıştır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 TİROİD BEZİNİN GELİŞİMİ VE İŞLEVLERİ

#### 2.1.1. EMBRİYOLOJİ – HİSTOLOJİ - ANATOMİ

Tiroid bezi embriyoda ilk oluşan endokrin organdır. Dördüncü haftada ilkel farinksin foramen çekum bölgesinde endodermal bir kabartı şeklinde belirir. Daha sonra dil kökünden aşağıya doğru, tiroglossal kanalı takip ederek göç eder ve yedinci haftanın sonunda trakeanın önüne, krikoid kıkırdağın hemen altına yerleşirken normal şeklini alır(1,2,3).

Göç sırasında sorun olursa ektopik yerleşim gösterir. Göç hiç başlamayabilir, kesintiye uğrayabilir ya da normal lokalizasyonuna geçebilir. En sık dil kökünde (lingual tiroid bezi), daha az sıklıkla hiyoid kemiğin hemen altında kalır, nadiren mediastinumuna kadar inebilir. Tiroglossal kanal bu süreçte dejenere olur ve kaybolur. Bazen embriyonel artık olarak tiroglossal kist şeklinde hayatın ileri dönemlerine kadar kalabilir. Ektopik tiroid dokusu, tiroid nodülleri ve tiroglossal kistler klinik değerlendirilmede birbirine karışabilir(4).

Primordial tiroid bezi farinks tabanında oluşmaya başladığında içi boş, kovuk gibidir. Daha sonra solid kitle halini alır. İkinci-üçüncü trakeal kıkırdağın hemen önünde yer alan küçük bir isthmus bölgesiyle birbirine bağlı iki loptan oluşur(5,6,7). Vakaların yaklaşık yarısında isthmus üzerinde yukarı doğru uzanan piramidal lop bulunabilir.

Tiroid bezi ağırlıklı olarak follikül hücrelerini ve ultimo-brankiyal cisimden köken alan parafolliküler ya da C hücrelerini içerir. Follikül hücreleri T3, T4 ve kolloid üretirken, C hücreleri kalsitonin sentezler(9).

Yaklaşık üçüncü ay sonunda fonksiyonel olmaya başlar(4). Önce folliküllerde kolloid ortaya çıkar, sonra iyot tutulumu ve tiroid hormonları belirlemeye başlar. Yirminci hafta civarında tiroid stimulan hormon (TSH) ve tiroksin düzeyleri yükselmeye başlar ve 35. haftada erişkin düzeyine erişir(1,5,7).

Tiroid hücreleri tek sıra halinde 100-300 mikron çapında kapalı folliküller oluşturur. Tiroid hormon sentezi tiroid hücrelerinde ve bu folliküllerin içerisindeki kolloidde gerçekleşir(1,2,7).

Tiroid lopları erişkinde yaklaşık 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 1 cm kalınlığındadır. Hemen arkalarında rekürrent sinir uzanır, cerrahi sırasında özellikle korunması gerekir. Loplara trakeayı her iki yandan sararlar, arka kenarları özefagus ile komşudur. Tiroid bezinin aşırı büyüdüğü durumlarda (guatr) trakea ve özefagusa bası gelişebilir. Her iki lobun arkasında üst ve orta kesimlerine denk gelecek şekilde birer çift, toplam dört adet paratiroid bezi yer alır(5,6).

Tiroid bezi çok iyi kanlanır. Hipertiroidi sırasında oskültasyon ile üzerinde gürültü (bruit) duyulabilir, palpasyonla vibrasyon alınabilir. Tiroid bezini saran kapsül paratrakeal fasiyaya tutunduğu için yutkunmakla hareketlidir(3,7).

## **2.1.2. FİZYOLOJİ**

### **2.1.2.1. Tiroid Hormon Sentez Ve Salınımı**

Triiyodotironin ve tetraiyodotironin sentezi başlıca altı basamaktan oluşur(9);

1. İyodun bazal membranda yakalanarak hücre içine alınması (yakalama)
2. İyodun oksidasyonu ve tiroglobulin üzerindeki tirozine bağlanması (organifikasyon)
3. İyotlu tirozinin eşleşerek triiyodotironin ve tetraiyodotironin oluşturması (eşleşme)
4. Follikül içindeki tiroglobulinin pinositoz ile hücre içine alınması ve proteolizise uğrayarak serbest T3 ve T4'ün kana salınması
5. İyodotirozinlerin tiroid hücresi içerisinde deiyodinize edilmesi (açığa çıkan iyot tekrar sentezde kullanılır)
6. T4'ün tiroid hücresi içerisinde 5' deiyodinize edilerek T3'e dönüşmesi

Tiroid aksı, tiroidin çalışmasını düzenler ve dokulara yeterli hormonun ulaşmasını sağlar. Tiroid stimüle edici hormon (TSH, tirotropin) ön hipofizden salgılanır ve tiroid hormon sentezi sırasındaki önemli basamakları uyarmaktadır.



Tiroid bezi tiroid hormonlarının sentezi, depolanması ve salgılanmasından sorumludur. Tiroid hormonlarının ana yapısını bir eser element olan iyot oluşturur. Tiroid hormon sentezi yeterli miktarda iyodun tiroid içine girmesi, tiroid içinde normal çalışan iyot metabolizması ve normal tiroglobulin (Tg) sentezine bağlıdır(9).

Tiroglobulin içerisinde monoiodotirozin ve diiodotirozin denilen tirozin rezidülerinin birleşmesi sonucu triiyodotironin (T3) ve tetrayodotironin (T4) ismi verilen tiroid hormonları sentezlenir. Tiroid bezi başlıca T4, az miktarda da T3 sentezler, aktif form olan T3' ün önemli bir kısmı T4' ün periferik deiyodinizasyonundan kaynaklanır. Dolaşan tiroid hormonlarının hipofizer tirotrop hücreler üzerinde, onları hipotalamik "tirotropin releasing" hormon (TRH) etkilerine karşı desensitize edici, negatif feed-back etkileri vardır.

Vücutta dolaşan tiroid hormonlarının %99' undan fazlası, proteinlere (en çok tiroksin bağlayıcı globuline) bağlı olarak bulunur. Sadece serbest tiroid hormonları hücreye girer. Daha aktif olan form T3' tür. Nükleer reseptörler aracılığı ile tüm vücutta çok sayıda oksidatif olayı kontrol ederler. Tüm metabolik hızı ayarlayan önemli hormonlardır(9).

### **2.1.2.2. Tiroid Hormonlarının Hücreler Üzerindeki Etkisi**

Tiroid bezinden iki ana hormon sentezlenir ve salınır, bunlar T4 ve T3'tür. Tiroksin prohormondur ve T3'den daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Triiyodotironin ise biyolojik olarak aktif hormondur ve nerede ise tüm dokularda mevcut olan spesifik nükleer reseptörler ile etkileşerek enerji üretimini ve metabolik hızı düzenler. Triiyodotironin; pubertenin, santral sinir sisteminin sağlıklı gelişimini sağlar, kardiyak, hepatik nörolojik ve müsküler fonksiyonlarda önemli proteinlerin sentezini düzenler, fetal ve postnatal büyüme ve gelişmede rol alır. Bu çeşitli etkiler hipertiroidi de görülen farklı ve değişken semptomlardan sorumludur(13,15).

Dolaşımdaki serbest tiroid hormonların monokarboksilat transporter 8 (MCT8), MCT10 ve organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP1C1) gibi hücre özel taşıyıcılar ile hücre zarından hücre içine alınır(14,15).

Hücre içine alınan tiroid hormonları iki şekilde etki gösterir:

1. Hücre içindeki adenil siklaz, piruvat kinaz, hipofizdeki 5' deiyodinaz gibi bazı enzimlerin aktivitesini; mitokondriyal proteinlerin; glukoz ve amino asit taşıyıcıların aktivasyonlarını düzenler (non-genomik etki).
2. Çekirdeğe ulaşarak değişik dokularda değişik genlerin transkripsiyonu başlatarak proteinlerin mRNA sentezini artırır (genomik etki). Genomik etkisi saatler hatta günler sonra ortaya çıkarken, non-genomik etkisi hızlı gelişir(14,15,16).

T3'ün çekirdek zarında bağlandığı tiroid reseptör  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  (TR $\alpha 1$ , TR $\alpha 2$ ) ile TR $\beta 1$  ve TR $\beta 2$  dokulara göre farklılık gösterir. Beyin dokusunda daha çok TR $\alpha$ , karaciğerde TR $\beta$ , kalp kasında her ikisi bulunur. Tiroid hormon reseptörlerindeki genetik mutasyon tiroid hormon direncine yol açar.

T3 tüm hücrelerin mitokondri sayılarını ve oksijen kullanımını artırarak bazal metabolizmayı hızlandırır. Beyin ve testis dokusu hariç Na/K ATP' az pompasını aktive ederek enerji tüketimine yol açar. Genomik ve non genomik etkisi vücut ısısında artışa neden olur.

Santral sinir sisteminin gelişmesinde ve fonksiyon kazanmasında tiroid hormonlarının çok önemli etkisi vardır. Eksikliğinde sinir hücreleri ve sinapslar yeterli sayıya ulaşamazlar. Yenidoğan döneminde tedavi gecikirse geri dönüşümü olmayan mental geriliğe neden olur. Ekstremitelerde fizik incelemesinde tendon reflekslerinin relaksasyon zamanında uzama neredeyse tanı koyduracak kadar önemli bir bulgudur. Fazlalığında ise hiperrefleksi ve ellerde ince tremor görülebilir. Hipertiroidi iskelet kasında protein kaybına ve proksimal kaslarda zayıflığa (miyopati) neden olur(14,17,18).

Kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkiye sahiptir. Fazlalığı taşikardiye neden olur. Periferik vasküler direnci azaltıp, kısmen intravasküler hacmi artırarak kardiyak debiyi artırır. Hipotiroidide tersi etkiler görülür(9,17).

Tiroid hormonları diğer birçok hormonun sentez, duyarlılık ve yıkımını etkiler. Eksikliğinde gonadotropin releasing hormon (GnRH) sentezi etkilenir, gecikmiş ergenlik görülür. Büyüme hormonunun salınımını etkileyerek boy kısalığına yol açar. Strese kortizol yanıtı azalmıştır. Seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyini ve aromataz aktivitesini artırır. Fazlalığında erkeklerde artmış total testosteron düzeyine rağmen jinekomasti görülmesine yol açar. Kadınlarda menstrüasyon ile ovulasyon düzensizliğine yol açarak infertiliteye neden olur(9,17,18).

Eritrosit içerisindeki 2,3 difosfogliserat (2,3 DPGA) konsantrasyonunu artırarak dokular daha fazla oksijen verilmesini kolaylaştırır. Eritropoietin düzeyini dolayısıyla eritrosit sayısını da artırır, ancak eritrosit yıkımını da uyardığı için intravasküler hacimde pek artış olmaz(9,17).

Gastrointestinal sistem üzerine etkisi fazlalığında bağırsak sisteminde motilite artışı ve ishal atakları görülürken, eksikliğinde kabızlık olur. Safra kesesi hareketlerini de hızlandırır(17,18).

Kemik yıkımını, daha az olarak kemik yapımını hızlandırır. Hipertiroidide uzun süreli etkiye bağlı olarak osteoporoza yol açar. Hiperkalsiüri, nadiren hiperkalsemi görülür(9,17,18).

İskelet ve kalp kasında, yağ dokusunda ve lenfositlerde  $\beta$  adrenarjik reseptör sayısını ve katekolaminlerin reseptör sonrası aktivitesini artırır. Hipertiroidi tedavisinde  $\beta$  adrenarjik blokaj gerekebilir(9,17,18).

## **2.2. TİROİD HORMONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tiroid fonksiyon bozukluğu genellikle tiroid bezinin primer bozukluğundan kaynaklandığı için, serum TSH ölçümü, tiroid fonksiyon bozukluğu olup olmadığını saptamak için en sık kullanılan birinci basamak testtir(10).

Tiroid hormon düzeyindeki en küçük değişiklik, TSH düzeyini ters logaritmik olarak değiştirmekte ve tiroid hormonları normal aralıkta kalsa bile hipofiz bezinde TSH salgısında belirgin değişikliğe yol açmaktadır. Bu durum TSH' ı tiroid fonksiyon değişikliklerinin değerlendirilmesinde en değerli test yapar.

Serumda serbest T4 (sT<sub>4</sub>) ve serbest T3 (sT<sub>3</sub>) ölçümleri klinik veya subklinik hipertiroidi ayırımında kullanılmaktadır(11).

Tiroid dokusunun değişik komponentlerine karşı gelişen antikorların ölçümü tiroid hastalığının otoimmün yapısı hakkında bilgi verir. Otoimmün tiroid hastalığı en kolay tiroid peroksidaz (TPO) ve Tg'ye karşı gelişmiş, dolaşan antikorların ölçümü ile saptanabilir. Otoimmun tiroid hastalığı olan hastaların hemen tamamında, Graves hastalarının ise yaklaşık %80'inde antitiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) pozitifdir. Bu antikorlar, yaşla artan bir sıklıkta ötiroid kadınların %5-15'inde, ötiroid erkeklerin %2' den fazlasında pozitif olarak bulunabilir(12). TSH reseptör antikor (TRAb), Graves Hastalarında TSH reseptörüne bağlanarak TSH salgılanmasını arttıran ve tiroid bezinin büyümesine sebep olan otoantikordur(13).

### **2.3. TİROİD BEZİNİN ULTRASONOGRAFİ (USG) İLE GÖRÜNTÜLENMESİ**

Ultrasonografi tiroid volümünü, nodül varlığını ve nodül boyutunu belirlemede oldukça hassas bir yöntemdir. USG, hem tanısal amaçlı (tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi) hem tedavi amaçlı (kist aspirasyonu, etanol enjeksiyonu, lazer terapi vb.) kullanılır. Ayrıca verilen tedavinin etkinliğini izleme, tiroid nodüllerinin boyutunu takip etme, tiroid kanserli hastalarda bölgesel lenf nodlarını operasyon öncesi tespit etme amacı ile kullanılır(24).

Hasta supin pozisyonda yatırılır. Boyun ekstansiyonda olmalıdır. Küçük bir yastıkla boynun desteklenmesi ile alt poller daha görünür hale gelir. USG ile transvers ve longitudinal görüntüler alınır, ölçümler yapılır. WHO tarafından önerilen formüle göre tiroid volümleri hesaplanır(25).

$$\text{Volüm (ml)} = \text{Derinlik (cm)} \times \text{Genişlik (cm)} \times \text{Uzunluk (cm)} \times \pi/6$$

#### **2.3.1. Tiroid Nodülü**

Nodüler guatrda, tiroid bezinde bir veya daha fazla alanda büyüme ve yapısal ve/veya fonksiyonel transformasyon mevcuttur. Nodüller tek veya çok sayıda olabilirler. Tiroid fonksiyon bozukluğu, otoimmün tiroid hastalığı ve tiroidit yokluğunda nodül varlığı "basit nodüler guatr" olarak tanımlanır.

Basit nodüler guatrli hastalarda nodüllerin nasıl geliştiği bilinmemekte, ancak iyot eksikliği ve TSH uyarılması arasında ilişki olduğu düşünölmektedir. İyot eksikliği TSH salgılanmasını artırmakta ve TSH uyarısı devam ederse nodöl gelişmektedir. Follikölde yer alan her hücrenin TSH' in uyarıcı etkisine farklı cevap vermesi nodöl oluşumunda temel mekanizmadır. Nodöl oluşumunda diğer bir etken, büyüyen tiroid dokusunu beslemek için hızla gelişen kapillerlerin fragil olması nedeniyle kolay kanaması; bunun sonucunda doku içerisinde hemorajik nekroz ve fibrozis gelişimi, bu dokuların skar ve kalsifikasyonla iyileşmesidir. Bazı folliküllerin kolloid ile dolması ise, kolloid kistlerin oluşumuna yol açmaktadır(10).

Tiroid nodülleri prevalansı çocuklarda az iken, yaşla birlikte artmaktadır. Özellikle yaşlılar, kadınlar ve iyot eksikliği olan bölgelerde yaygındır. Kadın-erkek oranı 4:1'dir(26).

#### **2.4. HİPERTİROİDİZM**

Hipertiroidi, tiroid bezinden tiroid hormon sentez ve sekresyonunun artmasıdır(11). Hipertiroidiye yol açan mekanizma tiroid hormon sentez ve sekresyonunda artış, tiroid foliköl hücre harabiyeti ile önceden oluşmuş tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salınımı, ekzojen tiroid hormonu veya iyot preparatı alımı olabilir(12).

Tiroid hormonlarının fazlalığı tüm fizyolojik sistemi etkilemektedir. Bu etkiler, T3'ün spesifik membran taşıyıcıları ile hücre içerisine alınması, intraselüler T3'ün nükleer reseptörler ile etkileşerek birçok farklı genin transkripsiyonunu düzenlemesinden kaynaklanır. T3 fazlalığı beta adrenarjik reseptör aktivitesinde artış ile sonuçlanır(13).

Hipertiroidinin klinik belirtileri, sinirlilik, sıcağa tahammölsüzlük, kilo kaybı, uykusuzluk, çarpıntı, dikkat süresinde kısalma, ishal ve menstrüel düzensizliği içermektedir. Hipertiroidi bulguları ise taşikardi, tremor, nemli cilt, kas güçsüzlüğü, göz kapağı retraksiyonu, tendon reflekslerinin canlı olması, sistolik hipertansiyon, boyda hızlı uzamadır(16).

**Tablo I.** Hipertiroidi semptomları ve görülme sıklığı (16)

<b>Semptom</b>	<b>Sıklık (%)</b>
Sinirlilik	80-95
Yorgunluk	50-80
Çarpıntı	65-95
Dispne	65-80
Kilo kaybı	50-85
Sıcak intoleransı	40-90
Oligomenore	45-80
İştah azalması	10-65
Terleme	50-90
Diyare	8-33
Göz bulguları	50-60

Hipertiroidi çocukluk çağında nadir görülmektedir. Graves hastalığı çocuklarda hipertiroidiye yol açan nedenlerin %95' ini oluşturmaktadır(14). Diğer nedenler nadir görülmektedir.

### 2.4.1. Çocuk ve Ergende Hipertiroidizm Nedenleri:

#### 1. Tiroid hastalıkları

- Graves hastalığı
- Tiroiditler  
Subakut tiroidit  
Hashimoto tiroditi tirotoksikozu
- Otonom fonksiyonel nodül  
Toksik adenom  
Hiperfonksiyonel papiller veya folliküller karsinoma  
McCune Albright sendromu
- Ailevi otoimmün hipertiroidizm  
( TSH reseptör gen mutasyonu )

#### 2. Pitüiter hastalıklar

- TSH salgılayan pitüiter adenom
- Pitüiter tiroid hormon direnci

#### 3. Ektopik tiroid doku

- Struma ovarii
- Metastatik tiroid folliküller karsinoma

#### 4. Diğerleri

- Eksojen tiroid hormon alımı
- İyot alımına bağlı ( Jod- Basedow fenomeni )
- $\beta$ hCG salgılayan tümörler

### 2.4.2 Graves Hastalığı

Guatr, hipertiroidizm ve oftalmopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Çocuk ve ergenlerde hipertiroidizmin en sık nedenidir. İnsidansı yaklaşık 1-2/10000'dir(18). Görülme sıklığı 11-15 yaşları arasında zirve yaparken, kızlarda erkeklere göre 5-8 kat sık görülür. Graves hastalığı olan çocukların % 60'ında ailede bir otoimmün tiroid hastalığı öyküsü vardır(19).

Hastalığın patogenezinde genetik yatkınlık, immün sistem ve çevresel etmenler birlikte rol oynar. Bilinmeyen bir nedenle immün sistem harekete geçerek TSH reseptör antikorları üretir ve bu antikorlar tiroid bezini uyararak dolaşımda tiroid hormon düzeylerinin artmasına neden olur.

Genetik yatkınlık poligenik özellikler taşır. 6p21(HLA genleri), 2q33(CTLA-4), 1p13(PTPN22 gen), 14q31, 18q21, 20q13 ve Xq21 gibi çeşitli kromozomal bölgeler sorumlu tutulsa da tek bir gen tanımlanamamıştır. Ayrıca kimyasallar, ilaçlar, enfeksiyonlar, sigara kullanımı, östrojen, iyot/iyot içeren ilaçlar ve stres de patogeneizde rol alır(17).

Graves hastalığı, diyabetes mellitus, Addison hastalığı, vitiligo, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, myastenia gravis, periyodik paralizi, idiyopatik trombositopenik purpura ve pernisiöz anemi gibi endokrin veya endokrin olmayan diğer otoimmün hastalıklar ile birliktelik tanımlanmıştır. Down sendromu ve belki de DiGeorge sendromu (22q11 delesyonu) olan çocuklarda Graves hastalığı riski artmıştır(23).

Graves hastalığında tiroid bezi ve retroorbital alanda plazma hücreleri ve lenfosit infiltrasyonu görülür. Aktive B lenfositler; tiroid bezinde, periferik dolaşımdan daha yüksek oranda bulunur. T suppressor hücreindeki yetmezlik nedeniyle TSH antijeni ile duyarlanmış T helper hücreler, B hücreler ile etkileşime geçer. Bu B hücreler plazma hücresine farklılaşarak tirotropin reseptör stimüle edici antikor (TRSAb) üretirler. TRSAb, TSH reseptörlerine bağlanarak cAMP' yi uyarır ve bu da tiroid hiperplazisi ve kontrolsüz fazla tiroid hormon yapımı ile sonuçlanır.

Tirotropin reseptör bloke edici antikor (TRBAb) genellikle kronik otoimmün tiroiditte saptanmasına rağmen Graves hastalığında da üretilebilir ve klinik süreç bu iki antikorun oranları ile ilişkilidir. Ayrıca dolaşımda diğer tiroid doku antijenleri olan tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı da antikorlar saptanabilir(20).



Göz kasları ile tiroid dokusu arasındaki antijenik benzerlik nedeniyle oftalmopati gelişmektedir. Retroorbital adipositlerde, TSH reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir. Otoantikolar, ekstraoküler kaslar ve orbital fibroblastlara bağlanıp fibroblastlardan glikozaminoglikan yapımını uyararak kas hücreleri için sitotoksik etki oluştururlar(21,22).

#### **2.4.2.1 Graves Hastalığı Klinik Belirtiler**

Çocuklarda klinik seyir oldukça değişkendir. Başlangıçta mizaç değişiklikleri, hiperaktivite, okul başarısında azalma gibi yakınmalar gözden kaçabilmekte ve prepubertal çocuklarda ergenlere göre tanının 6-12 ay daha gecikmesine neden olabilmektedir. Huzursuzluk, kolay ağlama, emosyonel labilite ve motor hiperaktivite en erken yakınmalardır. Dikkat süresi azalmış, uyku kalite ve süresi kısalmıştır. Gravesli çocuklarda en sık görülen yakınma ve bulgular guatr, taşikardi, sinirlilik, terleme ve artmış nabız basıncıdır. İştah artışına rağmen kilo kaybı görülebilir. Büyüme izlemlerinde uzama hızı artar ve kemik yaşı ilerler. Kemik mineral yoğunluğu erişkinler ile karşılaştırıldığında sıklıkla düşüktür, ancak ötiroidizm sağlandıktan iki yıl sonra kemik mineral yoğunluğu normal düzeylere gelir. Kas güçsüzlüğü ve ellerde titreme görülebilir(20,27,28).

Tiroid bezi fizik muayenede yumuşak, ağrısız, düzgün yüzeyli ve diffüz büyümüştür. Tiroid bezinde vaskülarite ve kan akımı artışına bağlı palpasyonda tril alınabilir ve oskültasyonda üfürüm duyulabilir. Guatr; tiroid bezinin her bir lobu bireyin el başparmağının son falanksı büyüklüğünü geçmemelidir. Daha büyük olması guatr olarak nitelendirilir. Guatr saptanması inspeksiyon ve palpasyonla yapılabildiği gibi ultrasonografi ile bezin boyutları ölçülerek de yapılır.

DSÖ' nün önerdiği manuel tiroid boyutları derecelendirmesinde(25):

Grade 0: Tiroid bezi inspeksiyon ya da palpasyonla saptanamaz.

Grade 1: Boyun normal pozisyondayken tiroid inspeksiyonla görülmez ama palpe edilebilir.

Grade 2: Boyun normal pozisyondayken net bir şekilde tiroid bezi görünür.

Göz bulguları çocuklarda erişkinlere göre daha nadir ve daha hafiftir. Proptozis, göz kapağında retraksiyon, kemozis, konjonktival damarlanma artışı, diplopi, gözde sulanma ve ağrı, batma hissi görülebilir. Diğer bulgular; taşikardi, hipertansiyon, artmış nabız basıncı, ellerde ince tremor, derinin nemli ve sıcak olması, proksimal kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinde artmadır. Atriyal fibrilasyon nadir bir komplikasyondur. Papiller kas disfonksiyonuna bağlı mitral yetmezlik geliştiğinde apikal sistolik üfürüm duyulabilir(20,27,28).

Graves hastalığının 3-4 yaşından önce geliştiği çocuklarda kronik ishal, konuşma ve dil gelişiminde problemler, mental retardasyon ve kraniosinostoz gelişebilir(29,30). Eller genellikle sıcak ve ıslaktır. Cafe au lait (sütlü kahve) lekeleri, özellikle erken puberte ile birlikte ise McCune-Albright sendromu tanısı düşündürür, fakat eğer guatr yok ise tirotoksikozis facititia akla gelmelidir. Hastaların yarısından fazlasında oftalmik anormallikler mevcuttur. Ciddi oftalmopati çocuklarda erişkinlere göre daha az bulunur ancak gözlerini dikerek bakmak ve hafif propitozis sıklıkla fark edilebilir. Göz aşağı doğru baktığında üst göz kapağında takipte gecikme (*lid lag*), konverjans bozukluğu, üst göz kapağında retraksiyon ve nadiren göz kırpma bulunabilir. Gözde ağrı, göz kapağında eritem, kemozis, ekstraokuler kas fonksiyonlarında azalma ve görme keskinliğinde azalma görülebilir. Ekzoftalmus çoğu hastada fark edilir, ancak genellikle hafiftir(19). Graves hastalığında gelişen oftalmopatinin etiyopatogenezi henüz tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, etkilenen her iki dokuda da benzer antijenler olduğu ve immün yanıtın tiroid bezinden başka göz kasları ve retroorbital dokuyu da tuttuğu düşünülmektedir(32).

Tiroid krizi veya tiroid fırtınası, akut başlangıçlı, hipertermi, ciddi taşikardi, kalp yetmezliği ve huzursuzluk ile karakterizedir. Hızlı seyir göstererek deliryum, koma ve ölümlerle sonuçlanabilir. Travma, enfeksiyon, radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi ile tetiklenebilir(20).

<b>Tablo II. Hipertiroidizmin klinik bulguları (62)</b>	
<b>İlişkili Değişiklik</b>	<b>Bulgu / Semptom</b>
Artmış katekolamin etkileri	Sinirlilik Çarpıntı Taşikardi Atriyal aritmiler Sistolik hipertansiyon Tremor
Hipermetabolizma	Artmış terleme, Parlak, düz deri Sıcak intoleransı Yorgunluk Kilo kaybı-artmış iştah Artmış bağırsak hareketleri (hiperdefekasyon) Hiperkinezi
Miyopati	Güçsüzlük Periyodik paralizi Kalp yetmezliği - dispne
Çeşitli	Proptozis, sabit bakış, ekzoftalmus, göz kapağının kapanmaması Oftalmopati Saç dökülmesi, Onikoliz, Konsantrasyon bozukluğu, Kişilik değişikliği (duygusal labilite) Guatr, Tiroid üfürümü, Ağrılı bez Akut tiroid fırtınası

#### 2.4.2.2 Graves Hastalığı Laboratuvar Bulguları

Serumda total ve serbest tiroksin (T<sub>4</sub>), triiyodotironin (T<sub>3</sub>) düzeyleri artmış, TSH düzeyleri normal sınırların altına baskılanmıştır. Bazı olgularda serum T<sub>3</sub> düzeyi yüksek, serbest T<sub>4</sub> düzeyi normaldir. Bu durum T<sub>3</sub> toksikozu olarak bilinmektedir. Tiroide karşı gelişen antikorlar (TRSAb, TRBAb, anti TPO, anti Tg) bulunur. TRAb ve sT<sub>4</sub> düzeyi arasında pozitif uyum vardır. TRAb pozitifliği beş yaş üstü ile karşılaştırıldığında beş yaş altında daha yüksektir ve bu yaşta klinik bulgular daha ağırdır(20,33,34). Serumda ölçülebilen diğer iki antikor antitiroglobulin (antiTG) ve tiroid peroksidaz (antiTPO) antikorlarıdır. Ancak, bunlar Graves hastalığı için sensitif ve spesifik değildir. Bu antikorlardaki yükseklik kronik otoimmün tiroiditi olan hastalarda Graves hastalığından daha belirgindir.

Graves hastalığında TSH reseptör antikor pozitifliği tanıda önemlidir. Negatif çıkan olgularda tanıdan birkaç hafta sonra tekrarlandığında pozitifleşebilir. TSH reseptör antikorlarının moleküler yapısı heterojendir ve hastalığın seyri sırasında biyolojik aktivitesi değişme eğilimindedir(35). TSH reseptör antikorları TSH reseptörlerini uyarabilir veya bloke edebilir. Tiroid stimulan antikorlar baskın gelirse hipertiroidi, tiroid blokan antikorlar baskın gelirse hipotiroidi gözlenir(36).

TSH reseptör antikorları iki yöntemle ölçülebilir. Bunlardan ilki reseptör yöntemleridir ve bu yöntemde I<sup>125</sup> kaplı TSH kullanılmaktadır. TSH reseptör antikorları TSH reseptörüne bağlanmak için TSH ile yarışır. Reseptör yöntemleri I<sup>125</sup> ile kaplanmış TSH' nın TSH reseptörüne bağlanmasının yarışmalı inhibisyonu esasına dayanmaktadır. Bu yöntem ile tespit edilen TSHRAb, TSH bağlanmasını inhibe eden immunglobulin (TBII) olarak da adlandırılmaktadır. İkinci yöntem ise "bioassay" yöntemidir ve kültür hücreleri kullanılır. Bu yöntemde TSHR stimülasyonu veya inhibisyonunun göstergesi olarak siklik AMP (cAMP) üretimi ölçülür. Böylece TSHRAb' lerinin TSH reseptör aktivitesini uyarma veya inhibe etme kapasitesi ölçülebilmektedir. "Bioassay" yöntemleri çoğu merkezde araştırma amaçlı kullanılmaktadır(37,38).

TSH reseptör antikorunun fonksiyonel durumu ile ilgili bilgi verse de, pahalı olması, teknik uzmanlık gerektirmesi ve uygulama için zaman gerektirmesi nedeni ile kullanımı kısıtlıdır. Reseptör yöntemi ile TSH reseptörlerine (TSHR) bağlanan tüm antikorlar ölçülmektedir(37,38).

TSH reseptör antikoru diğer tiroid hastalıklarında da pozitif bulunabilir. TSH reseptör antikorunun ağrısız tiroiditte %9,2, subakut tiroiditte %6,7, hipotiroidide %9 ve multinodüler guatrda %17,2 oranında pozitif bulunabileceği gösterilmiştir(39). TSH bağlanmasını inhibe eden immunglobulin tetkik yöntemlerinde TSH aktivitesini uyarıcı veya bloke eden antikorlar arasında ayırım yapılamaz(35).

Büyüme hızında artış olan olgularda kemik yaşında hızlı ilerleme görülebilmektedir. Kemik dansitesi tanıda azalmış bulunabilir ancak tedavi ile normale döner(28,34).

Tiroid sintigrafisi toksik adenom ile ayırıcı tanı yapılmasında kullanılır. <sup>99</sup>Tc veya <sup>131</sup>I tiroid sintigrafisinde diffüz artmış tutulum görülür(28).

Serum T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> düzeylerinin artmış, TSH'nin baskılı olması genellikle tanısaldır. Palpe edilen tiroid nodülü varsa, tiroid sintigrafisinde artmış tutulum gösteren nodül ve azalmış tutulum gösteren çevre doku varlığında fonksiyonel adenom tanısı konur. Serum T<sub>4</sub> düzeyi artmış, TSH düzeyi normal ancak hipertiroidizm bulguları olmayan olgularda tiroid hormon bağlayıcı proteinde artış; hipertiroidizm bulguları olup, TSH düzeyi baskılanmamış olan olgularda ise pitüiter adenom veya tiroid hormon direnci araştırılmadığıdır. Çocuklarda toksik multinodüler guatr varlığında TSH reseptör aktive mutasyonları veya McCune Albright sendromu akla gelmelidir. Ekzojen tiroid hormon alımı ise tiroglobulin düşüklüğü nedeniyle Graves hastalığından ayrılır(19,28).

#### **2.4.2.3. Graves Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri**

Graves hastalığında tiroid bezini görüntülemek amacı ile tiroid ultrasonografisi kullanılmalıdır. Tiroid ultrasonografisi tiroid bezinin anatomik lokalizasyonu, parankimin yapısını ve içeriğindeki solid kistik oluşumları ayırt etmede kullanılan hem ucuz hem de kolay ulaşılabilen bir tetkiktir.

Hipertiroidisi olan Graves hastalarında tiroid bezinin ekojenik paterninde diffüz değişiklikler olmaktadır. Doku muhtemel kolloid içeriğin azalması, tiroid vaskülarite artışı ve lenfositik infiltrasyon nedeniyle hipoekoik hal alır. Bu görüntü tiroidin otoimmün hastalıkları için ortaktır.

Guatr büyüklüğü değişkendir, küçük, orta veya büyük olabilir. Hastaların %10'unda tiroid hacmi normal olabilir(8,41).

Graves hastalığında tiroid bezinin aktivitesini değerlendirmek amacı ile Radyoaktif iyot *uptake* (RAIU) incelemesi yapılır. Radyoaktif iyot *uptake* (RAIU) incelemesi Graves hastalığı tanısı için gerekli değildir. Tanıda şüphe varsa veya RAI tedavisi uygulanması planlanıyorsa yapılmalıdır. Graves hastalığında RAIU diffüz olarak artmıştır. Toksik nodüler guatr' da RAIU normal veya yüksektir. Tek toksik adenomu olan hastada adenomda fokal RAI tutulumu gözlenirken, çevre doku ve kontralateral tiroid dokusunda RAI tutulumu baskılanmıştır. Toksik multinodüler guatr' da fokal artmış ve baskılanmış RAIU alanları gözlenir ve otonominin yaygın olması durumunda görüntünün Graves hastalığından ayırt edilmesi zordur. Subakut tiroidit, ağrısız tiroidit, ekzojen tiroid hormon alımı veya aşırı iyot maruziyetinde RAIU sifıra yakındır(8,42).

#### **2.4.2.4 Graves Hastalığında Tedavi Yöntemi**

Graves hastalığının tedavisinde medikal, cerrahi ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisi olmak üzere üç yaklaşım söz konusudur. Bu tedaviler, klinik ve biyokimyasal bozuklukları düzeltir ancak altta yatan etiopatogenezi düzeltmez. Bu nedenle tedavilerin kar zarar oranı, tedaviye uyum, aile ve hasta ile birlikte değerlendirilerek tedavi modeli seçilmelidir. Çocuk ve ergenlerde hipertiroidizm tedavisinde başlangıç tedavisi olarak ilk seçenek medikal tedavidir. Anti-tiroid ilaç tedavisine uzun dönem uyum güçtür ve bu durum başarı oranının düşmesinin temel nedenidir. Bu nedenle cerrahi olarak tiroid bezinin çıkarılması veya RAI ile tiroid bezinin ablasyonu diğer tedavi seçenekleridir. Anti-tiroid ilaç kesildikten sonra nüks gözlenmesi, tedavi uyumsuzluğu, tedavi yan etkisi durumunda diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir(20,31,43,44).

Hastalığın ilk iki haftasında, kalp yetersizliği ve astımı olmayan olgularda klinik bulgularının azaltılması (T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüşümünün azaltılması) amacıyla β-bloker tedavisi kullanılabilir. β-blokerler 0,5-2 mg/kg/gün dozunda iki bölünmüş dozda kullanılabilir, ötiroid sağlandıktan sonra kesilmelidir(20,44).

<b>Tablo III.</b> Tedavi yaklaşımları (54)	Medikal	Cerrahi	RAI
Uzun dönem remisyon oranları	% 15-25	%90-100	% 90-100
Minör Yan Etkiler	Ürtiker Artralji Lökopeni	Ağrı Hipokalsemi	Ağrı
Majör Yan Etkiler	Ağır hepatit Agranülositoz	Vokal kord paralizisi Hipoparatiroidi	Tiroid krizi
Bildirilmiş Mortalite	13 çocuk	1/1000 çocuk	Yok
Uzun Dönem Tiroid Kanseri Riski	%0,3	%0,03	%0,05

#### 2.4.2.4.1. Antitiroid İlaç Tedavisi

Antitiroid ilaç tedavisi çocuklarda hipertiroidizmin başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. En yaygın kullanılan antitiroid ilaç karbimazol, bunun aktif metaboliti metimazol ve propitiourasildir. Ana etkileri, tiroid hormon sentezini inhibe etmektir. İyodürün organifikasyonunu inhibe ederler. Tiroglobulin içerisindeki tirozin rezidülerine iyodürün birleşmesini inhibe ederler. Ayrıca tiroglobulin içerisinde iyodotirozin rezidülerinin *coupling* reaksiyonunu bloke ederek T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> oluşumunu engellerler.

Tiroid bezinin iyodu konsantre etme kapasitesi ve depolanmış tiroid hormonlarının dolaşıma salınması üzerinde etkileri yoktur. Aynı zamanda, immün sistemi indirekt olarak etkileyerek hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcı olabilirler. İn vitro ve in vivo çalışmalarda immün ilişkili moleküller olan intraselüler adezyon molekülü 1, çözünebilir interlokin 2 (IL-2) ve zamanla TSHRAb düzeylerinde azalma bildirilmiştir. Düzenleyici T hücre (CD4+, CD25+) konsantrasyonlarını artırmaları sebebi ile immünsüpresif etkileri olabileceği düşünülmektedir(50,51,52).

Çeşitli çalışmalarda antitiroid ilaçların tiroid içerisindeki lenfositlerin direkt apopitozuna yol açabileceği, insan lökosit antijen (HLA) sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu azalttığı, aktif T hücre ve doğal öldürücü hücre (NK) sayısını azalttığı gösterilmiştir(50,51,52).

Metimazol (MTZ) ve Propiltiourasil (PTU)' nun birbirlerine belli konularda üstünlükleri vardır. MTZ, ağırlık bazında PTU' dan 10 kat daha potenttir ve yarı ömrü daha uzundur. MTZ yarı ömrü 12-16 saat iken, PTU yarı ömrü 4-6 saattir. MTZ günde 1-2 kez verilebilir, PTU genel olarak günde 3 kez uygulanır. MTZ, tiroid hormonlarını daha hızlı normale getirmektedir. PTU ise MTZ' den farklı olarak periferde de etki gösterir ve T<sub>4</sub>' un daha aktif bir izomer olan T<sub>3</sub>' e dönüşümünü engeller. Bu nedenle şiddetli hipertiroidi tedavisinde avantaj sağlar. Metimazole zıt olarak; PTU proteine sıkı bağlanır, plasentayı geçme kapasitesi daha azdır, anne sütüne daha az geçer, teorik olarak PTU hamilelik ve emziren annelerde tercih edilen ilaçtır(45,51,53).

<b>Tablo IV. Metimazol ve Propiltiourasil arasındaki farklar (51)</b>	MTZ	PTU
Tiroid peroksidazın inhibisyonu	Var	Var
T <sub>4</sub> 'ün T <sub>3</sub> 'e dönüşümünün inhibisyonu	Yok	Var
Albümine bağlanma	Düşük	Yüksek
Yarı Ömür (saat)	6-8	1-2
Klinik etki süresi (saat)	40	12-24
Tiroid içerisinde depolanması	Majör	Minör
Normal serum hormon düzeylerine ulaşma süresi(haftalar)	2-4	10-15
Hasta uyumu	Daha iyi	Kötü



MTZ başlangıç dozu 0,5-1 mg/kg/gün (en fazla 30 mg/gün), PTU ise 5-10 mg/kg/gün (en fazla 300mg/gün) verilmektedir (20,28). TSH'ın normale dönmesi uzun süreceğinden ilk aylarda TSH ölçümü yapmak anlamlı değildir. Doz sT<sub>3</sub> ve sT<sub>4</sub> düzeylerine göre ayarlanır. Tedaviye başlandıktan ortalama 2-4 hafta sonra ötiroidizm sağlanır. Ötiroidizm sağlandıktan sonra MTZ başlangıç dozu %30-50 oranında azaltılır.

Tedavide iki yaklaşım söz konusudur; 'block-replace' tedavi modelinde, tedaviye yüksek doz ile başlanması ve hipotiroidizm gelişmesi durumunda L-tiroksin eklenmesi önerilirken, doz titrasyon modelinde ötiroidizm sağlandıktan sonra dozun kademeli olarak azaltılması önerilmektedir. 'Blok yerine koyma rejiminin' iyi tarafı daha az hastane ziyareti gerektirmesidir ancak bu tedavi şeklinde daha fazla MTZ dozu gerektiği için yan etkilerin görülme oranı daha yüksektir. Literatürde yüksek doz anti-tiroit ilaçların L-tiroksin ile birlikte kullanımının remisyon oranını artırdığına dair güçlü bir kanıt yoktur. Amerikan tiroit cemiyeti "block-replace" tedavi modelini önermemektedir.

Çocuklarda remisyon, erişkinlere göre daha uzun süre (2-4 yıl) antitiroid ilaç kullanımını gerektirebilir. Hastaların yarısı ilk 4 yılda remisyonla girmektedir. Tiroid bezi büyükse, 12 yaştan küçükçe, başlangıç TRAb düzeyi yüksekse veya sT<sub>4</sub> düzeyi tanı anında 4ng/dl'den büyükse ilk 2 yılda antitiroid ilaçlarla remisyon şansı daha düşmektedir. TRSAb düzeylerinin yüksek devam etmesi relaps riskini artırır. Totale yakın tiroidektomi ve RAI tedavisi kesin tedavi seçenekleridir. Bunlar kalıcı hipotiroidizm riski taşımakla birlikte hipotiroidizm riski taşımakla birlikte hipotiroidizm riski taşımakla birlikte hipotiroidizm daha kolay tedavi edilebilir ve hipertiroidizmde olduğu gibi kardiyovasküler yan etki ve osteopeni gibi komplikasyonları nadirdir(43,45,95).

Antitiroid ilaç tedavisi ile birinci veya ikinci yılın sonunda remisyon oranı %20-40 olarak bildirilmektedir. Antitiroid ilaç kesildikten sonra nüks olguların %75' inde ilk 6 ay içinde, %10' unda 18. aydan sonra gelişmektedir. Küçük yaş (<5 yaş), büyük guatr volümü, düşük vücut kitle indeksi, tanı anında yüksek sT<sub>4</sub> ( sT<sub>4</sub>> 4 ng/dL, 50 pmol/L), başlangıçta ve tedavi kesilmeden önce yüksek TRAb düzeyi (>x4 kat), kısa tedavi süresi (<24 ay) remisyonu olumsuz etkileyen etmenlerdir.

Radyoaktif iyot tedavisi kararından önce medikal tedavinin kullanım süresi ile ilgili kesin bir veri yoktur. Erişkinlerde yapılan ileriye dönük çalışmalarda 18 aylık medikal tedavi süresine rağmen ötiroidizm sağlanmamışsa medikal tedavi ile başarı oranı düşüktür. Birçok klinisyen 1-2 yıllık medikal tedavi denemeden RAI veya cerrahi tedavi düşünmemektedir. Küçük yaş grubunda birincil tedavi seçeneği olarak MMI önerilmekte ve RAI alabilecek yaşa gelinceye kadar kullanılması önerilmektedir (47). Yan etkiler doz bağımlı olabilir, MTZ 10 mg/gün dozun altında ağır yan etkiler nadirdir. Yan etkiler genellikle MTZ tedavisinin ilk altı ayında gözlenmektedir.

Minör	Majör
Cilt Döküntüsü, Kaşıntı, ürtiker	Agranülositoz
Saç kaybı	Nötropeni, Trombositopeni
Eklem Ağrısı	Hepatit
Artralji	Stevens-Johnson sendromu
Tat duyusunda azalma	Kolestatik sarılık

Hem PTU hem de MTZ; döküntü, ürtiker, artralji, gastrointestinal problemler (ağızda acı tat, bulantı) gibi minör yan etkilerle ilişkilidir. Pruritik cilt döküntüleri ve ürtiker, ilaca bağlı yaygın reaksiyonlardandır. Her iki ilaç da agranülositoza (%0,2-0,5) neden olmaktadır. Hastalar, açıklanmayan ateş, boğaz ve dişeti ağrısı olursa ilaçlarını hemen kesmeli ve doktora başvurmalıdırlar. Granülosit sayısı <1000 mm<sup>3</sup> ise de tedavi sonlandırılmalıdır. Eğer granülosit sayısı 1000 ile 5000 arasında ise tedavinin kesilmesine gerek yoktur. Fakat hasta takip edilmelidir. Agranülositoz geliştiren hastalar hastaneye yatırılmalı ve antitiroid tedavi derhal kesilmelidir. Psödomonası da kapsayan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi intravenöz olarak başlanılmalıdır. Granülosit koloni uyaran faktör (G-CSF) genellikle önerilir. Agranülositoz için MTZ ve PTU arasındaki kros-reaksiyon iyi bilindiği için, farklı antitiroid ilaç ile tedavi kontraendikedir ve böyle hastalar radyoaktif veya cerrahi ile tedavi edilmezler(48).

Diğer nadir ama ciddi yan etkiler ise ilaç ile uyarılan hepatit ve sitoplazmik anti-nötrofil antikor gelişimi, lupus, atrit, nefrotik sendrom, lenfadenopati, hipoprotrombinemi, aplastik anemidir. Otoantikor pozitif vaskülit ise son derece nadirdir(48).

Sistemik vaskülit, PTU kullananlarda ve Asya' lılarda daha sık görülür. Klinik bulguları, ateş, artrit, hematüri, proteinüri, akut böbrek yetmezliği, vaskülitik döküntü, deri ülserleri ve kanamadır. Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve sistemik lupus eritematozisi gösteren serolojik bulgular saptanabilir. Antitiroid ilaçlar kesilmelidir. Tedavide glukokortikoidler ve siklofosamid kullanılır. Daha ciddi olgularda hemodiyaliz gerekebilir (49).

Çocuklarda PTU ile karaciğer nakli gerektiren karaciğer toksisitesi 1/2000 oranında bildirilmektedir (31,43). Geri dönüşümlü karaciğer toksisitesi ise bu orandan 10 kat fazla bildirilmiştir. MMI kolestatik, PTU ise sitotoksik hepatite yol açar. PTU' nun neden olduğu karaciğer toksisitesi hızlı ilerleyicidir. Karaciğer enzim takibi hepatotoksosite riskini belirlemede yol gösterici değildir. Bu nedenle günümüzde PTU' nun çocuklarda kullanımı önerilmektedir. PTU' nun sadece, cerrahi veya RAI tedavisinin uygulanmadığı ve MMI ile toksik reaksiyon gelişen hastalarda kısa süreli kullanılabileceği bildirilmektedir.

<b>Tablo VI. Çocukluk çağında antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki oranları(57)</b>	
Yan Etkiler	Oran (%)
Karaciğer enzimlerinde hafif yükselme	28
Hafif lökopeni	25
Deri döküntüsü	9
Granülositopeni	4,5
Artrit	2,4
Bulantı	1,1
Agranülositoz	0,4
Hepatit	0,4

#### 2.4.2.4.2. Radyoaktif İyot Tedavisi

Tiroid bezi diğer dokular ile karşılaştırıldığında iyoda yüksek afinite gösterir. Bu nedenle radyoaktif iyot (RAI) kullanımı selektif olarak tiroid dokusunda ablasyona yol açar. Radyoaktif iyot tedavisinde sodyum iyot-131 (Na-<sup>131</sup>I) içeren oral solüsyon veya kapsül kullanılır. Sodyum iyot-131 gastrointestinal sistemden emildikten sonra tiroid bezinde konsantre edilir ve organifikasyona uğrar. İyot-131'den (<sup>131</sup>I) salınan beta ışınları yaygın doku hasarına yol açar. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası histolojik bulgular akut inflamasyon ile uyumludur ve follikül epitelinde şişme, nekroz, ödem ve lökosit infiltrasyonunu içerir. Radyoaktif iyot tedavisi uygulamasından sonra 4-10 gün içerisinde dejenere follikül hücrelerinden tiroid hormon salınımına bağlı olarak serumda tiroid hormon düzeyleri yükselir. Akut inflamasyon fazını 6-18 hafta içerisinde yaygın fibrozis ve tiroid bezinde ablasyon izler(20).

Radyoaktif iyot tedavisinde amaç hipotiroidinin sağlanmasıdır(56). Çocuklar için RAI tedavisinde standart doz rejimi yoktur. Farklı merkezler farklı doz rejimlerini kullanmaktadır. Sabit veya hesaplanmış RAI dozları kullanılmaktadır. Ancak, hangi metodun diğerine üstün olduğunu belirleyen veriler yeterli değildir.

Tiroid bezinde I<sup>131</sup> uptake miktarı, tiroid bezi büyüklüğünü ve hastalığın aktivitesini yansıtır. Bu nedenle, hastaya uygulanacak RAI dozu tiroid bez büyüklüğü ve iyot uptake' ine dayanan standart formüller kullanılarak hesaplanır(42,57).

$$\text{Doz (mCi)} = \frac{\text{bezin tahmini gram olarak ağırlığı} \times 80-200 \mu\text{Ci } ^{131}\text{I/g}}{24 \text{ saat uptake oranı (\%)} \times 10}$$

μCi: Radyoaktif iyot uptake çıkan sonucun (mCi) 1000 ile çarpılması doz hesaplanır.

Tiroid bez büyüklüğü, uptake <sup>131</sup>I efektif yarı ömrü doğru olarak ölçülerek uygulanması gereken RAI dozu kesin bir biçimde hesaplanırsa da, tiroid bezinin RAI' ya duyarlılığı bireysel değişkenlik gösterebilir.

Radyoaktif iyot tedavisi çocuklara 220-275  $\mu\text{Ci}/\text{gram}$  tiroid dokusu dozundan daha fazla dozda uygulandığında, hastaların yaklaşık %95'inde hipotiroidi sağlanmaktadır(58,59). Düşük (80-120  $\mu\text{Ci}/\text{gram}$ ) ve orta doz (200-250  $\mu\text{Ci}/\text{gram}$ ) RAI tedavisi almış çocuklarda tiroid bezi hafif büyük (~30 g) ise çocukların %53'ünde hipotiroidi gelişirken, tiroid bezi büyük (50-80 g) ise yaklaşık %60'ında ötiroidi gelişmiş veya hipertiroidi devam etmiştir. Ancak RAI tedavisi yüksek dozlarda (300-405  $\mu\text{Ci}/\text{gram}$ ) uygulandığında tiroid bez büyüklüğünden etkilenmeksizin (80 grama kadar) hastaların %93'ünde hipotiroidi geliştiği görülmüştür (58). Radyoaktif iyot tedavisinden hipotiroidiye kadar geçen süre düşük doz RAI tedavisi uygulanan hastalarda 7-12 hafta iken, orta ve yüksek doz RAI tedavisi uygulanan hastalarda 4- 16 hafta arasında bulunmuştur. Tiroid bezi 80 gramdan büyük ise, RAI tedavisi sonrası remiyon oranları düşük bulunmuştur. Bu nedenle tiroid bezi büyük olan hastalarda tiroidektomi düşünülmelidir(54,58,59).

Radyoaktif iyot tedavisi uygun dozda uygulandığında 1-3 ay içerisinde hipotiroidi sağlanır, ancak bazen hipotiroidinin gelişmesi 6 aya kadar gecikebilir(56). Bu süreçte ek  $\beta$ -bloker tedavi ve düşük dozda antitiroid ilaç tedavisi gerekebilir. Radyoaktif iyot tedavisinden 4-6 ay sonra hipertiroidizm devam ediyorsa  $\text{I}^{131}$  tedavisi tekrarlanmalıdır.

Radyoaktif iyot tedavisinden 1-3 gün sonra radyasyon tiroiditini yansıtır şekilde tiroid bezi üzerinde hafif ağrı görülebilir. Radyasyon tiroiditi kendini sınırlayıcıdır ve nonsteroid antiinflatuar ilaç tedavisine yanıt verir.

Guatrı çok büyük olan hastalarda RAI tedavisi uygulanması sonrası ciddi boyun şişliği ve trakeal bası bildirilmiştir. Bu durum, yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile kontrol altına alınabilir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası boyun şişliği tiroid ablasyonu için gerekli tedavi dozlarının üzerindeki dozlarda gözlenir. Radyoaktif iyot tedavisinden 1-14 gün sonra nadiren tiroid krizi gelişebilir, tiroid bezi çok büyük ve ağır hipertiroidisi olan hastalarda tiroid krizi riski daha yüksektir.

Bu durumda, RAI tedavisi öncesi hormon depolarının boşalması için birkaç hafta antitiroid ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Erişkinlerde bildirilen oftalmopatinin kötüleşmesi çocuklarda yaygın değildir. Ancak oftalmopati varsa RAI tedavisi temkinli kullanılmalıdır ve RAI uygulamasından sonra 6-8 hafta kortikosteroid tedavisi uygun olabilir. Bu durumda alternatif olarak cerrahi de düşünülmelidir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası nadiren paratiroid disfonksiyonu, hipoparatiroidi veya hiperparatiroidi görülebilir. Paratiroid disfonksiyonunun direkt radyasyon maruziyeti sonucu geliştiği düşünülmektedir. Çocuklarda RAI tedavisine bağlı bildirilen komplikasyonlar ile ilgili bilgiler yetersizdir(54,59,60,61).

Tiroid bezi radyasyon maruziyeti sonrası malignansiye duyarlıdır. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası total vücut radyasyon dozu yaş ile değişmektedir. Yaşı küçük çocuklarda radyasyon maruziyeti genç ve erişkinlere göre daha yüksektir. Eksternal radyasyon tedavisi sonrası tiroid kanser riski 5 yaş altı çocuklarda en yüksektir ve ilerleyen yaşla birlikte progresif olarak azalır. Bu nedenle 5 yaş altında RAI tedavisinden kaçınılır. Yaşa ek olarak radyasyon dozu da kanser riskinde major rol oynamaktadır. Tiroid kanseri riski; düşük ve orta düzeylerde (0,1-25 Gy; 0,09-30  $\mu$  Ci/gram) eksternal radyasyon maruziyetinde en yüksektir.

Graves hastalığının tedavisinde kullanılan daha yüksek dozlarda (>150 Gy; 180  $\mu$  Ci/gram) tiroid kanseri riski beklenmemektedir. Çocukluk çağı Graves hastalığı için 150 Gy' dan (160  $\mu$  Ci/g) fazla dozda RAI tedavisi almış hastalarda radyoaktif iyota bağlı tiroid kanseri saptanmamıştır. Çocuklarda düşük doz RAI tedavisi ile ilişkili artmış tiroid kanser riskinden dolayı, daha yüksek RAI tedavisi dozları kullanılmalıdır(42,54,57,59,61).

#### **2.4.2.4.3.Cerrahi Tedavi**

Cerrahi tedavi sadece büyük guatrli, ağır oftalmopati, ilaç tedavisine yanıt alınamayan, RAI tedavisini reddeden olgularda önerilmektedir. Subtotal tiroidektomide hipertiroidizm tekrarlama riski yüksek olduğundan total veya totale yakın tiroidektomi yapılmalıdır. Hipertiroidizm işlemten hemen sonra düzelir.

Cerrahi sırasında tiroid fırtınası gelişmemesi için ameliyat öncesi antitiroid ilaçlarla ötiroid hale getirilmelidir. Cerrahi öncesi tiroid vaskülaritesini azaltmak için antitiroid ilaçlarla ek olarak 1 hafta önce 5-10 damla lügol solüsyonu verilmesi önerilmektedir.

Akut komplikasyonlar hipokalsemi, hematoma ve rekürren laringeal sinir parezsidir. Kronik komplikasyonları ise hipoparatiroidizm, vokal kord paralizisi ve keloid gelişimidir. Cerrahi sonrası hipertiroidizmin tekrarlandığı olgularda ikinci ameliyatta komplikasyon riski arttığından RAI tedavisi önerilmektedir.

Cerrahi veya RAI ablasyon tedavileri sonunda birçok olgu hipotirodik hale gelir. Olguların hayat boyu tiroid hormonu yerine koyma tedavisi almaları gerekir. Yetersiz tedavi hipertiroidinin tekrarlamasına neden olabilir(43,44,45).

### **3.HASTALAR ve YÖNTEM**

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda Temmuz 2004 – Temmuz 2017 yılları arasında Graves Hastalığı tanısı ile izlenen 45 çocuk olgu alındı.

Graves hastalığı tanısı alan hastalar OMÜ Tıp Fakültesi Arşiv'indeki hasta dosyaları incelenerek belirlendi. Dosyalar geriye dönük incelenerek hastalara ait cinsiyet, başvuru yaşı, geldiği yer, anne ve baba arasında akrabalık, ailede tiroid hastalığı öyküsü, eşlik eden ek hastalık, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme incelemeleri, uygulanan tedavi yöntemi ve tedaviye yanıtları incelendi.

#### **3.1.Antropometrik Ölçümler ve Fizik Muayene Bulguları**

Hastaların başvuru sırasındaki vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi kayıt edildi. Vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) persentil değeri, standart sapma skorları (SSS) hesaplandı. Persentil ve SSS değerleri Olcay Neyzi verilerine göre hesaplandı(63).

Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları (kalp tepe atımı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, guatr varlığı, oftalmopati, tremor, puberte durumu) kaydedildi.

Kalp tepe atımı 2-12 yaş aralığının da 140 atım/dak, 12-18 yaş aralığının da 100 atım/dak'nın üzerinde ise taşikardi kabul edildi(46). Sistolik ve diyastolik kan basıncı yaş ve cinse göre belirlenen referans değerlerine göre değerlendirildi(65). Yaş ve cinsiyete göre 95. persentilin üzerindeki ölçümler hipertansiyon olarak kabul edildi. Nabız basıncının  $>40$  mmHg olması artmış nabız basıncı olarak kabul edildi(65).



Guatr evresi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) evrelemesine göre yapıldı (66).

Guatr evresi (66)	
Evre 0	Guatr yok
Evre 1	Palpe edilebilen fakat baş normal pozisyonda iken görünmeyen guatr
Evre 2	Baş normal pozisyonda iken boyundaki şişkinliğin görüldüğü guatr

Ekzoftalmus, üst göz kapağında retraksiyon, lid lag bulgularından en az birisinin varlığı oftalmopati olarak değerlendirildi(32). Oftalmopati varlığında OMÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları bölümüne danışıldı. Gereken hastalarda Orbita MRG uygulandı.

Puberte durumu Tanner evrelemesine göre değerlendirildi(67).

Kızlarda Tanner'e göre meme ve pubis kıllanmasının gelişimi(67)		
Evre	Pubik kıllanma	Meme gelişimi
1	Pubik kıl yoktur.	Prepubertal evre. Meme plağı ele gelmez.
2	Labium majusların medial kenarlarında seyrek koyu renkli kıllar belirmeye başlar.	Memelerde tomurcuklanma başlar. Meme başı altında bozuk para şeklinde meme plağı ele gelir.
3	Kıllar sıklaşır, koyulaşır, mons pubis üzerine yayılmaya başlar.	Meme ve areola belirgin olarak büyümüş, areola ve papilla sınırı belirgin değil
4	Kıllar kıvrıkcık, koyu renki ancak erişkindeki kadar yaygın değildir.	Memeler daha da büyür, areola cilt seviyesinin üzerinde ikinci bir kabarıklık olarak belirir.
5	Kıllar, erişkin şeklinde ve miktarında tüm pubik bölgeyi kaplar, bacakların iç yüzüne de yayılır.	Memeler erişkin halini alır. Areoladaki kabarıklık gerilemiş, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür.

Erkeklerde Tanner'e göre genital gelişim ve pubik kıllanma evreleri(67)		
Evre	Pubis kıllanma	Genital gelişim
1	Pubik kıl yoktur.	Prepubertal evre. Testisler < 4 mL, skrotum derisi pembe ve penis infantil görünümündedir.
2	Penis kokunde tek tuk, hafif pigmente kıllar belirlemeye başlar.	Skrotum derisinde incelme ve pigmentasyon başlar. Testisler 4-9 mL arasındadır. Peniste buyume belirgin değildir.
3	Kıllar sıklaşır, koyulaşır, pubis üzerine yayılmaya başlar.	Penisteki buyume belirginleşir. Testislerdeki buyume ve skrotum derisindeki pigmentasyon artar. Testisler 10-14 mL arasındadır.
4	Kıllar sık, koyu renkli, kıvrıktır ancak erişkindeki kadar yaygın değildir.	Penis uzunluğuna ve enine iyice buyur, glans belirginleşir. Testisler 15-19 mL arasındadır. Skrotum derisi iyice koyulaşır, pürtüklenme belirginleşir.
5	Erişkin tip kıllanma	Penis erişkin boyutlarına ulaşmıştır, testisler 20-25 mL arasındadır.

### 3.2.Biyokimyasal ve Hormonal Değerlendirme

Hastaların tanı sırasında tiroid hormon düzeylerinden triiyodotronin (sT3), serbest tiroksin (sT4 ) ve tirotropin (TSH) düzeyleri kayıt edildi. Tiroid hormonları için hastanemiz laboratuvarının normal referans değerleri; TSH:0.51-4,3 µIU/mL, sT4: 0,980-1,630 ng/dL, sT3: 2,560-5,010 pg/mL idi.

Hipertiroidi tanısı serum sT3 ve/veya sT4 düzeylerinde artış ile birlikte TSH'da baskılanma olması ve hipertiroidinin klinik bulgularının eşlik etmesiyle konuldu(68). Ötiroidi, serum TSH, sT4 ve/veya sT3 düzeyinin normal referans aralıkta olarak tanımlandı(8). Hastaların tanı anındaki serum transaminaz düzeyleri, lökosit, nötrofil ve trombosit değerleri kaydedildi. Referans değerleri; AST:8-46 U/L, ALT:0-40 U/L, Beyaz Küre: 3.910-10.900/uL, nötrofil: 1800-6980/uL, trombosit: 166.000-308.000/uL idi.

Hastaların tiroid otoantikörlerinden TSH reseptör antikoru (TSHRAb), anti tiroid peroksidaz antikoru (anti TPO), antitiroglobulin antikoru (anti TG) düzeyleri kayıt edildi. Referans değerleri; Anti TPO: 0-26 IU/mL, Anti TG: 0-64 IU/mL ve TSHRAb : 0-1,5 U/L idi.

### 3.3.Tiroid Görüntüleme Yöntemleri

Tiroid ultrasonografi ile tiroid bezi boyutları, parankim ekojenitesi, doku kanlanması, nodül varlığı incelendi. Tiroid hacmi ultrasonografide ölçülen tiroid bezi boyutları kullanılarak; WHO tarafından önerilen formüle göre tiroid volümü hesaplandı(25). Dünya Sağlık Örgütü'nün yaş ve cinsiyete göre belirlenen tiroid hacimleri referans değer olarak kabul edildi(25).

Volüm (ml) = Derinlik (cm) x Genişlik (cm) x Uzunluk (cm) x  $\pi/6$

Yaşa göre tiroid volümü(25)		
Yaş	Erkek (mL)	Kız (mL)
6	5,4	5,0
7	5,7	5,9
8	6,1	6,9
9	6,8	8,0
10	7,8	9,2
11	9,0	10,4
12	10,4	11,7
13	12,0	13,1
14	13,9	14,6
15	16,0	16,1

Tiroid sintigrafi sonuçları incelendi.

### **3.4.Tedavi yöntemleri**

Hastalarda kullanılan antitiroid ilaç seçimi, ilaç dozları, yan etkileri, kullanım süreleri ve medikal tedavi sonrası remisyon oranları kaydedildi.

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda cerrahi tedavi gerekçesi, tipi, cerrahiye bağlı komplikasyon oranları ve patoloji sonuçları kaydedildi.

RAI tedavisi uygulanan hastalarda tedavi dozu, hangi yaşta uygulandığı ve tedavi gerekçesi kaydedildi.

Remisyon: Antitiroid ilaç tedavisi kesildikten sonra klinik ve biyokimyasal olarak ötiroid durumu veya metimazol dozu 5mg/gün iken ötiroid durumun devam etmesi olarak tanımlandı(64,86).

Relaps: Antitiroid ilaç tedavisi kesildikten sonra veya remisyon sağlandıktan sonra serum TSH düzeyinde baskılanma ile birlikte sT<sub>4</sub> veya sT<sub>3</sub> düzeylerinde artış olarak tanımlandı(64). Hastalarda relaps oranı ve relaps gelişen hastalarda seçilen tedavi (medikal tedavi, cerrahi veya radyoaktif iyot (RAI) tedavisi) kaydedildi.

### **İstatistiksel Yöntem**

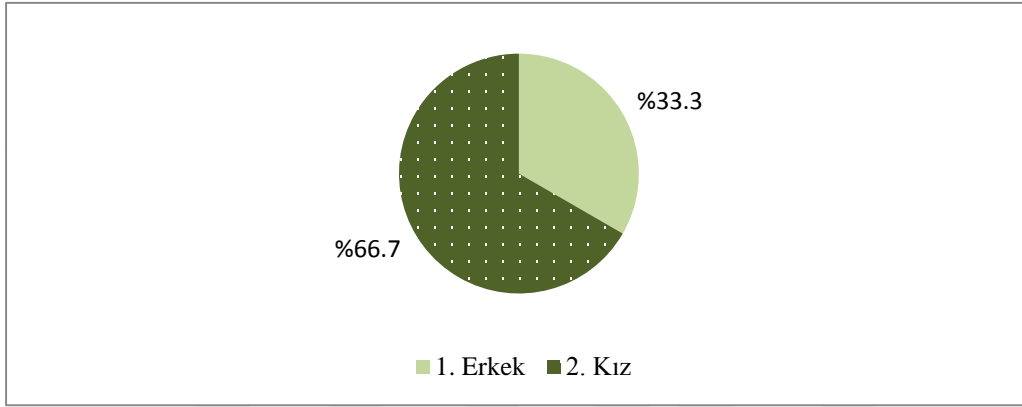
İstatistiksel analizler IBM SPSS 22 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veri analizi aşamasında tanımlayıcı istatistik analizi ve frekans analizi tekniği uygulandı. Tanımlayıcı istatistiklerden aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler hesaplandı. Kategorik veriler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için ki-kare analizi uygulandı. Hipotez testleri için hata payı %5 olarak alındı.

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izni alınarak yapılmıştır. Etik kurul sayı numarası: B.30.2.ODM.0.20.08/1067-1107

## 4.BULGULAR

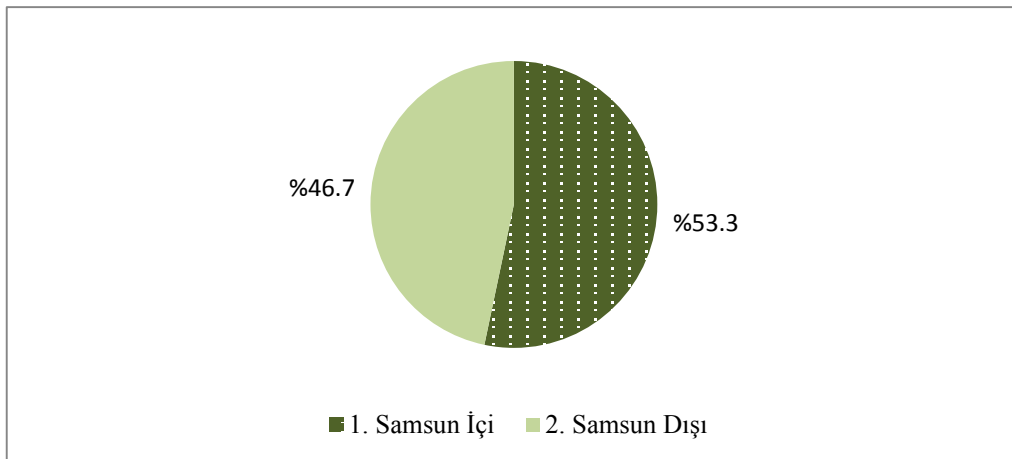
Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda Temmuz 2004 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında, Graves Hastalığı tanısı ile izlenen toplam 48 olgunun verileri değerlendirildi ve takipten ayrılan 3 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 45 hastanın, 15'i (%33,3) erkek, 30'u (%66,7) kız idi (Şekil 1).



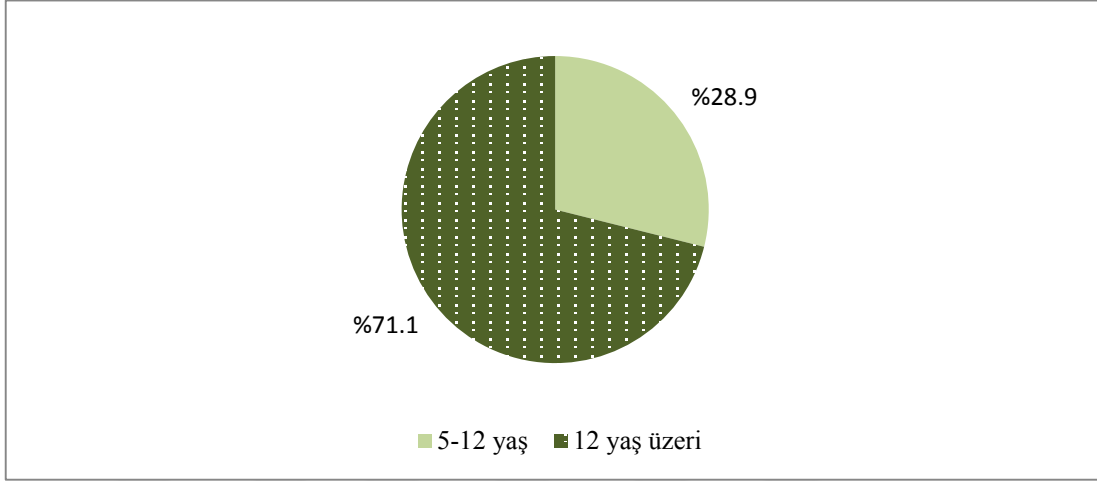
Şekil 1. Olguların cinsiyet durumuna göre dağılımı

Olguların 24'ü (%53,3) Samsun'dan, 21'i (%46,7) Samsun dışından başvurmuştu (Şekil 2).



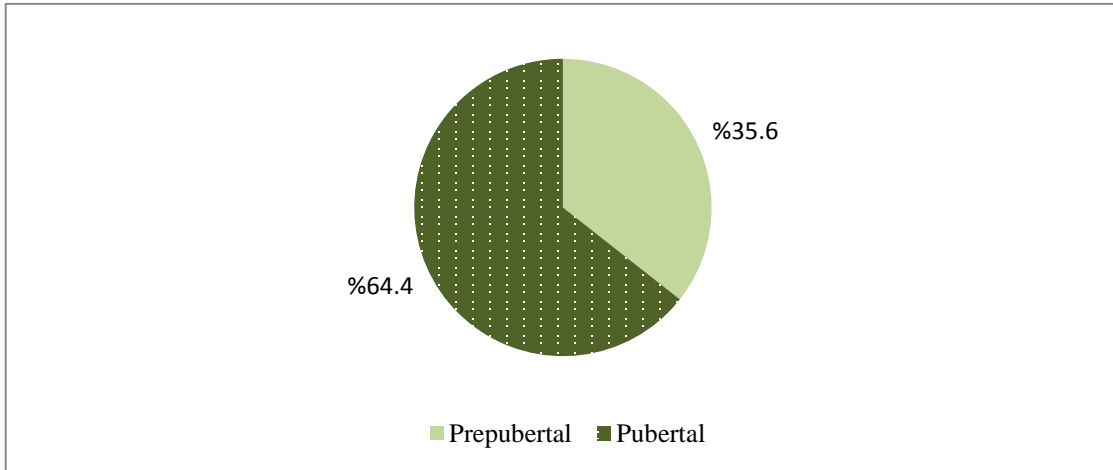
Şekil 2. Olguların geldikleri yere göre dağılımı

Olguların ortalama tanı yaşı  $13,44 \pm 2,78$  yıl (dağılım 6,7-17,9 yıl; ortanca 14,2) bulundu. Yaş dağılımı incelendiğinde; olguların 13'ü (%28,9) 5-12 yaş arasında, 32'si (%71,1) 12 yaş üzerinde bulundu (Şekil 3).



**Şekil 3.** Olguların tanı anındaki yaş dağılımı

Olguların 16'sı (%35,6) prepubertal, 29'u (%64,4) pubertal dönemdeydi (Şekil 4).



**Şekil 4.** Olguların pubertal ve prepubertal dağılımı

Olguların aile özellikleri incelendiğinde, 16 (%35,5) olguda anne ve baba arasında akrabalık vardı. Hasta ailelerinin 16'sında Graves hastalığı, 6'sında Hashimoto tiroiditi ve birinde Tiroid Papiller Ca öyküsü vardı.

Olguların ikisine Down Sendromu eşlik ediyordu.

Başvuru sırasında çarpıntı, terleme ve kilo kaybı en sık, hiperaktivite ve ishal en az karşılaşılan yakınmalardı.

Prepubertal dönemdeki olgularımızın başvuru sırasında çarpıntı, terleme, kilo kaybı en sık, ishal en az karşılaşılan yakınmalardı. Pubertal dönemdeki olgularımızın başvuru sırasında çarpıntı, terleme ve kilo kaybı en sık, hiperaktivite ve ishal en az karşılaşılan yakınmalardı.

Çarpıntı yakınma sıklığı prepubertal ve pubertal dönemde eşit sıklıkla görülmüştür. Prepubertal dönemde uyku bozukluğu, hiperaktivite ve ishal daha sık görülürken, pubertal dönemde terleme, kilo kaybı, halsizlik, iştah artışı, ellerde titreme, sinirlilik ve göz şikayeti daha sık görülmüştür.

**Tablo VII.** Olgularımızın başvuru yakınma sıklığı (n:45)

<b>YAKINMA</b>	<b>Prepubertal n (%)</b>	<b>Pubertal n (%)</b>	<b>Toplam n (%)</b>
<b>Çarpıntı</b>	11 (68,7)	20 (68,9)	31 (68,9)
<b>Terleme</b>	9 (56,2)	18 (69,2)	27 (60,0)
<b>Kilo kaybı</b>	7 (43,7)	14 (48,3)	21 (46,7)
<b>Halsizlik</b>	6 (37,5)	13 (44,8)	19 (42,0)
<b>İştah artışı</b>	5 (31,3)	13 (44,8)	18 (40,0)
<b>Sinirlilik</b>	6 (37,5)	12 (41,4)	18 (40,0)
<b>Ellerde titreme</b>	4 (25)	13 (44,8)	17 (37,8)
<b>Sıcak intoleransı</b>	5 (31,3)	10 (34,5)	15 (33,3)
<b>Boyunda şişlik</b>	4 (25)	8 (27,6)	12 (26,7)
<b>Uyku bozukluğu</b>	4 (25)	4 (13,8)	8 (17,8)
<b>Göz şikayeti</b>	1 (6,3)	7 (24,1)	8 (17,8)
<b>Hiperaktivite</b>	1 (6,3)	1 (3,4)	2 (4,4)
<b>İshal</b>	2 (1,3)	0 (0)	2 (4,4)

#### 4.1. Fizik Muayene Bulguları

Olguların ortalama kalp tepe atım sayısı  $104,3 \pm 26,4$  atım/dakika idi. Kan basıncı cinsiyet ve boy persentiline göre 95 persentil üzerinde 12 olgu (%26,6) (8 kız, 4 erkek) bulundu.

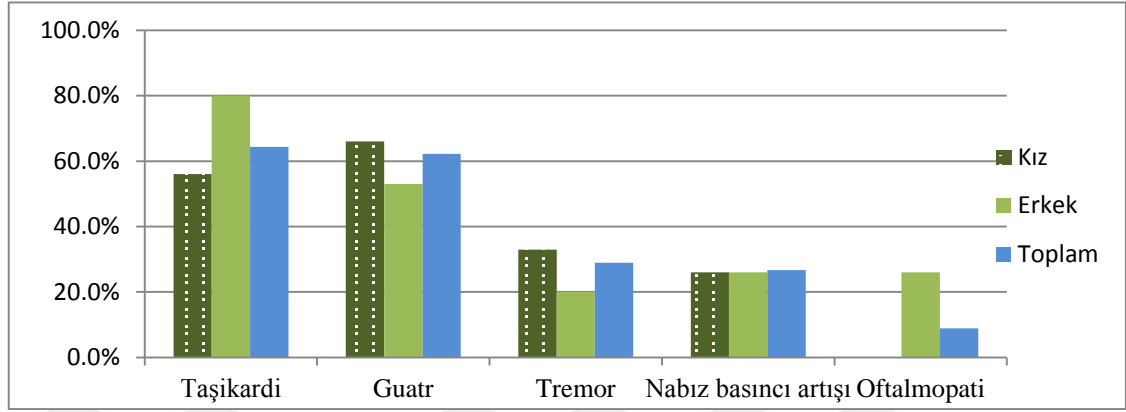
Olguların ortalama vücut ağırlığı persentili  $37,61 \pm 27,37$ , ortalama boy persentili  $49,61 \pm 28,85$  ve ortalama vücut kitle indeksi persentili  $36,43 \pm 30,5$  olarak bulundu. Vücut ağırlığı 3p'den düşük olan 5 olgu, 3-10p arasında 4 olgu, 10-25p arasında 10 olgu, 25-50p arasında 12 olgu, 50-90p arasında 12 olgu ve 90p üzerinde 3 olgu, Boy SSS'ı (-2) SSS altında olan 4 olgu bulundu.

**Tablo VII.** Olguların Vücut Ağırlığı (VA), Boy ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ölçümlerinin persentil ve Standart Sapma Skoru SSS değerleri

	<b>Ortalama <math>\pm</math> SS</b>	<b>Dağılım</b>
VA persentil	$37,61 \pm 27,37$	2,4 – 99,2
VA SSS	$-0,35 \pm 1,14$	-2,21 – 2,43
VKİ persentil	$36,43 \pm 30,5$	0,13 – 98
VKİ SSS	$-0,34 \pm 1,50$	-3 - 3,35
Boy persentil	$4,61 \pm 28,85$	0,6 – 99,9
Boy SSS	$0,28 \pm 1,17$	-2,22 – 4,2



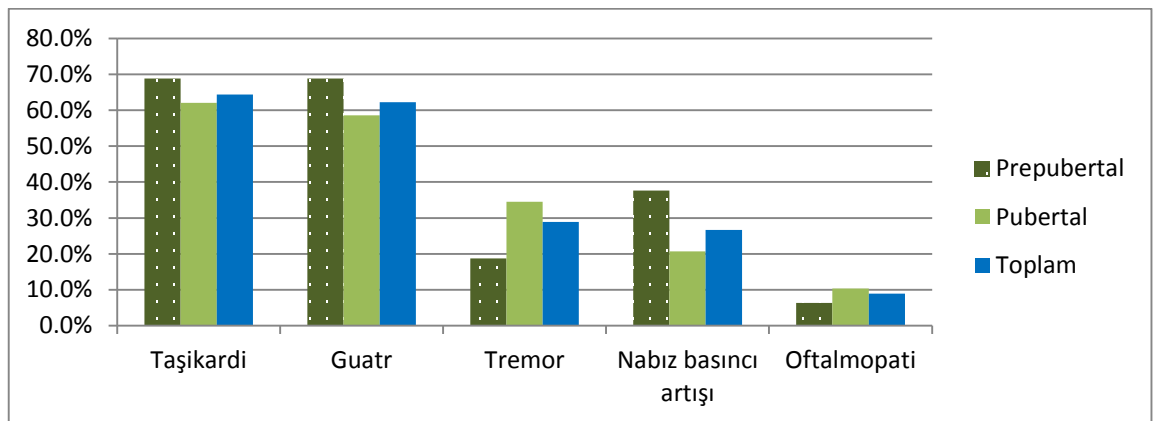
Olguların fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde; %64,4'ünde taşikardi, %62,2'sinde guatr, %28,9'unda tremor, %26,7'sinde nabız basıncı artışı ve %8,9'unda oftalmopati mevcuttu (Şekil 5).



**Şekil 5.** Fizik muayene bulgularının cinsiyete göre dağılımı

Prepubertal dönemdeki olgularımızın fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde; %68,8'inde taşikardi, %68,8'inde guatr, %18,7'sinde tremor, %37,7'sinde nabız basıncı artışı ve %6,3'ünde oftalmopati mevcuttu (Şekil 6).

Pubertal dönemdeki olgularımızın fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde; %62,1'inde taşikardi, %58,6'sında guatr, %34,5'inde tremor, %20,7'sinde nabız basıncı artışı ve %10,3'ünde oftalmopati mevcuttu (Şekil 6).



**Şekil 6.** Fizik muayene bulguların puberte durumuna göre dağılımı

## 4.2. Laboratuvar Bulguları

Olgularımızın tanındaki TSH, sT<sub>4</sub> ve sT<sub>3</sub> değerleri hipertiroidi tanısını destekledi. Bir olgu dış merkezde tanı aldığı için tanı anındaki değerlerine ulaşamadı.

Bir olgunun ALT değeri hariç diğer tüm olguların AST ve ALT düzeyleri normal değerlerdedi. Olgularımızın beyaz küre, nötrofil ve trombosit düzeyleri normal değer aralığındaydı.

**Tablo IX.** Graves hastaların başvuru sırasında bakılan laboratuvar değerleri

	<b>Ortalama±SS</b>	<b>( Dağılım)</b>
TSH (uU/ml)	0,0081±0,010	(0,0006-0,05)
sT <sub>4</sub> (ng/dl)	4,05±2,20	(1,5-9,98)
sT <sub>3</sub> (pg/dl)	15,20±8,66	(5,12-30)
AST (U/L)	20,40±4,78	(13-37)
ALT (U/L)	17,81±7,55	(11-45)
Beyaz Küre (uL)	6.967±1.775	(3.720-11.150)
Nötrofil (uL)	4.028±1.455	(1.590-8.220)
Trombosit (uL)	307.562±68.617	(200.000-490.000)

Olguların yedisinde TSH reseptör antikor (TSHRAb) düzeyi ölçüldü, dört olgunun pozitif idi. TSHRAb pozitifliği olan bir olguda anti TPO ve anti Tg düzeyi ölçülmedi ve üç olguda anti TPO ve anti Tg pozitifliği saptandı.

Tiroid peroksidaz antikor (anti TPO) ve Antitiroglobulin antikor (anti Tg) düzeyi olguların 28'inde pozitif saptandı.

Olguların 10'unda sadece anti TPO pozitif saptandı.

Olguların altısında hem anti TPO hem de anti Tg negatif saptandı.

### 4.3. Görüntüleme Bulguları

Olguların tiroid hacmi yaş ve cinsiyete göre değerlendirildiğinde; 10 erkek, 14 kız toplam 24 olguda tiroid hacmi yüksek olduğu saptandı. Tiroid hacim SSS ortalama  $7,41\pm 6,72$  bulundu.

Tiroid bezi incelendiğinde; 9 olguda homojen, 36 olguda heterojen parankim ekojenitesi alınmıştı. Onaltı olguda kanlanma artışı, 7 olguda nodül saptanmıştı. Olguların üçünde nodül 10mm'den büyük bulundu.

**Tablo X.** Tiroid ultrasonografi sonuçları

<b>Tiroid USG Sonuçları</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Tiroid parankim	Homojen	9	20,0
	Heterojen	36	80,0
Tiroid kanlanması	Kanlanma artış var	16	35,5
Tiroid nodül	Nodül var	7	15,5

Olguların sekizinde Tiroid Sintigrafisi uygulandı. Olguların dördünde (%12,5) tiroid dokusu hiperplazik ve hiperaktif olduğu görüldü.

Fizik muayenede ekzoftalmus bulgusu olan dört olguya orbita MRG uygulandı. Orbita MRG'de iki olgunun bilateral bulbus okuli ekzoftalmik ve bilateral rektus kasları hipertrofik olduğu görüldü. Bir olguya orbita cerrahisi uygulandı.

### 4.4. Medikal Tedavi ve İzlem

Başlangıç tedavisi olarak 30 (%66,7) olguya Metimazol (MTZ), 15 olguya (%33,3) Propiltiourasil (PTU) tedavisi başlandı. Taşikardi saptanan 25 (%55,5) olguya  $\beta$ -bloker tedavisi eklendi.

PTU başlanan üç olguda hipotiroidi geliştiği için Na-L Tiroksin (block– replace) tedavisi başlandı. Block- Replace tedavi 2009 yılından önce tanı alan olgularda uygulandı.

PTU başlangıç dozu ortalama  $4,31\pm 1,89$  mg/kg/gün, MTZ başlangıç dozu ortalama  $0,52\pm 0,22$  mg/kg/gün bulundu.

PTU başlanan 10 olgu 2009 yılından önce başvurmuştu, 5 olgu dış merkezde tedavi başlanarak takibimize girmişti. Bu olguların 11'inde PTU tedavisi yan etki sıklığının daha az olması beklenen MTZ tedavisine değiştirildi. Değiştirilme süresi ortalama  $1,25\pm 1,14$  yıl bulundu.

#### **4.4.1. Olguların takip süresi**

Olguların takip süresi ortalama  $3,90\pm 2,54$  yıl (0,3 - 11,6) yıldır. En kısa takip süresi olan olguya 4 ay önce tanı konulduğu için tedavisi devam etmektedir. Takip süresi en uzun olan 11,6 yıl olan olguya 6,7 yaşında tanı konulmuştu ve tedaviye yanıt alınmadığı için 3. yıl sonunda cerrahi tiroidektomi uygulanmıştı. Hasta halen izlenmektedir.

#### **4.4.2. Olguların remisyona girme süre dağılımı**

Olgular en erken 4 ayda, en geç 7,3 yılda remisyona girmişti. Kız olgularda ilk 1 yılda, erkek olgularda ise 1. yıl ile 2. yıl arasında remisyona giren olgu sayısı diğer yıllara göre fazla olduğu gözlemlendi.

Beş olgu dördüncü ayda remisyona girmişti. Dördüncü ayda remisyona sağlanan üç olgunun birinde bir ay sonra, ikisinde dört ay sonra antitiroid ilaç tedavisi kesildi. Diğer iki olgunun biri dört ay önce, biri bir yıl önce tanı almıştı ve antitiroid ilaç tedavisi devam etmektedir.

Remisyona en geç sürede (7,3 yıl) giren olguya 15,2 yaşında tanı konulmuştu. Bu olgu tedavi başlangıcından 2,6 yıl sonra birinci remisyona sağlandı, düşük doz MTZ tedavisi altındayken altındayken 1 yıl sonra relaps gerçekleşti. Relaps sonrası tedavinin 3,6 yılında ikinci kez remisyona sağlandı ve 1 yıl remisyonda izlendikten sonra ilaç tedavisi kesilmişti (Erişkin endokrinoloji bölümü tarafından izlenmektedir).

#### 4.4.3. Olguların medikal tedaviye yanıtları

Kız olguların 24'ü, erkek olguların 14'ü toplam 38 olgu tedavi başlangıcından ortalama  $1,07 \pm 0,66$  yıl ( $0,33-2,8$  yıl) sonra birinci remisyona girdi.

Birinci remisyona giren 38 olgu ortalama  $0,84 \pm 1,01$  yıl süre remisyonda kaldı. Olguların 19'u birinci remisyon sağlandıktan  $0,74 \pm 0,65$  yıl ( $0,1-2,5$  yıl) sonra antitiroid ilaç tedavisi kesildi.

Birinci remisyon sağlanan altı olgu ise idame doz ( $5\text{mg/gün}$ ) MTZ tedavisine devam etmektedir.

Birinci remisyon sağlanan diğer 13 olguda ise ortalama  $1,20 \pm 1,48$  yıl ( $0,1-5,35$  yıl) sonra birinci relaps gerçekleşti. Relaps gelişen altı olguda ikinci kez remisyon sağlanamadı. Remisyon sağlanamayan altı olgunun üçü sırayla  $0,59$  yıl,  $1,23$  yıl,  $4,4$  yıl izlendikten sonra cerrahi tedavi uygulandı. İkisine sırayla  $0,3$  yıl,  $1,66$  yıl izlendikten sonra RAI tedavi uygulandı. Diğer bir olgunun ise  $2,7$  yıldır medikal tedavisi devam edilmektedir.

Birinci relapstan sonra 7 olgu ortalama  $0,74 \pm 0,59$  yıl ( $1$  ay- $1,58$  yıl) sonra ikinci remisyon gerçekleşti ve ortalama  $0,91 \pm 0,97$  yıl ( $0,1-3$  yıl) remisyonda izlendi. Olguların birinde ikinci remisyon sağlandıktan 6 ay sonra antitiroid ilaç tedavisi kesildi. Diğer İki olgu ikinci remisyon sağlandıktan sonra sırayla 1 aydır ve 4 aydır idame metimazol tedavisine devam edilmektedir.

İkinci remisyon gerçekleşen yedi olgunun dördünde ise ikinci kez relaps gerçekleşti. Dört olguda ikinci relaps gerçekleştikten sonra üçüncü remisyon sağlandı. Dört olgu incelendiğinde; bir olgu ikinci remisyondan 8 ay sonra ikinci relaps gerçekleşti, ikinci relapstan 5 ay sonra üçüncü remisyon sağlandı ve 2 yıl sonra idame metimazol tedavisi kesildi. Bir olgu 9 ay sonra ikinci relaps gerçekleşti, ikinci relapstan 3,5 ay sonra üçüncü remisyon sağlandı ve 1,5 aydır idame metimazol tedavisi devam edilmektedir. Bir olgu  $1,08$  yıl sonra ikinci relaps gerçekleşti,  $3,39$  yıl sonra üçüncü remisyon sağlandı ve 1 yıl sonra idame metimazol tedavisi kesildi. Bir olgu da ise ikinci remisyondan 3 yıl sonra ikinci relaps gerçekleşti, ikinci relapstan üç ay sonra üçüncü remisyon sağlandı ve üç aydır idame metimazol tedavisine devam edilmektedir.

#### 4.4.3.1. Relaps gerekleſen olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Yedisi kız, altısı erkek toplam 13 olguda relaps gerekleſti. Hastaların cinsiyete göre relaps varlığı incelendiğinde, kızların ve erkeklerin relaps varlığının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi ( $p>0,05$ , Tablo XI).

**Tablo XI.** Cinsiyet deęiſkeni ile relaps varlığı arasındaki iliſki

Deęiſken	Grup	Relaps durumu		p
		Relaps yok	Relaps var	
Cinsiyet	Kız	23 (%76,7)	7 (%23,3)	0,416
	Erkek	9 (%60,0)	6 (%40,0)	

Relaps gerekleſen 13 olgu en küçük 8,1, en büyük 16,7 yaſında tanı almıſtı ve olguların yaſ ortalaması  $12,49\pm 2,88$  yıl bulundu. Yedi olgu 5-12 yaſ aralığında, altı olgu 12 yaſ üzerindeydi.

Hastaların tanı yaſı aralığına göre relaps varlığı incelendiğinde, 5-12 yaſ aralığındaki hastaların %58,3'ünde relaps varken, 12-18 yaſ aralığındaki hastaların %18,2'inde relaps olduğu gözlemlendi. Yaſ grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark vardı ( $p<0,05$ , Tablo XII).

**Tablo XII.** Tanı yaſı aralığı deęiſkeni ile relaps varlığı arasındaki iliſki

Deęiſken	Grup	Relaps durumu		p
		Relaps yok	Relaps var	
Tanı yaſı aralığı	5-12 yaſ arası	5(%41,7)	7(%58,3)	0,024
	12-18 yaſ arası	27(%81,8)	6(%18,2)	

Relaps gerçekleşen 13 olgunun yedisinde tanı anındaki sT<sub>4</sub> düzeyi 4 ng/dl'den büyüktü. Ortalama sT<sub>4</sub> düzeyi 4,03±1,74 ng/dl bulundu. sT<sub>4</sub> düzeyi ile relaps durumu arasında istatistiksel olarak önemli fark göstermediği tespit edildi (p>0,05, Tablo XIII)

**Tablo XIII.** sT<sub>4</sub> değişkeni ile relaps varlığı arasındaki ilişki

Değişken	Grup	Relaps durumu		p
		Relaps yok	Relaps var	
sT <sub>4</sub> düzeyi	< 4 ng/dl	15(%71,4)	6(%28,6)	1,000
	> 4 ng/dl	17(%70,8)	7(%29,2)	

Relaps gerçekleşen 13 olgunun dokuzunda tiroid hacmi yaş ve cinsiyete göre büyüktü. Ortalama tiroid hacmi SSS 9,69±8,80 (0,01-31,83) bulundu. Tiroid hacmi ile relaps durumu arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu (p>0,05, Tablo XIV)

**Tablo XIV.** Tiroid hacmi değişkeni ile relaps varlığı arasındaki ilişki

Değişken	Grup	Relaps		p
		Yok	Var	
Tiroid hacmi	Normal	17(%81,0)	4(%19,0)	0,302
	Yüksek	15(%62,5)	9(%37,5)	

#### 4.4.3.3 Antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etkiler

Olgularımızda ilaç tedavisine bağlı yan etki incelendiğinde; bir olguda ilaç yan etkisi görüldü. 14,6 yıl yaşındaki olguda allerjik döküntü gelişti. Olguya metimazol tedavisi uygulandı. Medikal tedavi süresi 0,75 yıldır. Allerjik döküntü geliştiğinde metimazol dozu azaltıldı.

#### 4.5. Cerrahi tedavi uygulanan olguların özellikleri

Çalışmamıza katılan olgulardan beşi kız, üçü erkek toplam sekizine (%17,8) cerrahi tedavi uygulandı.

Cerrahi tedavi uygulanan beş olgu 5-12 yaş arasında, üç olgu 12 yaş üzerinde tanı almıştı. Tanı yaşı ortalaması  $11,77 \pm 3,22$  yıl (6,7-15,8yıl) saptandı.

Medikal tedavi süresi ortalama  $3,67 \pm 2,06$  yıl (0,6-7,5 yıl) bulundu.

Cerrahi tedavi uygulanma yaşı ortalama  $15,42 \pm 3,1$  yıl (9,7-19,6 yıl) bulundu.

Cerrahi tedavi uygulanan sekiz olgunun ortalama tiroid hacmi SSS  $14,47 \pm 9,01$  bulundu, tüm olgularda tiroid hacmi büyüktü. Olguların sekizinin dördünde tiroid nodülü mevcuttu, üç olgunun nodül boyutu 10mm'den büyük saptandı.

Olguların birinde tedavi uyumsuzluğunun olması, dördünde tedaviye yanıtızlığın olması, üçünde relaps gerçekleşmesi nedeniyle cerrahi tedavi uygulandı.

Tedavi uyumsuzluğu nedeniyle takibinin yedinci ayında, 15,3 yıl yaşında dış merkezde opere edilmiştir.

Olguların yedisinde total tiroidektomi, birinde subtotal tiroidektomi uygulandı. Cerrahi komplikasyon olarak bir olguda post operatif birinci gün kanama ve hematom gelişti. Cerrahi tedavi sonrası olgulara L-tiroksin tedavisi başlandı.

Patoloji inceleme sonucu iki olguda Tiroid papiller karsinom, altı olguda Graves hastalığı ile uyumlu görünüm saptandı. Papiller karsinom tespit edilen kız olgu 11,3, erkek olgu 8,3 yaşında hipertiroidi tanısı aldı. Kız olgu tedaviye yanıt vermediği ve tiroid USG'de nodüler görünüm olduğu için 15,3 yıl yaşında cerrahi tedavi uygulandı. Erkek olgu medikal tedavi başlangıcından 2,8 yıl sonra birinci remisyon sağlandı, birinci remisyonun 6 ay sonra birinci relaps gerçekleşti ve 4,4 yıl sonra remisyon sağlanamadığı için 15,7 yaşında cerrahi tedavi uygulandı. Her iki hastamızın cerrahi preparatı incelenmesinde insidental papiller mikrokarsinom, foliküler varyant ile uyumlu bulundu.



#### 4.6.Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan olguların özellikleri

Tanı yaşı 16,4 yıl ile 14 yıl olan iki kız olguda RAI tedavi uygulandı. Olguların biri altıncı ayında remisyon sağlandı, remisyona girdikten dört ay sonra relaps gerçekleşti, relaps olduktan 1,66 yıl sonra remisyon sağlanamadığı için 18,7 yıl yaşında dış merkezde RAI tedavisi uygulandı. Diğer olguda ise dokuzuncu ayında remisyon sağlandı, remisyona girdikten 5,35 yıl sonra relaps gerçekleşti, relaps olduktan 3 ay sonra remisyon sağlanamadığı için 20,4 yaşında 10 mci dozunda RAI tedavi uygulandı.

#### 4.7. Olgularda son durum değerlendirilmesi

Olguların 10'u remisyon sağlanan, 3'ü remisyon sağlanamayan toplam 13 (%28,8) olguda medikal tedavi devam ettiği, sekizinde (%17,8) cerrahi tedavi, ikisinde (%4,4) RAI tedavi uygulandığı, 22'sinde (%48,9) medikal tedavinin tamamlandığı saptandı.

**Tablo XV.** Olgularda son durum değerlendirilmesi

Medikal Tedavi Başlanan		Olgu ( n: 45)	Yüzde (%)
İlaç Tedavisi Tamamlanan		22	48,9
İlaç Tedavisi Devam Eden	Remisyon sağlanan	10	28,8
	Remisyon sağlanamayan	3	
Cerrahi Tedavi Uygulanan		8	17,8
RAI Tedavi Uygulanan		2	4,4

#### 4.7.1. Remisyon sağlanamayan olguların özellikleri

Birinci relaps gerçekleşen altı olgu, antitiroid ilaç tedavi yanıtı gerçekleşmeyen altı olgu ve tedavi uyumsuzluğu nedeniyle bir olgu toplam 13 (%28,9) olguda remisyon sağlanamadı.

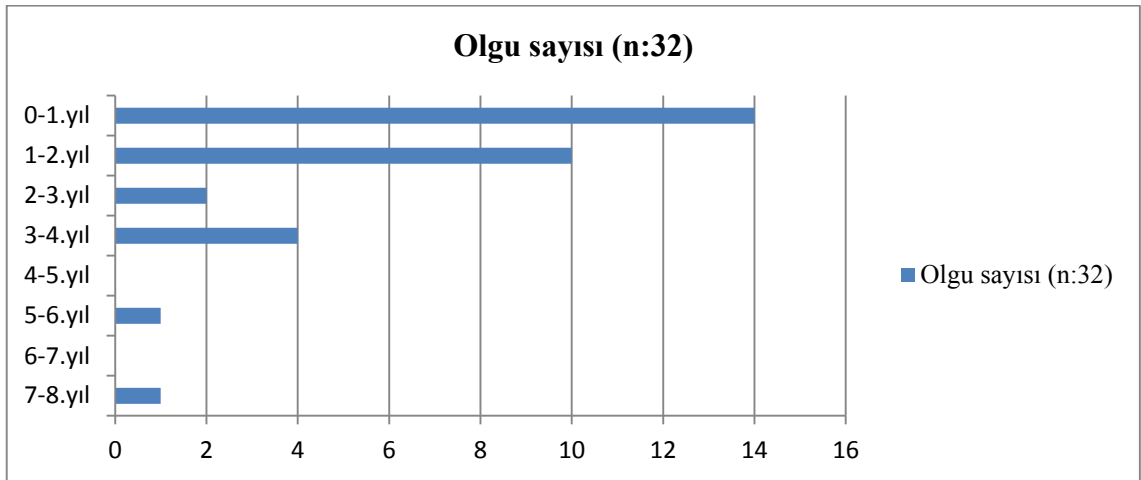
Birinci relapstan sonra altı olguda remisyon sağlanamadı. Bu olguların üçünde cerrahi tedavi, ikisinde RAI tedavi uygulandı ve birinde 2,7 yıldır medikal tedavi devam etmektedir.

Tedavi yanıtı zıllığı nedeniyle altı olgunun dördünde cerrahi tedavi uygulandı, ikisinde medikal tedavi devam etmektedir. Medikal tedavi devam eden iki olgu incelendiğinde, bir olgu 16,7 yaşında tanı aldı, bir yıldır takipte MTZ (10 mg/gün) tedavisi uygulanmaktadır. Bir olgu 9,3 yaşında tanı aldı, 3,3 yıldır takipte MTZ (10mg/gün) tedavisi uygulanmaktadır.

Bir olguya tedavi uyumsuzluğu nedeniyle dış merkezde cerrahi tedavi uygulanmıştı.

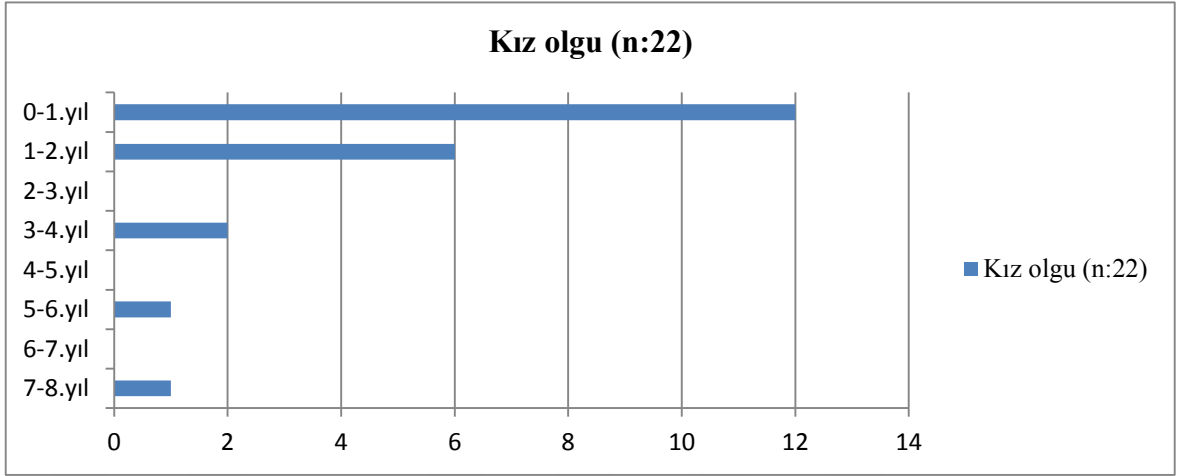
#### 4.7.2. Remisyon sağlanan olguların özellikleri

Kız olguların 22'si (% 73,3), erkek olguların 10'u (% 66,7) toplam 32 olgu (%71,1) tedavi başlangıcından ortalama  $1,66 \pm 1,61$  yıl (0,33-7,3 yıl) sonra remisyon girdi (Şekil 7).



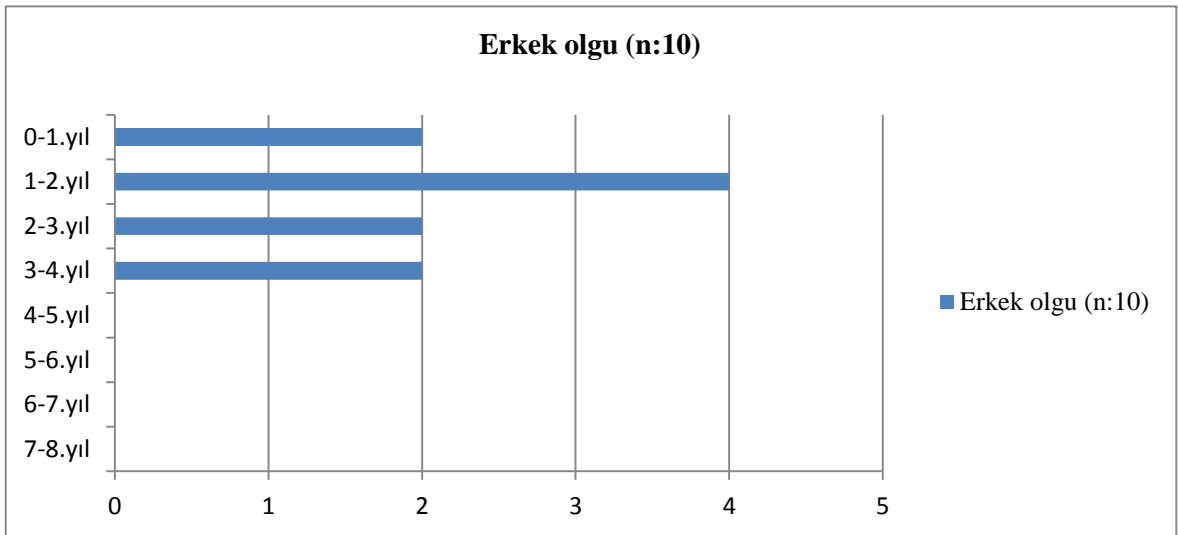
Şekil 7. Olguların remisyon girme süre dağılımı

Kız olguların 22'si tedavi başlangıcından ortalama  $1,58 \pm 1,80$  yıl (0,33-7,3 yıl) sonra remisyona girdi (Şekil 8).



Şekil 8. Kız olguların remisyona girme süre dağılımı

Erkek olguların 10'u tedavi başlangıcından ortalama  $1,83 \pm 1,01$  yıl (0,33-3,5 yıl) sonra remisyona girdi (Şekil 9).



Şekil 9. Erkek olguların remisyona girme süre dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Çocuklarda hipertiroidinin ana nedeni Graves hastalığıdır(64). Kızlarda erkeklere göre daha fazla Graves hastalığına rastlanmaktadır(56,75). Kız/erkek oranı 5/1'dir(19). Hastalığın görülme sıklığını puberta durumu da etkilemektedir. Graves hastalığı pubertal dönemde prepubertal döneme göre üç kat fazla görülmektedir(70). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak Graves hastalığı kızlarda daha sık gözlenmiştir. Kız/Erkek oranı 2/1'dir. Hastalarımız sıklıkla (%64,4) pubertal dönemde başvurmuştur.

Yapılan çalışmalarda bazı otoimmün hastalıklar, örneğin Tip 1 diyabet, Graves Hastalarında erken yaş grubunda görülebildiği saptanmıştır(86). Çalışmamızda Graves hastalığına eşlik eden otoimmün hastalık izlenmedi. Olgu sayımızın yeterince fazla olmaması bu durumu açıklayabilir.

Graves hastalığının 9-16 yaş arasında daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir (69,75,83,86). Çalışmalara benzer şekilde hastalarımızın %88,9'u 9-17 yaş aralığında tanı almıştır.

Down sendromu ve DiGeorge sendromu (22q11 delesyonu) olan çocuklarda Graves hastalığı riskinin arttığı gösterilmiştir(86). Olgu sayımız yeterince fazla olmamakla birlikte çalışmamızda da iki hastada Down sendromu mevcuttu.

Literatürde, ailede hipertiroidizm sıklığı yaklaşık 1/4 olarak gözlenmiştir(75). Çalışmamızda ailede hipertiroidizm öyküsüne Graves hastalığı (n:16, %69,5), Hashimoto tiroiditi (n:6, %26,1) ve Tiroid Papiller Ca (n:1, %4,4) eşlik etmiştir.

Léger ve ark. yaptığı çalışmada çarpıntı, guatr ve kilo kaybı en sık, sıcak intoleransı ve oftalmopati en az karşılaşılan yakınmalardı(75). Hastalarımızın başvuru sırasında çarpıntı, terleme ve kilo kaybı en sık, hiperaktivite ve ishal ise en az karşılaşılan yakınmalardı. Taşikardi ve guatr en sık karşılaşılan fizik muayene bulgularıydı. Çalışmamızda ise sıcak intoleransı daha sık karşılaşılan yakınmaydı.

Lazar ve ark. yaptığı çalışmada puberte öncesi çocukların daha sık olarak az kilo alımı, sık dışkılama yakınmaları ile başvururken, adölesanların ise tipik olarak sinirlilik, halsizlik, çarpıntı, sıcak intoleransı, ince tremor ve guatr ile belirti verdiklerini bildirmişlerdir(72). Bazı klinisyenler ise bu farklılıkların bireysel ve yaştan bağımsız olduğunu düşünmektedir(73). Graves hastalığı klinik belirtilerinin puberte öncesi ve pubertal dönemdeki çocuklarda farklı olup olmadığı konusu tartışmalıdır(56). Çalışmamızda prepubertal ya da pubertal dönemde en sık karşılaşılan yakınmalar arasında fark görülmemiştir. Hastalarımızda çarpıntı, terleme ve kilo kaybı hem pubertal hem de prepubertal dönemde sık gözlenmiştir. Hastalarımızda taşikardi ve guatr prepubertal dönemde sık gözlenmiştir. Pubertal dönemde ise hastalarımızda en sık taşikardi, ikinci sıklıkta guatr gözlenmiştir.

TSH reseptör antikoru Graves hastalığına spesifiktir. Çoğu hastada değişen titrelere tespit edilebilir. Hastaların %95'inden fazlasında TSHRAb pozitif saptanmaktadır(8,62,77). Negatif çıkan olgularda birkaç hafta sonra tekrarlandığında pozitifleştiği görülmüştür(34). Bazı çalışmalarda, Graves hastalığında hipertiroidinin nedeni tiroid stimulan antikoru olsa da, hastaların az bir kısmında tiroid stimulan antikor düzeyi çok düşük veya saptanamayacak düzeydedir. Bunun nedeni kullanılan tetkik yönteminin duyarsız olması, antikorumun sadece tiroid bezi içerisinde üretilmesi veya tanının yanlış olması olabilir(62). Graves hastalığı olan bireylerin bir kısmında halen modern tetkik yöntemleri kullanıldığında bile TSHRAb'si negatif olan hastalar mevcuttur(36). TSHRAb negatif olduğu düşünülen Graves hastalığı tanısı alan hastalarda hipertiroidinin daha hafif seyirli olduğu gösterilmiştir(77). Çalışmamızda maliyetler nedeniyle TSH reseptör antikoru yedi hastada ölçülmüş, dördünde pozitif bulunmuştur. TSH reseptör antikoru negatif ya da ölçülmemiş olan hastalarımızda hipertiroidinin uzun süreli olması, medikal tedavinin uzun süre uygulanması, medikal tedavi ile remisyona sağlanamaması, RAI ve cerrahi tedavi gerekmesi ayrıca medikal tedavi kesilmesinden sonra relaps gözlenmesi nedeniyle Graves hastalığı düşünülmüştür.

Anti TPO ve Anti Tg düzeylerinin ölçülmesi tanının desteklenmesini sağlar. Anti TPO ve Anti Tg Graves hastalığında %60-90 oranında pozitifdir. Normal popülasyonda ve otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında da düşük titrede bulunabilirler(78). Çalışmamızda laboratuvar olarak ulaşılabilirliği en kolay ve maliyeti en düşük olan tiroid otoantikor testleri (Anti TPO ve Anti Tg) hastalarımıza sıklıkla uygulandı. Hastalarımızın %62,2'sinde hem anti TPO hem Anti Tg pozitifliği mevcuttu.

Çalışmalarda Tiroid sintigrafisi ve Radyoaktif iyot tutulumu Graves hastalığı tanısında rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Graves Hastalığı tanısı şüpheli ise kullanılabilir. Rutin uygulamada tiroid ultrasonografisi diğer yöntemlerin yerini almıştır. Sintigrafi özellikle Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr ayırımında önemlidir. Ayrıca radyo-iyot tedavisi uygulanacak hastalar için rehber olma açısından önem taşır(79,80). Çalışmamızda tiroid sintigrafi diğer çalışmalardaki gibi rutin uygulamada kullanılmadı. Hastalarımızın %17,8'sinde tiroid sintigrafisi uygulandı. Sintigrafi uygulanan hastalarımızın dördünde (%12,5) tiroid dokusu hiperplazik ve hiperaktif olduğu görüldü.

Çalışmalarda tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi diffüz olarak genişlemiştir ve sıklıkla homojen yapıdadır. Tiroid bezinin ekojenitesi normal olabilir veya tiroiditlerde olduğu gibi hipoekojen olabilir. Parankimde yaygın damarlanma gözlenir. Yüksek derecede damarlanma, kronik otoimmün tiroiditli hastalarda aynı boyutta değildir. Guatr büyüklüğü değişkendir. Hastaların %10'unda tiroid volümü normal olabilir(79,80). Çalışmamızda tiroid USG ile parankimin heterojen görünümü (%80,0) diğer çalışmalara göre daha sık görülmüştür. Kanlanma artışı (%35,5) ve tiroid hacmi (%53,3'ünde tiroid hacmi yüksek) çalışmalara benzer şekilde görülmüştür.

Literatürde, çocuklarda en sık kullanılan antitiroid ilaç metimazol (MTZ)' dür. MTZ yarı ömrü uzun olan bir ilaç olduğu için günde bir doz verilmesi uyum açısından avantaj sağlamaktadır. Propiltiourasilin (PTU) karaciğer toksisitesi nedeni ile çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. PTU, MTZ' den farklı olarak periferde T4' ün T3' e dönüşümünü engeller, ağır hipertiroidi olgularında avantaj sağlar(82,89). MTZ' in başlangıç dozu 0,5-1 mg/kg/gün günde 2 doz, PTU' nun ise 5-10mg/kg/gün günde 3 dozdur. Taşikardinin eşlik ettiği ağır olgularda tedaviye  $\beta$ -bloker (en sık propranolol) eklenmelidir(54,95).

Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda anti tiroid ilaç tedavisi olarak MTZ, PTU'a göre daha sık tercih edildi ve taşikardinin eşlik ettiği olgularda tedaviye  $\beta$ -bloker eklendi. Daha eski yıllarda yapılan çalışmalarda propiltiourasil (PTU) ile tedavi edilen hastalarda ciddi karaciğer hastalığı, hatta karaciğer nakli gereksinimi veya olası fatal sonuçlar bildirildiğinden, çocuklarda Graves hastalığı tedavisinde sadece MTZ kullanımında uzlaşıldı(88,89). İkiyibindokuz yılından sonra PTU tedavisi uygulanan hastalarımızın %73,3'ünde MTZ tedavisine değiştirilmesine karar verildi.

Literatürde, antitiroid ilaç tedavisinde iki tip yaklaşım vardı. Titrasyon rejiminde, başlangıçtaki yüksek antitiroid ilaç dozları ötiroid durumu sağlayacak minimal düzeye azaltılır ve idame dozda tedaviye devam edilir. Hasta uyumu daha iyi ve yan etkiler daha azdır. Diğer tedavi şekli Block-Replace rejimidir. Bu tedavi şeklinde antitiroid ilaçlar yüksek dozda verilir. Tiroid hormon sentezi engellenir, hipotiroidi geliştikten sonra ötiroidiyi sağlamak için tedaviye levotiroksin eklenir. Bu tedavi şeklinde antitiroid ilaç yan etkileri daha yüksek oranda görülmektedir(52). Ancak 2009 yılından sonra yapılan çalışmalarda yüksek doz antitiroid ilaçların L-tiroksin ile birlikte kullanımının remisyona oranının artırdığına dair güçlü bir kanıt olmaması nedeniyle Amerikan tiroid cemiyeti Block-Replace tedavi yöntemini önermemektedir(98). Eskiden takibe alınmış üç hastamıza başlangıçta block-replace tedavisi başlanılmıştı, ancak daha sonra tedavileri titrasyon rejimine geçildi.

Léger ve ark(86), 154 Graves hastasında yaptığı çalışmada tedavi süresi uzadıkça remisyona oranının arttığı gösterilmiştir. Ortalama tedavi süresi 10,4 yıl olarak verilmiştir. Altmış sekiz çocuk remisyona girmiş, 45 çocuk hasta kesin tedavi olmuş, 14 çocuk hastanın ise tedavisi halen sürmektedir. Yirmiyedi çocuk hasta takipten ayrılmıştır. Dört yıl sonra remisyona oranı %20, altı yıl sonra %37, sekiz yıl sonra %45, on yıl sonra %49 olarak verilmiştir(86). Çalışmamızda hastalarımızın 1 yıl sonra remisyona oranı % 43,8, 2 yıl sonra remisyona oranı %53,3, 3 yıl sonra remisyona oranı %57,8, 4 yıl sonra remisyona oranı %67,8, 6 yıl sonra remisyona oranı %68,9, 8 yıl sonra remisyona oranı %71,1 olarak bulunmuştur.

Graves hastalığının tedavisinde, hastalarda ötiroidinin sağlanması ve uzun dönem ötiroidi durumunun devam ettirilmesi rekürrens en aza indirilmesi için önemlidir(64,76,86).

Çalışmalarda Graves hastalarında tiroid hacmi büyük ise (yaşa göre tiroid hacmi 2,5 katında ise), 12 yaşından küçük ise, azalmış VKİ, TRAb düzeyi yüksek ya da sT4 düzeyi 4ng/dl'den büyükse relaps riski arttığı gösterilmiştir(43,81,86,95).

Kaguelidou ve ark. çok merkezli prospektif çalışmasında Graves hastalığı tanısı alan 18 yaş altı 154 çocuk 24±3 ay süre ile karbimazol tedavisinden sonra 1. ve 2. yıl relaps açısından değerlendirilmiştir. Antitiroid ilaç tedavisi kesildikten sonra ilk yıl relaps oranı %59, ikinci yıl %68 bulunmuştur (64). Relaps riskinin beyaz ırktan olmayanlarda, tanı anında TSHRAb ve sT4 düzeyleri yüksek olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (8,64). Çalışmamızda birinci remisyon sağlanan 38 olgunun % 34,2'sinde birinci relaps gerçekleşti. Birinci relaps gerçekleşen olguların %53,9'unda ikinci kez remisyon sağlandı. İkinci remisyon sağlanan olguların %57,2'sinde ikinci relaps gerçekleşti. İkinci relaps gerçekleşen tüm olgularda üçüncü remisyon sağlandı. Birinci relaps gerçekleşen olgularımızda risk faktörleri incelendi. Hastalarımızda cinsiyet, sT<sub>4</sub> düzeyi, tiroid hacmi ile relaps arasında istatistiksel önemli fark yoktu (p>0,05). Tanı yaşı 5-12 yaş arasında olan hastalarımızda (%58,3), 12 yaş üzerindeki hastalarımıza (%18,2) göre relaps riski fazla görüldü (p<0,05). Çalışmamızda hastalarımızın TSHRAb düzeyi çalışması yeterli olmadığı için risk faktörü incelenmesine alınmadı.

Çalışmalarda özellikle adolesanlarda tedaviye uyum problemi Graves hastalığı remisyonunu etkileyebilir. Bu nedenle, Graves hastalığı olan adolesanlarda RAI tedavisi veya cerrahi tedavinin daha erken düşünülmesi gerektiği öne sürülmüştür(56,64). Çalışmamızda ise tedavi uyumsuzluğu nedeniyle bir olguya cerrahi tedavi uygulanmıştır.

Çalışmamızda hastalarımızın %28,9'unda (n:13) remisyon sağlanamadı. Remisyon gerçekleşmeyen hastalarımızda cerrahi, RAI tedavi ve medikal tedavi devamı tercih edildi.



Léger ve ark.(86) yaptığı çalışmada, bir çocukta alerjik reaksiyon, bir çocukta nötropeni ve bir çocukta artralji gözlenmiştir. Rivkees ve ark. 14 çocukta PTU' ya bağlı karaciğer yetmezliği bildirmiştir (90). Rivkees ve ark.(83), Graves hastalığı nedeni ile MTZ tedavisi alan yaşları 3,5 ile 18 yıl arasında değişen 100 çocukta MTZ'ye bağlı yan etkileri değerlendirmiştir. Metimazol'e bağlı yan etki 19 hastada saptanmıştır. En sık yan etkiler; cilt döküntüsü ve ürtiker olup sekiz hastada saptanmıştır. Yaygın artralji, kas ağrısı veya eklem ağrısı beş hastada gelişmiştir. Lenfopeni ve eozinofili bir hastada, nötropeni iki hastada gelişmiştir. Nötropeni, ateş nedeni ile yapılan tetkikler sırasında ortaya çıkmıştır(83). Stevens- Johnson sendromu üç hastada gelişmiştir ve yaygın mukozal membran tutulumu ve ciltte soyulma saptanmıştır(83). Hafif karaciğer hasarı bir hastada gözlenmiştir. Metimazol'e bağlı yan etki gelişen hastalar diğerleri ile karşılaştırıldığında; yaş, cins, doz veya ırk, tanı anındaki tiroid hormon düzeyleri veya dolaşımdaki immünglobülinler açısından fark saptanmamıştır(83). Metimazol'e bağlı yan etki, hastaların %20'sinde ilk bir ayda, hastaların %50'sinde ilk üç ayda, %90'ında tedavinin ilk altı ayında gözlenmiştir. Üç hastada ise 1,5 yıllık tedavi sonrası gözlenmiştir(83). MTZ'e bağlı yan etki gelişen üç hastada (yaş: 3-4 yıl) tiroidektomi yapılmış, 13 hastaya (yaş: 8-18 yıl) RAI tedavisi uygulanmış, RAI ve cerrahi tedaviyi kabul etmeyen üç hastada PTU' ya geçilmiştir. Bu merkezde, tipik olarak MTZ tedavisinin 2 yıldan uzun süre devam edilmemesi nedeni ile uzun dönem yan etkiler gözlenmemiştir(83). Çocuklarda, agranülositoz insidansı ile ilgili bilgi mevcut değildir, ancak düşük olduğu tahmin edilmektedir(83). Ancak, tedavi başlangıcından 10 gün içerisinde agranülositoz gelişen veya 1 yıl kadar uzun sürede agranülositoz gelişen vakalar da bildirilmiştir(84,85). Çalışmamızda ilaç tedavisine bağlı yan etkiler incelendiğinde sadece bir olguda cilt döküntüsü olduğu görüldü. Olgularımızda transaminaz yüksekliği, lökopeni ve trombositopeni gözlenmedi. Çalışmamızda ilaç yan etki sıklığının az görülme nedeni hasta sayımızın az olması, ağırlıklı olarak MTZ tedavi uygulanmasına bağlı olabilir.

Aileler potansiyel yan etkiler açısından bilgilendirilmeli, çocukta tedavi sırasında görülebilecek kaşıntılı kızarıklık, karın ağrısı, çok yüksek ve düşmeyen ateş, akolik dışkı, koyu renk idrar, artralji, bulantı, iştahsızlık, sarılık ve farenjit gibi belirti ve bulguların ilaca bağlı olabileceği ve bu durumda hastaneye gelmeleri gerektiği yönünde uyarılmalıdır. Görülen belirtiler genellikle hafif ve geçicidir(42,89).

Elfenbein ve ark(74), 4,5 yıl süren çalışmasında tiroidektomi yapılan 167 hastanın 31'i çocuk olarak hasta bildirilmiştir. Yapılan çalışmada çocukluk çağı grubunun yaş ortalaması 14, en küçük çocuk hasta ise 4 yaşında idi. Çocuk hastaların %26'sında antitiroid ilaç kullanımı 18 aydan uzun olduğu tespit edilmiştir. Çocuk hastaların %55'inde antitiroid ilaç tedavisinin başarısızlığı nedeniyle cerrahi tedavi seçilmiştir(74). Çocuk hastalarda cerrahi tedavi diğer tedavi seçeneklerine göre daha az tercih edilmektedir. Tiroidektomi özellikle 80 gram üzerinde tiroid bezi varsa tercih edilir(43,91,92,94). Diğer endikasyonlar antitiroid tedavi sonrası ve sırasında relaps varlığı, düşük iyot tutulumu ve ciddi göz bulguları varlığıdır. Total veya totale yakın tiroidektomi tekrarı önlemek için önerilir(93,94). Bazen kalıntılar için RAİ gerekebilir. Çalışmamızda cerrahi tedavi sıklığı %17,8 olarak görülmüştür. Olgularımızın birinde tedavi uyumsuzluğunun olması, dördünde tedaviye yanıtızlığın olması, üçünde relaps gerçekleşmesi ve tedavi süresinin uzaması nedeniyle cerrahi tedavi uygulandı.

Peroni ve ark (87), tiroidektomi olan 27 çocuk olgunun dördünde (%14,8) geçici hipokalsemi, birinde (%3,7) kalıcı hipokalsemi, üçünde (%11,1) geçici rekürren laringeal sinir zedelenmesi ve ikisinde (%7) skar geliştiği bildirilmiştir. Cerrahi komplikasyonlar çocuklarda erişkinlere göre daha siktir ve yaşla ters orantılı olarak artar. Geçici hipokalsemi hastaların %10'unda ortaya çıkar(94). Laringeal sinir hasarına bağlı vokal kord paralizisi ve ciltte keloid oluşumu diğer komplikasyonlar arasındadır(94). Çalışmamızda cerrahi tedavi sıklığı düşük olması nedeniyle cerrahi komplikasyon sıklığı azdır. Bir hastamızda hematoma gerçekleşti.

Belfiore ve ark.(97) Graves hastalığında tiroid kanser insidansı nodülü olanlarda %45,8'e yaklaşırken, tiroid nodülü olmayanlarda %9,8'i geçmediğini bildirmiştir. Graves hastalığı nedeni ile opere edilen hastalarda tiroid kanser insidansının %0,5-15 arasında değiştiği bildirilmiştir(96). Graves hastalığında tiroid nodüllerinin malignensi riski daha yüksektir(96). Çalışmamızda tiroidektomi yapılan iki hastanın cerrahi spesmenlerinin patolojik incelemesinde tiroid papiller karsinom rastlanılmıştır. Patoloji sonuçları insidental papiller mikrokarsinom, foliküler varyant ile uyumlu bulundu.

Ward ve ark., yaş ortalaması 15,4 yıl olan ve 18 ay antitiroid tedavisi alan 24 Gravesli çocuk ve adolesanı kapsayan çalışmalarında yan etkiler, yetersiz yanıt ve hipertiroidinin tekrarı durumunda radyoaktif iyot tedavisinin alternatif olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada üç hastada ilaca bağlı döküntü, 8 hastada kötü kontrollü tirotoksikoz, 13 hastada tekrarlayan hipertiroidi nedeniyle I<sup>131</sup> tedavisi (başlangıç doz; 9,1±3,4 mCi) uygulanmıştır. 17 hastaya bir doz, 5 hastaya iki doz, 2 hastaya üç doz I<sup>131</sup> tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası hastaların 18,5 aylık izleminde %66'sında hipertiroidi gelişmiş ve LT4 tedavisi başlanmıştır. Olguların %29'unda ise ikinci kez I<sup>131</sup> verilmesi gerekmiştir(71). Çalışmamızda iki hastaya RAI tedavisi verilmiş, herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır.

Tiroid kanseri gelişme riskinde verilen radyoaktif iyot dozunun önemli olduğu bildirilmiştir. Rivkees ve ark, I<sup>131</sup> tedavisi alan çocukların dördünde, tiroid kanseri geliştiği bildirmişler ve bu çocukların hepsinin düşük doz I<sup>131</sup> aldığını vurgulamışlardır(57). Bu konuda diğer bir çalışmada Read ve ark; yaşları 3-20 yıl arasında olan 116 Graves hastasına I<sup>131</sup> tedavisi uygulanmış ve olguların 36 yıllık izlemlerinde tiroid kanseri ve lösemi gelişmediği bildirilmiş, hamilelik döneminde ise konjenital anomali ya da spontan abortus olmadığı vurgulanarak, radyoaktif iyot tedavisinin uzun dönemde güvenli olduğu rapor edilmiştir(55). Hipertiroidi tanısı ile izlediğimiz hastaların takip süreleri henüz ileri dönem komplikasyonları saptayacak kadar uzun değildir.

## 6. SONUÇ

1. Graves hastalığı kızlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmüştür.
2. Graves hastalığı pubertal dönemde prepubertal döneme göre yaklaşık iki kat daha sık görülmüştür.
3. Graves hastalığı tanısı alan hastaların %48,8'inde ailede hipertiroidi öyküsü saptanmıştır.
4. Graves hastalığının başvuru yakınmaları arasında en sık çarpıntı, terleme, kilo kaybı bulunmaktadır.
5. Graves hastalığının fizik muayene bulgusu arasında en sık taşikardi, guatr ve tremor bulunmaktadır.
6. Kız olgularda remisyon sıklığı (22/30) erkek olgulara (10/15) göre daha fazla olduğu görülmüştür.
7. Hastalarımızın yıllara göre remisyon oranı incelendiğinde; 1. yıl % 43,8, 2. yıl %53,3, 3. yıl %57,8, 4. yıl %67,8, 6. yıl %68,9, 8. yıl %71,1 olarak bulunmuştur.
8. Birinci relaps olguların %28,9'unda gözlenmiştir.
9. İkinci kez remisyon sağlanan yedi olgunun dördünde ikinci kez relaps gelişmiştir.
10. Tanı yaşı 5-12 yaş arasında olan hastalarımızda (%58,3), 12 yaş üzerindeki hastalarımıza (%18,2) göre relaps riski fazla görülmüştür ( $p<0,05$ ).
11. Antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki olarak bir cilt döküntüsü görülmüştür.
12. Hastalarımızın %17,8'ine cerrahi tedavi, %4,4'üne RAI tedavi uygulanmıştır.
13. Cerrahi tedavi uygulanan olguların birinde tedavi uyumsuzluğu, dördünde tedaviye yanıtızlık ve üçünde relaps varlığı nedeniyle uygulanmıştır.
14. Cerrahi uygulanan bir olguda hematoma gözlenmiştir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Rotondo F, Kovacs K, Horvath E, Anatomy and pathology of thyrotrophs In: Braverman LE, Cooper DS (eds). Werner & Ingmar's The Thyroid, a Fundamental and Clinical Text. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2013: 24-31.
2. Stewart WB, Rizzolo LJ. Embryology and surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. In: Oertli D, Udelsman R (eds). Surgery of Thyroid and Parathyroid Glands. Philadelphia: Springer,2012: 13-20.
3. Ellis H. Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surgery (Oxford) 2007; 25: 467-468.
4. Sadler TW (ed). Medical Embryology. Philadelphia: Wolter Kluwer, 2012: 274.
5. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL, Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. Semin Ultrasound CT MRI 2012; 33: 104-114.
6. More KL, Persaud TVN; Torchia MG (eds). The Developing Human. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2008: 173-176.
7. Vliet G. Mo (20). Euler mechanism of normal and abnormal thyroid gland development. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). Pediatric Endocrinology. Philadelphia: Lipincott Williams Wilkins, 2004: 479-489.
8. Kaguelidou F. Graves disease in childhood: Advances in management with antithyroid drug therapy. Hormone res 2009; 71:310-317.
9. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji (Başıl Tütüncü N). 9'uncu baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013
10. Delos Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. Arch Intern Med 149: 526-532, 1989.

11. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, Gray D, Nicoloff JT. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 453-460, 1990.
12. Erdoğan MF. Günümüzde Tiroid Hastalarına Yaklaşım. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 13: 132-151, 2006.
13. Goldman L, Schafer AI. Endokrin Hastalıklar. *Goldman's Cecil Medicine (Barışçıl Tütüncü N). 24'üncü baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2'nci cilt, 1420-1546, 2015.*
14. Carrasco N, 4A Thyroid hormone sythesis; Thyroid synthesis. In: Braverman LE, Cooper DS (eds). *Werner & Ingmar's The Thyroid, a Fundamental and Clinical Text. Philadelphia: Wolters Kluwer,2013: 48-74.*
15. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochimina et Biophysica Acta* 2013; 1830:3987-4003.
16. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (ed). *Williams Textbook of Endocrinolgy Philadelphia*
17. World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: A Guide for Programme Managers (3rd ed). Geneva: World Health Organization, 2007
18. Brix K, Führer D, Biebermann H. Molecules important for thyroid hormone synthesis and action-known facts and future perspectives. *Thyroid Research* 2011; 4(Suppl 1): S9.
19. LaFranchi S. Hyperthyroidism. In: Nelson CD (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics (19th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.*
20. Dallas JS, TF Foley. Hyperthyroidism. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology. New York: Informa Healthcare, 2007*

21. Lee JH, Park SH, Koh DG, Suh BK. Thyroid peroxidase antibody positivity and triiodothyronine levels are associated with pediatric Graves' ophthalmopathy. *World J Pediatr* 2014; 10: 155-159.
22. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metabol* 2012; 26: 273-279.
23. Klinik Pediyatrik Endokrinoloji El kitabı, İkinci Baskı. Charles G. D. Brook ve Mehul T. Dattani. Bölüm 7 S 136.
24. McDougall IR. Thyroid structure, development and developmental abnormalities. *Thyroid disease in clinical practice*. London: Chapman-Hall, 1992: 1-11.
25. Aydın Ö, Karakoç Aydın E, Akpınar İ, Turan S, Bereket A. Normative data of thyroid volume- ultrasonographic evaluation of 422 subjects age 0-55 years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7(2): 98-101.
26. Köhrle J. The selenoenzyme family of deiodinase isozymes controls local thyroid hormone availability. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1: 49-58.
27. Wong GWK, Lai J, Cheng PS. Growth in childhood thyrotoxicosis. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (10):776-779.
28. Gönç EN, Alikışıfoğlu A. Hipertiroidizm. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akçay T (ed). *Temel Çocuk Endokrinoloji İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2013
29. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid*; 9 (9): 871-877, 1999.
30. Coca Perez A, Colino Alcol E, Lopez Capape M, Alonso Blanco M, Barrio Castellanos R. Graves' disease in preschool children. *An Pediatr (Barc)*; 63 (3): 259-262, 2005.
31. Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children. *J Endocrinol Invest* (2016) 39: 1247–1257.

32. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*; 329 (20): 1468-1475, 1993.
33. Çatlı G, Dündar BN. *Pediatric Esasları; İstanbul Tıp Kitapevi* 2016, s: 901-902
34. Rivkees SA. Thyroid disorders in children and adolescents, In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*, Elsevier Saunders, 2014.
35. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev* (1988); 9(1): 106-121.
36. Kamath C, Adlan MA, Premawardhana LD. The role of thyrotrophin receptor antibody assays in graves' disease. *J Thyroid Res*, 2012, 525936.
37. Cho BY. Clinical applications of TSH receptor antibodies in thyroid diseases. *J Korean Med Sci* (2002); 17 (3):293-301.
38. Kamijo K, Ishikawa K, Tanaka M. Clinical evaluation of 3rd generation assay for thyrotropin receptor antibodies: the M22-biotin-based ELISA initiated by Smith. *Endocr J* (2012); 52 (5): 525-529.
39. Pedersen IB, Handberg A, Knudsen N, Heickendorff L, Laurberg P. Assays for thyroid-stimulating hormone receptor antibodies employing different ligands and ligand partners may have similar sensitivity and specificity but are not interchangeable. *Thyroid* (2010); 20 (2): 127-133.
40. Demirbilek H, Kandemir N, Gönç EN, Ozon A, Alikasifoğlu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clin Endocrinol* 2009; 71 (3): 451-454.
41. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* (1997); 82 (6):1719-1726.



42. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocrine Practice* (2011); 17 (3):456-520.
43. Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: Controversies in management. *Hum Res Paediatr* 2010; 74: 305-311.
44. Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat. *J Clin Res Ped Endocrinol* 2013;5(suppl 1): 50-56.
45. Lee HS, Hwang JS. The treatment of Graves' disease in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19: 122-126.
46. Karaböbüoğlu M, Köroğlu TF. Çocuk Yoğun Bakım, Esaslar ve Uygulamalar, 2008. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.
47. Çatlı G, Dündar BN. *Pediyatri Esasları*; İstanbul Tıp Kitabevi 2016, s: 902-903.
48. Evliyaoğlu O. *Klinik Pediyatrik Endokrinoloji El Kitabı*, Nobel Kitabevi 2014; s:142.
49. Evliyaoğlu O. *Klinik Pediyatrik Endokrinoloji El Kitabı*, Nobel Kitabevi 2014; s:143.
50. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* (2005); 352 (9): 905-917.
51. Fumarola A, Di Fiore A, Dainelli M, Grani G, Calvanese A. Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118 (10): 678-684.
52. Abraham P, Acharya S. Current and Emerging Treatment Options for Graves' Hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 29-40.
53. Bartalena L, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E, Lai A, Martino E. An update on the pharmacological management of hyperthyroidism due to Graves' disease. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6 (6): 851-861.

54. Rivkees SA. The treatment of Graves' disease in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 (9): 1095-1111.
55. Read CH, Tansey MJ, Menda YA, 36 year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4229-4233.
56. Bauer AJ. Approach to the Pediatric Patient with Graves' Disease: When Is Definitive Therapy Warranted. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (3):580-588.
57. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (11): 3767-3776.
58. Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics* 2003; 111 (4): 745-749.
59. Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (3): 797-800.
60. Krassas GE. Ophthalmic complications in juvenile Graves' Disease - clinic and therapeutic approaches. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1 (Suppl 2): 223-229.
61. Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 (3): 229-243.
62. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1236-1248.
63. Neyzi O, Bundak R, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, Baş F. Reference values for weight, height, head circumference and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7(4): 280-93.
64. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Léger J. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (10): 3817-3826.

65. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children 1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*; 79 (1): 1-25.
66. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Bull World Health Organ* 1997; 75 (2): 95-97.
67. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44 (235): 291-303.
68. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60 (5): 1019-1024.
69. Sun Mi Hwang, Min Sun Kim, Dae-Yeol Lee. Predictive factors for early response to methimazol in children and adolescents with Graves disease: a single-institute study between 1993 and 2013.
70. Lavard L, Ranlov I, Perrild H, et al. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982–1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol* 1994;130 (6): 565–8.
71. Ward L, Huot C, Lambert R, Deal C, Collu R, Van Vlier G. Outcome of pediatric Graves' disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine. *Clin Invest Med* 1999; 22: 132-139.
72. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (10): 3678-3682.
73. Poyrazoğlu Ş, Saka N, Bas F, Isguven P, Dogu A, Turan S. ve diğerleri. Evaluation of Diagnosis and Treatment Results in Children with Graves' Disease with Emphasis on the Pubertal Status of Patients (vol 21, pg 745,2008). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 21 (10), 1021.

74. Elfenbein DM, Katz M, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Thyroidectomy for Graves' Disease in Children: Indications and Complications. *J Pediatr Surg*, 2016 October; 51(10): 1680–1683.
75. Léger J, Kagueïdou F, Alberti C, Carel JC. Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28(2):233-43.
76. Kagueïdou F, Carel JC, Léger J. Graves' disease in childhood advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res* 2009; 71 (6): 310-317.
77. Zophel K, Roggenbuck D, Schott M. Clinical review about TRAb assay's history. *Autoimmun Rev* 2010; 9 (10): 695-700.
78. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: conponsored by the American Assosiation of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18(6):988-1028.
79. Ross DS. Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27(1): 169-85.
80. Okosieme OE, Chan D, Price SA, Lazarus JH, Premawardhana LD. The utility of radioiodine uptake and thyroid scintigraphy in the diagnosis and management of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(1):122-7.
81. Léger J, Carel JC. Arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease 2017 as Manuscript EJE
82. Karras S, Memi E, Kintiraki E, Krassas GE. Pathogenesis of propylthiouracil-related hepatotoxicity in children: present concepts. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 25 (7-8), 623-630.
83. Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010

84. Tamai H, Takaichi Y, Morita T, Komaki G, Matsubayashi S, Kuma K. Methimazole induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 30 (5), 525-530.
85. Mc GT, Chevalley J. Untoward hematologic responses to the antithyroid compounds. *Am J Med*; 17 (1):36-40.
86. Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C; French Childhood Graves' Disease Study Group. Positive impact of longterm antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):110-9.
87. Peroni E, Angiolini MR, Vigone MC, Mari G, Chiumello G, Beretta E. Surgical management of pediatric Graves' disease: an effective definitive treatment, 2012; pp 609-614.
88. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3260-7.
89. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, et al. Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution. *Thyroid* 2014;24(2):200-7.
90. Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009
91. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H: Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study. *Thyroid* 1997; 7: 247–251.
92. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H: Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 59–63.

93. Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F, Fiore E, Valeriano R, Chiovato L, Rocchi R, Pinchera A: Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? *Surgery* 1996; 120: 1020–1025.
94. Lee JA, Grumbach MM, Clark OH: The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 801–803.
95. Glaser NS, Styne DM; Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics* 2008;121(3): e481-8.
96. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2012; 44 (4): 255-262.
97. Belfiore, A., Russo, D., Vigneri, R., Filetti, S. (2001) Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 55 (6), 711-718.
98. Abraham P., Avenell A., McGeoch SC., Clark LF. & Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism, 2010.

