

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK VE ADÖLESAN YAŞ GRUBUNDA
GRAVES TANILI HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ALEV ALDEMİR SÖNMEZ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2019

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK VE ADÖLESAN YAŞ GRUBUNDA
GRAVES TANILI HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ALEV ALDEMİR SÖNMEZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. AYHAN ABACI

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iv
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. TİROD BEZİ	6
2.1.1. Tiroid Bezinin Gelişimi.....	6
2.1.2. Tiroid bezinin histolojisi ve fizyolojisi	6
2.1.3. Tiroid hormon biyosentezi	7
2.2. İYOT METABOLİZMASI.....	7
2.3. TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	8
2.3.1. TSH	8
2.3.2. Total ve Serbest T4	9
2.3.3. Total ve Serbest T3	9
2.3.4. Tiroglobulin (Tg):	10
2.3.5. Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG):	10
2.3.6. Tiroid otoantikorları	11
2.4. TİROİD HORMON METABOLİZMASI.....	11
2.5. HİPERTİROİDİ.....	12
2.6. GRAVES HASTALIĞI.....	15
2.6.1. Patogenez	15
2.6.2. Klinik.....	16

2.6.3.	Laboratuvar Bulguları	16
2.6.4.	Görüntüleme Yöntemleri.....	17
2.6.5.	Ayırıcı Tanı	17
2.6.6.	Çocuklarda Graves Hastalığının Tedavisi	18
2.6.6.1.	Medikal Tedavi	18
2.6.6.2.	Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Yan Etkiler	19
2.6.6.3.	Radyoaktif İyot Tedavisi (RAI)	20
2.6.6.4.	Cerrahi Tedavi	21
2.7.	ÇOCUKLUK ÇAĞINDA DİĞER HİPERTİROİDİ NEDENLERİ	22
2.7.1.	Neonatal Graves Hastalığı.....	22
2.7.2.	Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler Guatr	22
2.7.3.	McCune Albright Sendromu	23
2.7.4.	Tiroiditler	23
2.7.5.	TSHR Gen Mutasyonu (Familyal Nonotoimmün Hipertiroidi).....	24
2.7.6.	TSH Salgılayan Adenomlar.....	24
2.7.7.	Ekzojen Tiroid Hormon Alımı	25
2.7.8.	Tiroid Hormon Direnci.....	25
2.7.9.	İyot Alımına Bağlı Hipertiroidizm	26
2.7.10.	Human Koryonik Gonadotropin Salgılayan Tümörler	26
3.	GEREÇ YÖNTEM.....	27
3.1.	HASTALAR.....	27
3.1.1.	Antropometrik ölçümler:.....	27
3.1.2.	Fizik inceleme:	27
3.1.3.	Biyokimyasal değerlendirme:	28
3.1.4.	Tiroid otoantikör düzeyleri:	28
3.1.5.	Tiroid görüntüleme yöntemleri:	28
3.1.6.	Etiyolojik Tanılar ve Tanımlamalar:	28

3.2.	HASTALARA UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	29
3.2.1.	Medikal tedavi.....	29
3.2.2.	Radyoaktif iyot tedavisi (RAI).....	29
3.2.3.	Cerrahi Tedavi.....	29
3.2.4.	Remisyon.....	29
3.2.5.	Relaps	30
3.2.6.	Remisyona girmeme.....	30
3.3.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	30
4.	BULGULAR	31
4.1.	DEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLER.....	31
4.2.	KLİNİK ÖZELLİKLER	32
4.3.	BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK BULGULAR.....	33
4.4.	TEDAVİ VE KLİNİK İZLEM	35
5.	TARTIŞMA	42
6.	SONUÇLAR	49
7.	KAYNAKLAR.....	50
8.	EKLER.....	61
8.1.	Tez veri formu	61
8.2.	Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı.....	66

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince öneri ve desteğini esirgemedi bana yol gösteren, değerli zamanını bana ayıran saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayhan ABACI 'ya

Her zaman her konuda, tüm asistan arkadaşlarıma olduğu gibi bana da yardımcı ve destek olan, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Murat DUMAN 'a ve tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmamın yapım ve yazım aşamasındaki yardımları için Uzm. Dr. Mert ERBAŞ ve Uzm. Dr. Sezer ACAR 'a,

Asistanlık eğitimim boyunca gece gündüz omuz omuza görev yaptığım, çok şey öğrenip paylaştığım, desteklerini ve dostluklarını esirgemeyen başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim, tüm eğitim sürecimde olduğu gibi asistanlık sürecimde de yanımda olan ve hayatıma anlam katan canım aileme,

Son olarak; hayatın her döneminde aşkla ve sabırla madden ve manen yanımda olan, en güçlü dayanağım, yol arkadaşım, eşim Osman SÖNMEZ 'e ve bu tezi yazdığım son zamanlarda hayatımın ortasına yerleşen, gerek verdiği mutluluk ve heyecanla gerek minik hareketleriyle bu sürecime renk katan biricik kızım Özgür 'e

teşekkürü borç bilirim.

SEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 1. Tiroid hormon sentezi ve salınımı	8
Şekil 2. Tiroid hormon metabolizmasında deiodinazların rolü	12
Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların anti-tiroid ilaç tedavi süreleri ve nihai durumları .	36
Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların remisyon sınıflaması ve nihai durumları	38
Tablo 1. Hipertiroidi nedenleri	14
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki demografik ve antropometrik özellikleri.....	32
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve muayene özellikleri	33
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar ve radyolojik özellikleri	34
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik izlem sonuçları	37
Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların risk gruplaması	40
Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastaların son durum sonuçları	41

KISALTMALAR

131I	İyot-131
ALT	Alanin aminotransferaz
antiTg	Anti Tiroglobulin
antiTPO	Tiroid Peroksidaz Antikoru
AST	Aspartat aminotransferaz
cAMP	Siklik AMP
cm	santimetre
DİT	Diiyodotirozin
HCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
kg	kilogram
mg	miligram
mCi	Miliküri
µCi	Mikroküri
MİT	Monoiyodotirozin
MTZ	Metimazol
Na-131I	Sodyum İyot-131
PTU	Propiltiourasil
RAI	Radyoaktif İyot
RAIU	Radyoaktif İyot Uptake
SDS	Standart Deviasyon skoru

sT3	Serbest Triiyodotironin
sT4	Serbest Tiroksin
T3	Triiyodotironin
T4	Tetraiyodotironin
TBG	Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA	Tiroksin Bağlayan Prealbumin
Tg	Tiroglobulin
THRA	Tiroid Hormon Reseptör Alfa
THRB	Tiroid Hormon Reseptör Beta
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid Stimule Edici Hormon
TSHR	TSH Reseptör
TSHRAb	TSH Reseptör Antikoru
TT3	Total Triiyodotironin
TT4	Total Tiroksin
VKI	Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Çocuk ve Adölesan Yaş Grubunda Graves Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dr. Alev ALDEMİR SÖNMEZ, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Giriş: Çocuk ve adölesan dönemde karşılaşılan hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır ve bu çağlardaki tiroid hastalıklarının %10 – 15 'ini oluşturur.

Amaç: Bu çalışmada, kliniğimizde Graves hastalığı tanısıyla izlenen hastaların demografik, klinik, laboratuvar, tedavi (medikal, radyoaktif iyot, cerrahi) ve remisyon sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1999 – 2018 yılları arasında Graves hastalığı tanılı 44 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların cinsiyeti, başvuru yakınmaları, tanı yaşları, ailede tiroid hastalığı öyküsü, başvurudaki fizik muayene, laboratuvar bulguları, görüntüleme incelemeleri, seçilen tedavi yöntemi ve tedavi yanıtları tanımlayıcı istatistiksel yöntem kullanılarak incelendi. Hastalar, laboratuvar ve remisyon süreçlerine göre relaps gelişimi açısından risk gruplarına (düşük, orta ve yüksek) sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya, 44 hasta dahil edildi [35 'i (%79,5) kız, ortanca yaş değeri 13,2 yıl (9,2 – 15 yıl)]. Çalışmaya dahil edilen hastaların %50'sinin kliniğimizde [Grup I; 17 'si (%77,3) kız, ortanca yaş 11 yıl (8,2 – 14,6 yıl)], %50 'sinin ise dış merkezde [Grup II; 18 'i (%81,8) kız, ortanca yaş değeri 13,8 yıl (12,1 – 15,6 yıl)] tanı aldıkları gözlemlendi. En sık başvuru şikayetleri çarpıntı 23 (%52,3), terleme 23 (%52,3), kilo kaybı 17 (%38,6), tremor 15 (%34) ve sinirlilik 13 (%29,5) idi. Tanı anındaki fizik muayenelerinde; 18 hastada (%40,9) guatr, yedisinde (%15,9) egzoftalmus, dokuzunda (%20,5) hipertansiyon, 19 'unda (%43,1) taşikardi bulguları mevcuttu. Hastaların, 23 'üne (%52,3) propiltiourasil (PTU), 21 'ine (%47,7) metimazol (MTZ) başlandığı, klinik izlemde beş hastanın (%11,4) remisyona girdiği ve hastaların hiçbirinde relaps gelişmediği saptandı. Remisyona girmeyen hastaların ise 10 'una (%22,7) total tiroidektomi, dördüne (%9,1) radyoaktif iyot tedavisi uygulandığı gözlemlendi. Hastalar

relaps gelişmesi açısından risk gruplarına ayrıldı ve 10 hasta (%35,7) düşük risk, 17 hasta (%60,7) orta risk, bir hasta (%3,6) yüksek risk grubunda değerlendirildi.

Sonuç: Bu çalışma, çocukluk yaş grubunda graves tanısı alan hastalarda literatür verisi ile uyumlu olarak anti-tiroid tedavi ile ilişkili remisyon oranlarının düşük olduğunu, medikal tedavi ile ilişkili gözlenen komplikasyonların düşük ve geçici olması nedeni ile remisyon oranını artırılması amacıyla medikal tedaviye uyumlu hastalarda anti-tiroid tedavinin uzun süreli kullanılabileceğini, medikal tedaviye uyum sorunu olan ve remisyon girmeyen hastalarda alternatif tedavi seçeneklerinin tercih edilebileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Anti-tiroid tedavi, Çocuklarda Graves hastalığı, Hipertiroidi



ABSTRACT

Evaluation of Clinical Features and Treatment Results of Graves' Disease in Children and Adolescent

Dr. Alev ALDEMIR SONMEZ, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Izmir, Turkey.

Background: Graves' disease is the most common cause of the hyperthyroidism and constitutes 10 – 15% of thyroid disease in childhood and adolescents.

Aim: In this study, we evaluated demographic, clinical, laboratory, treatment (medical, radioactive iodine and surgical) and remission results of patients diagnosed with Graves' disease in our clinic.

Materials and Methods: The medical records of 44 patients with Graves' disease who presented to the Dokuz Eylül University Hospital Pediatric Endocrinology Clinic between years 1999-2018 were retrospectively investigated. The data that includes gender, complaints in the first presentation, age at the time of diagnosis, family history of thyroid disease, physical examination, laboratory findings, imaging studies, chosen treatment options and treatment responses were analyzed with descriptive statistical methods. Patients were classified into three risk groups (low, moderate and high) for relapse, according to laboratory findings and remission processes.

Results: 44 patients were included in the study [35 (79.5%) were girls and the median age was 13.2 years (9.2 – 15 years)]. Half of the patients diagnosed in our clinic [Group I; 77.3% girls, median age 11 years (8.2 – 14.6 years)], the remaining 50% diagnosed in the outer center [Group II; 18 (81.8%) girls, median age 13.8 years (12.1 – 15.6 years)]. The most common complaints were palpitation (52.3%), sweating (52.3%), weight loss (38.6%), tremor (34%) and irritability (29.5%). In first physical examination; goiter was detected in 18 (40.9%), exophthalmos was in seven patients (15.9%), hypertension was in nine patients (20.5%) and tachycardia was in 19 (43.1%) of the patients. It was found that 23 patients (52.3%) were given propylthiouracil, 21 (47.7%) patients were given methimazole treatment; and in clinical follow-up five patients (11.4%) were in remission and nobody had relapse. Total thyroidectomy was performed in 10 patients (22.7%) and radioactive iodine treatment in four patients (9.1%) who

did not undergo remission. Patients were divided into risk groups for relapse risk and 10 patients (35.7%) had low, 17 patients (60.7%) had moderate and one patient (3.6%) had high risk.

Conclusion: In this study, patients diagnosed with the Graves disease in childhood, it is showed that low rate of remission related with the anti-thyroid treatment which is consistent with literature data, long term usage of anti-thyroid treatment on patients who are convenient for medical treatment with the aim of increasing of remission rate due to low and temporary observed complications associated with medical treatment and also alternative treatment options could be preferred for the patients who are not in remission and have compatibility problem to medical treatment.

Keywords: Anti-thyroid treatment, Graves' disease in children, Hyperthyroidism



1. GİRİŞ VE AMAC

Hipertiroidi, tiroid bezinden tiroid hormon sentezinin ve salınımının artması ile karakterize metabolik bir bozukluktur (1). Hipertiroidi çocukluk yaş grubunda nadirdir. Çocukluk ve ergenlik döneminde hipertiroidiye yol açan nedenler; Graves hastalığı, tiroiditler, toksik adenom, iyot fazlalığına bağlı hipertiroidi, tiroid hormon direnci, tiroit stimule edici hormon (TSH) üreten pituiter adenom ve nadiren eksojen yüksek doz tiroid hormon alımı şeklinde sayılabilir (1). Öykü ve fizik muayene ile hipertiroidizmden şüphelenilir. Laboratuvar tetkiklerinde saptanan serum TSH düzeyinde baskılanma serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) düzeylerindeki yükseklik ile tanı doğrulanır (2).

Çocuk ve adölesan dönemde karşılaşılan hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır ve bu çağlardaki tiroid hastalıklarının %10 – 15 'ini oluşturur. İnsidansı yaklaşık 1/10.000 'dir. Beş yaş altında nadir rastlanır ve pik insidansı 11 – 15 yaş arasındadır. Kızlarda erkeklere göre görülme sıklığı 6 – 8 kat daha yüksektir (3).

Graves hastalığı, otoimmün bir hastalıktır ve polijenik özellik taşır, çevresel ve genetik faktörler hastalığın gelişmesinde etkindir. Bu nedenle hastaların ailelerinde otoimmün tiroid hastalığı öyküsü bulunabilir (4). Graves hastalığında serum total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmış ve TSH düzeyi baskılanmıştır. Graves hastalığında TSH Reseptör Antikoru (TSHRAb) genellikle tanı anında pozitif bulunur ve tanıda yardımcıdır (1).

Graves hastalığında, antitiroid ilaçlar, cerrahi ve radyoaktif iyot (RAI) güncel tedavi seçenekleridir. (5). Bu üç tedavinin etkinliği, uzun dönemde ve kısa dönemde ortaya çıkan yan etki ve relaps gelişme sıklığı açısından farklılıklar göstermektedir. Tüm bu tedavi yaklaşımlarının birbirlerine net üstünlükleri bulunmamaktadır. Çocukluk dönemindeki hipertroidizmin başlangıç tedavisinde ideal yöntem tartışmalı olmakla birlikte ilk seçenek olarak medikal tedavi önerilmektedir (6). Graves hastalığında, uygun antitiroid ilaç tedavisi sonrası relaps görülmesi, ilaç tedavisine uyum sorunu ve antitiroid ilaç tedavisine bağlı toksisite RAI veya cerrahi tedavi endikasyonlarını oluşturmaktadır (7).

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı 'nda 1999 – 2018 yılları arasında 0 – 18 yaş grubundaki Graves hastalığı tanısıyla izlenen hastaların klinik, demografik, laboratuvar, tedavi seçenekleri ve sonuçlarının (relaps/remisyon) değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROD BEZİ

2.1.1. Tiroid Bezinin Gelişimi

Larinksin hemen altında, trakeanın önünde ve trakeayı kısmen çevreleyecek şekilde; iki loblu, erişkinde 15 – 20 gram ağırlığında olan tiroid bezi, vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir. Tiroid bezinin ağırlığı 12 haftalık fetusta 80 mg, yenidoğanda ise 2 gram olup, kahverengimsi – kırmızı renkli, vasküler yapıdan zengin bir endokrin bezdir (8).

Tiroid bezi embriyolojik hayatın 3. haftasında dil kökündeki endodermal tabakadan köken alır. Kaudal yönde ilerleyen bu doku 7. haftada trakeadaki yerine yerleşir. İntrauterin 8. haftada hücreler tubüler yapılarını kazanır ve 10. haftada foliküller oluşur. Sonrasında foliküllerde kolloid birikimi olur ve 11 – 12. haftada iyot bağlama ve tiroid hormon sentezi başlar (8).

2.1.2. Tiroid bezinin histolojisi ve fizyolojisi

Tiroid parankim dokusu embriyolojik kökeni farklı 3 tip epitel hücre topluluğundan oluşur:

1. Folikül hücreleri: Tiroid hormon biyosentezinden sorumlu olup hücrelerin büyük kısmını oluşturur.
2. Parafoliküler C hücreleri: Kalsitonin sentez ve salınımından sorumludur.
3. Ultimobrankial cisim artıklarından oluşan, görevini yitirmiş epitel hücreleridir (9).

Tiroid bezinin temel fonksiyonu tiroid hormonları olan triiyodotironin (T3), tetraiyodotironin (T4) sentez ve sekresyonudur. Tiroid salgısı esas olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan TSH tarafından kontrol edilir (10).

Tiroid hormonları:

- bazal metabolik hızı artırır, vücut sıcaklığını düzenler ve ATP hidroliz hızını artırır.
- yağ mobilizasyonu ve yağ asitlerinin oksidasyonu üzerine etkilidir.
- glukozun hücre içine girmesi, glukoneogenez ve glikojenolizin uyarılmasında etkilidir.
- kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve üreme sistemi üzerinde etkilere sahiptir.
- çocukluk çağında büyüme ve gelişme üzerinde etkileri vardır.

- fetal ve neonatal beyin gelişiminde rol oynar (8, 11).

2.1.3. Tiroid hormon biyosentezi

Tiroid hormonlarının yapımındaki tüm aşamalar follikül hücrelerinde gerçekleşir. Hormon sentezi basamakları:

1. İyotun aktif olarak tiroid bezi tarafından tutulumu ve oksidasyonu,
2. Tiroglobulin (Tg) üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyonu),
3. Tg içinde iyodotirozinlerin (monoiyodotirozin (MİT), diiyodotirozin (DİT)) birleşerek iyodotironinleri (T3 ve T4) oluşturması,
4. Tg 'in proteolizisi ve iyodotirozin ile iyodotironinlerin Tg 'den ayrılması ve iyodotironinlerin dolaşıma salınması,
5. Tiroid içinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve ortaya çıkan iyotun yeniden tiroid hormon sentezinde kullanılması,
6. Deiyodinaz enzimi ile T4 'ün T3 'e dönüşümü şeklindedir (10-12).

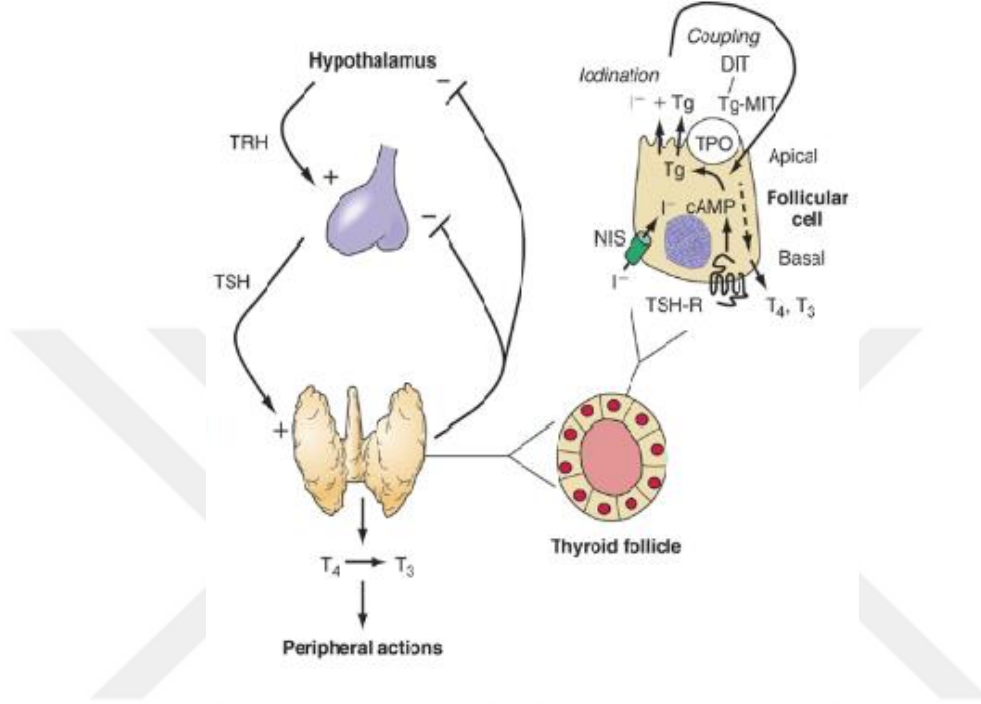
İyodun hücre içine alınması, oksidasyonu, organifikasyonu, iyodotirozillerin birleşmesi, Tg sentezi ve endositoz basamaklarının hepsinde TSH, düzenleyici rol oynamaktadır. Tiroidden salınan en önemli hormon T4 'dür. Vücuttaki total triiyodotironin (TT3) 'ün ancak %20 'si tiroid içinde sentezlenir, geri kalanı periferel dokularda T4 'ün deiyodinasyonu ile oluşur (10).

2.2. İYOT METABOLİZMASI

İyotun plazmadaki konsantrasyonu 1 µg/dL 'den azdır, plazmadan tiroid ve renal yol ile temizlenir. Renal iyot klirensi 30 – 50 mL plazma/dakikadır, glomerüler filtrasyon hızı iyotun en önemli renal klirens belirleyicisidir. Tiroidin iyot klirensi ise diyet ile alınan iyot miktarı ile orantılıdır (10, 13).

Normal tiroid bezi plazmaya oranla 20 – 50 kat fazla iyot içerir. Tiroid içindeki iyot miktarının az bir kısmını diyetle alınan iyot oluşturur, büyük kısmı ise iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ile ortaya çıkar (14). Tiroid içine alınan iyot okside edilir. Bu işlem için tiroid peroksidaz (TPO), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve iyotun bağlanacağı protein olan Tg gereklidir. Tg sentezlendikten sonra hücre apikal membranında TPO yanında yerini alır. Burada okside olmuş iyot Tg üzerindeki tirozine TPO enzimi etkisi ile bağlanarak MİT oluşturur. MİT'nin bir iyot ile daha birleşmesi ile DİT oluşur (organifikasyon). İki DİT birleşmesi ile T4 ve bir MİT ile bir DİT birleşmesi ile T3 oluşur (10, 12, 14). Tiroid hormonlarının dolaşıma girerek hedef dokulara ulaşabilmesi için Tg 'den ayrılması gerekir. Bunun için Tg'ler proteolizise uğrar ve

MİT, DİT, T3 ve T4 serbest hale gelir. T3 ve T4 hücre içinden dolaşıma geçer. Tg 'den ayrılarak hücre içine alınan MİT ve DİT 'in büyük kısmı dolaşıma giremez ve deiyodinaz enzimi ile deiyodinasyona uğrar. MİT, DİT ve T4 'ün deiyodinasyonu ile elde edilen iyot, tiroid içindeki iyot havuzuna geri döner ve yeniden hormon sentezinde kullanılır (13, 15) (Şekil 1).



Şekil 1. Tiroid hormon sentezi ve salınımı

2.3. TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hipotalamus'dan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofizden TSH salınımını uyarır, TSH 'da tiroid hormonlarının kana geçmesini düzenler. TSH salgılanmasının denetimi, T4 düzeyi ve T4 'den dönüşen T3 düzeyi ile ilişkilidir. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede ilk basamağı TSH ölçümü oluşturur.

2.3.1. TSH

İntrauterin yaşamın ortalarında TSH fetusun serum ve hipofizinde ölçülür düzeye gelir. Kord kanında anne kanından daha yüksek düzeylerde TSH bulunur. Doğumdan sonra ilk birkaç saatte erişkin TSH düzeyinin çok üstüne çıkar ve daha sonra azalmaya başlar. Erişkin ve adolesan yaş grubunda TSH düzeyinde önemli değişiklikler olmaz (16). Hipotalamus – hipofiz yolağın sağlam olduğu ve hastalık veya ilaç kullanımı olmadığı durumlara TSH düzeyi, tiroidin hormon sentezi ve tiroid hormon replasman tedavisinin yeterliliği hakkında net bilgi sunar. Serum sT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif ilişki vardır (17).

TSH Yüksekliği Saptanan Durumlar:

- Primer Hipotroidi
- Hipofiz tümörlerine bağlı tirotoksikoz
- Hashimoto Tiroiditi
- Ektopik TSH üreten tümörler
- Yetersiz tiroid hormon tedavisi alan hipotroidi hastaları
- Tiroid hormonlarına rezistans
- TSH oto-antikorları (nadir bir durum)

TSH Düşüklüğü Saptanan Durumlar:

- Primer Hipertroidi
- Sekonder ve Tersiyer Hipotroidi
- Ötroid hasta sendromu
- Tedavi sonrası Graves Hastalığı

2.3.2. Total ve Serbest T4

İntrauterin yaşamın ortalarında fetusta total tiroksin (TT4) düzeyi çok düşükken son trimesterde erişkin düzeylerine ulaşır. Postnatal birkaç saat içinde hızlı bir yükselme gözlenir. Sonrasında düşme görülse de yaklaşık 6 yaşa kadar erişkin sınırların üstünde kalır (17). TT4 düzeyindeki değişiklikler dolaşımdaki taşıyıcı proteinler, özellikle tiroksin bağlayan globulin (TBG) ile bağlantılıdır. Dolaşımda tiroid hormonlarının az bir kısmı serbest halde bulunur. Metabolik olarak aktif olan tiroid hormonları plazmada serbest haldeki tiroid hormonlarıdır. Bu nedenle tiroid fonksiyonları değerlendirilirken serbest tiroid hormonları ölçümü dikkate alınır. Serbest tiroid hormonları hipertiroidizmde artar, hipotiroidizmde azalır. Dolaşımdaki düzeyleri TBG'den etkilenmez.

2.3.3. Total ve Serbest T3

TT3 düzeyi T4 'ün aksine doğumda düşük olup postnatal ilk 24 saat içinde erişkin düzeyinin 2 katına çıkar ve daha sonra düşer. Yaşamın ilk yılına kadar erişkin düzeylerinin üst sınırına yakın seyrederek (17). Serum TT4 düzeyini etkileyen taşıyıcı protein düzeyleri TT3 düzeyini de aynı şekilde etkiler. TT3 hipotiroidizmde düşerken, hipertiroidizmde artar. Tiroid fonksiyonlarında T3/T4 oranı hipotiroidizm, hipertiroidizm ve iyot eksikliğinde artar.

Hipertiroidizmde T3 düzeyi T4 'e göre daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3, T4 'e göre daha az düşer. Hipotiroidizmin çok ağır olmadığı durumlarda T3 normal sınırlarda kalır. Bu nedenle serum T3 düzeyi hipertiroidizm, serum T4 düzeyi ise hipotiroidizm tanısında daha anlamlıdır; özellikle iyot eksikliğinde, T3 daha az iyot içerdiği ve daha aktif olduğu için T3 yapımında T4 'e göre artış vardır (18).

Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilirken sT4 ve sT3 tek başına pek yararlı olmaz, TSH ile birlikte istenerek yorum yapılır.

Buna göre:

- TSH yüksek, sT4 ve sT3 normal: Ilımlı (subklinik) hipotiroidizm
- TSH yüksek, sT4 ve sT3 düşük-normal: Hipotiroidizm
- TSH düşük, sT4 ve sT3 normal: Ilımlı (subklinik) hipertiroidizm
- TSH düşük, sT4 ve sT3 normal- Yüksek: Hipertiroidizm
- TSH düşük/normal, sT4 ve sT3 düşük/normal: Hasta ötiroid sendromu Tiroid dışı hastalıklar, nadiren hipofizer (sekonder) hipotiroidizm

2.3.4. Tiroglobulin (Tg):

Yenidoğanlarda Tg, erişkin düzeyinin 2 – 4 katı kadardır. Süt çocukluğu, çocukluk ve adolesan döneminde progresif olarak azalır ve erişkin düzeylerine ulaşır. Tiroid dokusunun aşırı çalıştığı durumlarda, inflamasyon ve travmada diferansiye tiroid kanserinde, endemik guatrda serum Tg düzeylerinde artış olur. Tiroid bezinde aktivitenin veya doku miktarının azaldığı durumlarda, supresif dozda tiroid hormon alımlarında ve Tg sentez bozukluklarında ise Tg düzeyi düşüktür. Tg ölçümünün klinikte kullanıldığı alanlar dardır. Ekzojen tiroid hormon alımına bağlı hipertiroidizmin ayırıcı tanısında Tg düzeyinin düşük olduğunu göstermek yararlıdır (19). Radyoaktif ablasyon veya cerrahi ile total tiroidektomi yapılan tiroid kanserli hastalarda, rezidüel doku varlığında veya rekürrens taramasında duyarlı bir yöntemdir (18). Ayrıca, yenidoğan hipotiroidizminde tiroid ageneziyi diğer nedenlerden ayırt etmekte de kullanılan yararlı bir parametredir (20). Dishormonogenez ve iyot eksikliğinde de artmış Tg düzeyi tanısal değer taşır (21).

2.3.5. Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG):

Tiroid hormonları salgılandıktan sonra dolaşımında çeşitli proteinlere bağlanır. Bunlar; albumin, tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA), TBG 'dir. Fizyolojik koşullarda tiroksin

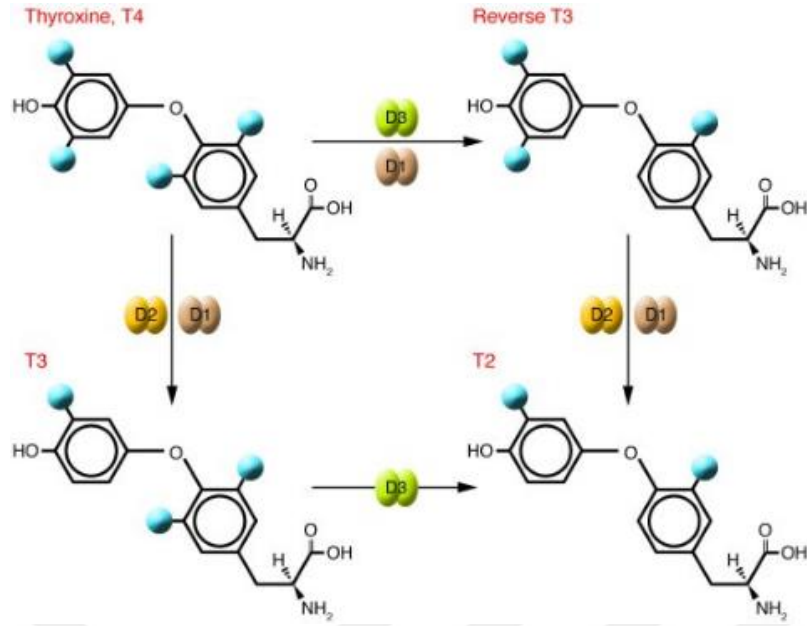
bağlama afinitesi en yüksek olan TBG 'dir. Dolayısıyla dolaşımdaki T4 'ün çoğu (%67) TBG 'e bağlıdır. Tiroksin daha az oranda TBPA (% 20) ve albumine (% 13) bağlanır. T3 ise %99,8 'i proteinlere bağlıdır (%46'sı TBG'e, %53 'ü albumine, %1 'i TBPA 'e bağlanır). Hastanın serbest hormon düzeyleri normal ancak total hormon düzeyleri yüksekse ve klinik durumla uyumsuzsa TBG düzeyine bakılmalıdır (18).

2.3.6. Tiroid otoantikoları

Anti tiroglobulin (antiTg) ve antitiroid peroksidaz (antiTPO) antikoları otoimmün tiroid hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılır. Hashimoto hastalığında antiTPO pozitifliği %90 oranında görülür; antiTg pozitifliğine ise özellikle çocukluk yaş grubunda daha az rastlanır (22). Graves hastalığı tiroid antikolarının yüksek saptandığı diğer bir otoimmün tiroid hastalığıdır. TSHRAb'ları stimulan ve blokan olmak üzere iki çeşittir. Laboratuvarlarda en sık kullanılan ölçüm yöntemi (radioreceptor assay) ile tiroid hücresi üzerindeki TSH reseptörlerine bağlanma ölçülmekte olup, bu metot stimulan ve blokan antikoları ayırt edememektedir. Stimulan ve blokan antikoların ölçümü ise dokudaki siklik AMP (cAMP) üretimini ölçmeye dayanan bir metot ile yapılır (biyoassay). TSHRAb özellikle hipertiroidizmin ayırıcı tanısında Graves hastalığı tanısını desteklemek amacıyla kullanılır. Ayrıca Graves hastalığı tanılı annelerden doğacak bebeklerde tirotoksikoz riskini belirlemek üzere antikor düzeyleri bakılabilir. Antitiroid ilaç tedavisi alan Graves hastalıklı çocuklarda tedavi süresini ve rekürrens riskini belirlemek amacı ile de kullanılabilir (23).

2.4. TİROİD HORMON METABOLİZMASI

Tiroid bezinin ana ürünü olan T4, tiroid aktivitesini başlatmak için T3 'e deiyodinasyon ile aktive edilmesi gereken bir prohormondur. Tiroid hormon metabolizmasını düzenleyen ve deiyodinasyon işleminde görev alan 3 enzim vardır (tip 1 = D1, tip 2 = D2 ve tip 3 = D3). Bu enzimler (D1, D2 ve D3) selenoprotein yapısındadır. Bu nedenle tiroid hormonlarının yapımı ve metabolizması iki eser element selenyum ve iyot ile yakın ilişkilidir (24).



Şekil 2. Tiroid hormon metabolizmasında deiodinazların rolü

D1, bir dış (5') - veya iç (5) - halka iyodotironin deiyodinaz, D2 ve D3'ün sırasıyla dış ve iç halka deiyodinazlarıdır (25). D1; karaciğer, böbrekler ve tiroid dokusunda bulunur. Periferde aktif tiroid hormonu T3 'ün dönüşümünden sorumludur.

D2; hipofiz, SSS ve iskelet kasında bulunur. T4 'ün T3 'e dönüşümünü katalize eden zorunlu bir dış halka selenodeiyodinazdır. Günlük üretilen T3'ün yaklaşık %8 ' i, T4 'ün ekstratiroidal deiyonasyonu ile üretilir. Normal insanlara D1 'nin spesifik bir inhibitörü olan propiltiyourasil (PTU) verildiğinde serum T3 konsantrasyonunun fazla düşmemesi D2 'nin görevinin T4 'ün T3 'e dönüşümünü sağlayarak T3 dengesini korumada kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir. D3, beyin, plasenta, uterus ve çeşitli fetal dokularda yer alır. İç halka deiyonasyonu ile etki eden ana T4 ve T3 inaktive edici enzimdir. Plazma T3 düzeyini azaltmak üzere T3 'ün reverse T3 (rT3-inaktif T3) 'e dönüşümünü sağlar (Şekil 2).

2.5. HİPERTİROİDİ

Hipertiroidi, tiroid hormon sentezinin ve sekresyonunun artması sonucu tiroid hormonlarının serbest formlarının dolaşımında artması ve bu durumun metabolizmaya etkisi ile karakterize metabolik bir bozukluk olarak tanımlanır (1). Etyolojisinde tiroid bezinden tiroid hormon sentez ve sekresyonunda artış, tiroid follikül hücre harabiyeti ile bezdeki mevcut T4 ve T3 salınımı, ekzojen tiroid hormonu veya iyot preparatı alımı olabilir (26).

Hipertiroidi klinik olarak, sinirlilik, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı-kilo kaybı, boyunda şişlik-baskı, uykusuzluk, huzursuzluk, çarpıntı, dikkat dağınıklığı, ishal ve menstrüel

döngü düzensizliği şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Hipertiroidinin bulguları ise özellikle ellerde tremor, nemli cilt, taşıkardi, kas güçsüzlüğü, egzoftalmus, boyun orta hatta ele gelen kitle, derin tendon reflekslerinin canlı olması, sistolik hipertansiyon, boyda hızlı uzamadır (27, 28) .

Hipertiroidi ocukluk çağında nadirdir ve hipertiroidiye yol açan nedenlerin %95'ini Grave's hastalığı oluşturmaktadır (2). Çocukluk ağda hipertiroidiye yol açan diğer nedenler nadirdir (2, 29, 30) (**Tablo 1**).



Tablo 1. Hipertiroidi nedenleri

Hipertiroidi Nedenleri	Patofizyolojik Özellikler
Dolaşımda Tiroid Uyarınlarnın Bulunması	
Graves hastalığı	Tiroid uyarıcı immünglobulinler
Neonatal graves hastalığı	Tiroid uyarıcı immünglobulinler
Tirotropin sekrete eden tümör	Pituiter adenom
Koryokarsinom	Human koryonik gonadotropin sekresyonu
Tiroid Otonomisi	
Toksik multinodüler guatr ve soliter adenom	TSHR veya G-proteinlerinde aktive edici mutasyonlar (McCune Albright sendromu)
Konjenital hipertiroidi	TSHR 'inde aktive edici mutasyonlar
Papiller veya foliküler tiroid karsinomu	Hiperfonksiyon
İyoda bağılı hipertiroidi (Jod – Basedow)	Bilinmiyor, aşırı iyotun dolaşımda düzensiz bir biçimde tiroid hormon üretimine yol açar
Tiroid Folikül Harabiyeti (Tiroidit)	
Subakut tiroidit	Olası viral enfeksiyon
Ağrısız tiroidit	Otoimmün
Amiodaronun uyardığı tiroidit	Direkt toksik ilaç etkisi
Akut tiroidit	Tiroid enfeksiyonu (bakteriyel, fungal)
Ekzojen Tiroid Hormon	
İatrojenik, yapay (Factitious)	Aşırı tiroid hormon alımı
Hamburgere bağılı hipertiroidi	Kontamine besin alımı
Ektopik Tiroid Dokusu	
Struma ovarii	Tiroid dokusu içeren over teratomu
Metastatik foliküler tiroid karsinomu	Otonom tiroid hormonu salgılayan büyük tümör kitlesi
Tiroid hormonuna pituiter direnç	Tiroid hormon reseptör mutasyonu

2.6. GRAVES HASTALIĞI

Çocuk ve adölesan dönemde karşılaşılan hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır (31). Çocukluk dönemindeki tiroid hastalıklarının %10 – 15 'ini oluşturur ve insidansı yaklaşık 1/10.000 'dir. 5 yaş altında nadirdir ve pik insidansı 11 – 15 yas arasındadır. Kızlarda erkeklere göre 6 – 8 kat daha fazla görülür (3).

2.6.1. Patogenezi

Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır ve polijenik özellik taşır, çevresel ve genetik faktörler hastalığın gelişmesinde etkindir. Bu nedenle hastaların ailelerinde otoimmün tiroid hastalığı öyküsü bulunabilir. Ailelerdeki analiz sonuçları 6p21, 2q33, 2q36, 11p15, 18p11, 5q23 ve Xp11 bölgelerine yoğunlaşmıştır, ancak ailevi vakaları açıklayacak özellikli tek bir lokus saptanamamıştır. Diğer predispozan nedenler; enfeksiyonlar, stres, östrojen, sigara kullanımı, iyot ve iyot içeren ilaçlardır (4).

Tiroid bezinde yaygın lenfosit infiltrasyonu vardır. Tiroid bezini infiltre etmiş olan aktive T hücreleri ve sitokinlerin salınması B hücre disregülasyonuna ve antikor oluşumuna sebep olur (32). Tiroid bezinin temel antijenlerine (TSH reseptörleri (TSHR), Tg ve TPO) karşı antikor gelişir. Graves hastalığında rol oynayan temel antijen TSHR 'dır. TSHR 'a karşı gelişen antikorlar stimülan ve blokan olmak üzere iki çeşittir. Graves hastalığında tipik olarak stimülan antikorlar bulunur ve hipertiroidiye neden olur. TSH blokan antikorlar genellikle kronik otoimmün tiroiditli hastalarda görülmesine rağmen Graves hastalığında da stimülan antikorlarla birlikte bulunabilir. Antikorlar arasındaki denge hipertiroidinin seyrini ve şiddetini belirler (33, 34).

Graves hastalığında tiroid antikorlarının nasıl geliştiği üzerine çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan, birinci mekanizma moleküler benzerliktir; Yersinia enteropatojen bakteri ve retrovirüsler suçlanmaktadır (35). İkinci mekanizmada virüslerin, tiroid follikül hücre yüzey majör doku uygunluk kompleksi sınıf II antijen ifadesine neden olarak, bu hücreleri antijen sunan hücreler haline getirmesi, bu yolla immün yanıt ve antikor oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir. Üçüncü mekanizmada ise tiroid hücrelerinin virüsler tarafından saldırıya uğraması sonucu antijenik yanıtın uyarıldığı ve tiroid antijenlerine karşı antikor geliştiği düşünülmektedir (35).

Graves hastalığının; diabetes mellitus, vitiligo, sistemik lupus eritematozis, Addison hastalığı, romatoid artrit, pernisiyöz anemi, immün trombositopenik purpura gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır (4, 30).

2.6.2. Klinik

Graves hastalığında hipertiroidinin başlangıcı genellikle sinsidir. Çocuklarda davranış değişiklikleri, hiperaktivite, okul başarısında azalma, duygusal değişiklikler gibi nonspesifik bulgular ile başlayabilir ve bu nedenle tanı gözden kaçabilir. Graves hastalığı klasik bulgularını sinirlilik, çarpıntı, uykusuzluk, terleme, tremor, kas güçsüzlüğü, halsizlik, iştah artısına rağmen kilo kaybı oluşturmaktadır (4, 30).

Fizik muayenede guatr çoğunlukla mevcuttur ve palpasyonla tiroid bezi diffüz büyük, yumuşak ve ağrısızdır. Bez üzerinde kan akımı artışına bağlı titreşim alınabilir veya stetoskolla üfürüm duyulabilir. Taşikardi, artmış nabız basıncı ve hipertansiyon, özellikle ellerde saptanan tremor, cildin sıcak ve nemli olması, proksimal kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinin artması diğer belirgin bulgulardır. Hastalar boyun hızlı uzaması ve kemik yaşında ilerlemeyle de gelebilir (4, 30, 31). Hastaların çoğunda oftalmatolojik anormallikler mevcuttur. Göz aşağı doğru baktığında üst göz kapağında takipte gecikme, konverjans bozukluğu, üst göz kapağında retraksiyon bulunabilir. Ekzoftalmus çoğu hastada farkedilir, ancak genellikle hafiftir (30). Graves hastalığında gelişen oftalmopatinin etiyopatogenezi henüz tam aydınlatılmamış ancak her iki dokuda da benzer antijenler olduğu ve immün yanıtın tiroid bezinden başka göz kasları ve retroorbital dokuyu da tuttuğu düşünülmektedir (36). Son yıllarda oftalmopati patogenezinde orbital yağ dokusunda eksprese olan TSHR 'nin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (37).

2.6.3. Laboratuvar Bulguları

Graves hastalığında serum total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmış ve serum TSH düzeyi baskılanmıştır (30). Aşık hipertiroidide, TSH 'da baskılanma ile birlikte T4 veya T3 ya da her ikisinde de artış bulunur (26, 27). Hafif hipertiroidide, serum TSH düzeyi baskılı, T4 düzeyi normal, sadece serum T3 düzeyi artmış bulunabilir. Subklinik hipertiroidi de serum TSH düzeyi düşük, serum T3 ve serbest T4 düzeyleri normal aralıktadır (27). Bu nedenle, hipertiroidi şüphesinde T4 ve T3 düzeyi birlikte ölçülmelidir. Hafif, orta veya aşık hipertiroidinin semptom ve bulguları benzerdir, ancak şiddeti değişebilir (27). Hipertiroidinin değerlendirilmesinde en sensitif ve spesifik tetkik serum TSH ölçümüdür (26, 38). Serum sT4 ve TSH arasında ters orantılı logaritmik – lineer bir ilişki vardır (26). Serum T3/T4 oranı hipertiroidi nedeninin tiroid bez metabolizmasında artışa bağlı olup olmadığının ayırıcı

tanısında önemlidir. Graves hastalığında TSHRAb genellikle tanı anında pozitif bulunur ve tanıda yardımcıdır (39). TSHRAb, TSHR 'yı uyarabilir veya bloke edebilir. Tiroid stimulan antikolar baskın gelirse hipertiroidi, tiroid blokan antikolar baskın gelirse hipotiroidi gözlenir (40). TSHRAb iki yöntemle ölçülebilir. Bunlardan ilki reseptör yöntemleridir. Reseptör yöntemi ile TSHR 'a bağlanan bütün antikolar ölçülmektedir. Graves hastalığı olan çocuklarda sensitivitesi %93, spesifisitesi de %96 'ya kadar çıkmaktadır (39). İkinci yöntem ise "bioassay" yöntemidir ve kültür hücreleri kullanılır. Bu yöntemde TSHR stimülasyonu veya inhibisyonunun göstergesi olarak cAMP üretimi ölçülür. Bu sayede TSHRAb 'lerinin TSHR aktivitesini uyarma veya inhibe etme kapasitesi ölçülebilmektedir. Pahalı olması, teknik uzmanlık gerektirmesi ve uygulama için zaman gerektirmesi nedeni ile kullanımını pek yaygın değildir (40).

TSHRAb diğer tiroid hastalıklarında da saptanabilir (40). TSHRAb 'ın multinodüler guatrda %17,2, ağrısız tiroiditte %9,2, hipotiroidide %9 ve subakut tiroiditte %6,7 oranında pozitif bulunabileceği saptanmıştır (40-42). Serumda ölçülebilen diğer iki antikor antiTg ve antiTPO antikolarıdır. Ancak, bunlar Graves hastalığı için sensitif ve spesifik değildir. Bu antikordaki yükseklik kronik otoimmün tiroiditi olan hastalarda Graves hastalığından daha belirgindir (39).

2.6.4. Görüntüleme Yöntemleri

Graves hastalığında tiroid bezini görüntülemek için tiroid ultrasonografisi kullanılmalıdır (33). Ultrasonografide tiroid bezi genellikle diffüz büyümüş ve homojendir. Parankim ekojenitesi normal olabilir veya tiroiditte olduğu gibi hipoekojenite saptanabilir. Graves hastalığında tiroid bezinin aktivitesini değerlendirmek amacı ile Radyoaktif iyot uptake (RAIU) incelemesi yapılabilir ancak bu yöntem hastalığın tanısı için gerekli değildir (33). Tanıda şüphe varsa veya RAI tedavisi uygulanması planlanıyorsa yapılmalıdır. Graves hastalığında RAIU diffüz olarak artmış saptanır.

2.6.5. Ayırıcı Tanı

Hipertiroidi kliniği olduğu halde TSH düzeyi baskılanmamış hastalarda pitüiter adenom veya tiroid hormon direnci akılda tutulmalıdır. Hipertiroidi kliniği olmadığı halde TT4 düzeyi yüksek, TSH düzeyi normal olan kişilerde ise tiroid hormon bağlayıcı proteinlerde artış düşünülmelidir (26, 30). Graves hastalığında Tg düzeyi artmış iken, ekzojen tiroid hormon alımında bu düzeyler çok düşüktür. Diğer hipertiroidi nedenleri çocuklarda nadirdir (30).

Hipertiroidi etyolojisi klinik muayene, tiroid otoantikör ölçümü RAIU incelemesi ile ayırt edilebilir (26).

2.6.6. Çocuklarda Graves Hastalığının Tedavisi

Graves hastalığında güncel tedavi yaklaşımları medikal tedavi, cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisi şeklindedir (5). Ancak çocuklarda hangi tedavinin öncelikli ya da ideal olduğu tartışmalıdır (5, 34). Her bir tedavi şeklinin avantaj ve dezavantajları vardır. Hiçbir tedavi ile altta yatan immün bozukluğu düzeltmek mümkün değildir. Tedavi ile sadece klinik ve biyokimyasal bozukluklar düzeltilir.

2.6.6.1. Medikal Tedavi

Tiyonamid grubu antitiroid ilaçlar, propiltiourasil (PTU), metimazol (MTZ) ve karbimazoldür (43, 44). Temel etkileri, tiroid hormon sentezini inhibe etmektir. Bu grup ilaçlar iyotun organifikasyonunu bloke ederler (44). Ayrıca iyodotirozinlerin birleşerek T3 ve T4 oluşumunu engeller. Tiroid bezinin iyodu konsantre etme kapasitesi ve depolanmış tiroid hormonlarının dolaşıma salınması üzerinde etkileri yoktur (5). Aynı zamanda, immün sistemi indirekt olarak etkileyerek hastalığın sınırlandırılmasına da yardımcı olabilirler.

MTZ ve PTU 'nun birbirlerine belli konularda üstünlükleri bulunur. MTZ yarı ömrü uzun bir ilaç olması nedeni ile doz aralığı uzundur, günde 1 – 2 doz verilmesi uyum problemi olan hastalarda kullanım rahatlığı sağlamaktadır. PTU ise MTZ 'den farklı olarak periferde de etki gösterir ve T4 'ün daha aktif izomer olan T3 'e dönüşümünü engeller. Bu nedenle şiddetli tirotoksikoz tedavisinde avantaj sağlar. MTZ, tiroid hormonlarını daha hızlı normale getirmektedir (44). MTZ 'ye 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 (43). Tüm bunlar göz önüne alındığında çocuklarda en sık kullanılan tionamid grubundaki antitiroid ilaç MTZ olmaktadır. PTU 'nun karaciğer toksitesi nedeni ile çocuklarda kullanımı çok tercih edilmemektedir (45-48).

Antitiroid ilaç dozu kararı hastanın T3 ve T4 düzeyini normal sınırlarda tutacak şekilde verilir. MTZ'nin başlangıç dozu 0.5 – 1 mg/kg/gün günde 2 doz, PTU 'un ise 5 – 10 mg/kg/gün günde üç doz, olacak şekildedir. Ağır hastalarda ötiroid durum sağlanana kadar β -bloker ilaçlar tedaviye eklenebilir. Bu amaçla en sık kullanılan ilaç propranolol 0.5 – 2 mg/kg/gün olarak verilmelidir. Antitiroid ilaçlar önceden sentezlenmiş ve depolanmış tiroid hormonları üzerinde

etkili değildir. β -bloker ilaçlar depolanmış tiroid hormonların etkisi geçinceye kadar (6 – 12 hafta) kullanılabilir (5, 49).

Antitiroid ilaca bağlı klinik yanıt ortalama 3 – 6 haftada ortaya çıkar (30). Antitiroid ilaç tedavisinde iki tip yaklaşım vardır. Bunlar, titrasyon rejimi ve “block and replace” rejimidir. Titrasyon rejiminde, başlangıçtaki yüksek antitiroid ilaç dozları ötiroid durumu sağlayacak minimal düzeye azaltılır ve idame dozda tedaviye devam edilir. Bu rejimde hasta uyumu daha iyi ve yan etkiler daha azdır (34, 50). “Block and Replace” rejiminde ise antitiroid ilaçlar yüksek dozda verilerek tiroid hormon sentezi büyük ölçüde baskılanır ve ötiroidiyi sağlamak için tedaviye levotiroksin eklenir. Bu tedavi şeklinde antitiroid ilaç yan etkileri daha yüksek oranda görülmektedir (50).

Tiroid hormonları normal düzeylere getirildikten sonra hastalar 3 – 6 ay aralar ile izleme alınır. En uygun tedavi süresi net olarak bilinmemektedir. Çocukluk yaş grubundaki hastaların %50 'sinde ilk 4 yıl içinde remisyon sağlanmaktadır. Özellikle tedavinin ilk 24 – 48 ayında remisyon hızının tedavi süresi ile doğru orantılı olarak ve bu süreden sonra geçen her iki yılda remisyon hızının %25 oranında arttığı bildirilmektedir (51). Antitiroid ilaç tedavisinin, hastayı ötiroid halde tutmak için gereken en düşük doza inildiğinde (örneğin MTZ 5 – 10 mg/gün), kesilmesi denenebilir. TSHRAb 'ın düzeyi veya varlığına göre tedavinin devamına karar vermek doğru değildir. Ancak TSHRAb tedavi kesiminde halen pozitif olan hastaların %100 'ünde hipertiroidizmin tekrarladığı, TSHRAb negatif olan hastaların %78 'inin ötiroid kalmaya devam ettiği gösterilmiştir (52).

2.6.6.2. Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Yan Etkiler

Çocuklarda antitiroid ilaçlara bağlı yan etkiler erişkinlere göre daha fazla görülmektedir. Prepubertal yaş grubundaki çocuklarda yan etkilerin sıklığı ve ağırlığı diğer yaş gruplarına göre daha fazladır. Medikal tedavinin, minör ve majör olarak gruplandırılan ağırlık derecesi farklı olan çeşitli yan etkileri gösterilmiştir (44). Antitiroid ilaçlara bağlı minör yan etkiler; döküntü, kaşıntı, ürtiker, saç dökülmesi, bulantı, tat ve koku duyusunda değişiklikler ve artraljidir (34). Minör yan etkiler kendiliğinden düzelebilir, etkilerin devam etmesi halinde ilaç değişikliği yapılmalıdır (44). Majör yan etkiler ise agranülositoz (granülosit sayısı $<500/\text{mm}^3$), ağır lökopeni (lökosit sayısı $< 2500/\text{mm}^3$) trombositopeni, aplastik anemi, Stevens-Johnson sendromu, kolestatik hepatit ve Lupus benzeri sendrom, nefrotik sendrom, lenfadenopati, hipoprotrombinemidir (34, 44, 50). Antitiroid ilaçlara bağlı reaksiyonlar önceden öngörülemez, tedavi süresinden bağımsız olarak herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (33, 34). Karaciğer

enzimlerinde yükselme ve granülositopeni genellikle tedavinin ilk 2 – 3 ayında ortaya çıkar. MTZ kolestatik, PTU ise sitotoksik hepatit nedenidir. Her iki hepatit tipinde de ilacın hemen kesilmesi gerekir, glukokortikoid tedavisi iyileşmeyi olumlu yönde etkiler. Ağır granülositopenide ciddi fırsatçı enfeksiyon riski olması nedeni ile bu durumda da tedavinin kesilmesi önemlidir.

2.6.6.3. Radyoaktif İyot Tedavisi (RAI)

Erişkin yaş grubunda RAI tedavisi yaklaşık 65 yıldır kullanılmaktadır. Çocukluk yaş grubunda rutin kullanımı tartışmalıdır. Ancak son yıllarda özellikle adölesan yaş grubundaki hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Son yıllarda RAI tedavisi özellikle medikal tedaviye uyumsuz adölesanlarda, mental retarde veya ailesinin bakım ve kontrolünden uzak yerde yaşayan (yatılı okul vs.) çocuklarda sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedavinin en önemli avantajları uygulama kolaylığı, tıbbi izlemin daha az sıklıkla yapılması ve uzun dönem yan etkilerinin az olmasıdır.

RAI kullanımı selektif olarak tiroid dokusunda ablasyona yol açar (5). RAI tedavisinde sodyum iyot-131 (Na-131I) içeren oral solüsyon veya kapsül hastaya oral yolla verilir. Na-131I gastrointestinal sistemden emildikten sonra tiroid bezinde konsantre edilir ve organifikasyona uğrar. İyot- 131'den (131I) salınan beta ışınları yaygın doku hasarına yol açar (53). RAI tedavisi sonrası gözlenen histolojik bulgular akut inflamasyon ile uyumludur ve follikül epitelinde şişme, nekroz, ödem ve lökosit infiltrasyonu gözlenir. Tedavinin ilk döneminde ortaya çıkan bu akut enflamasyonu tiroid bezinde fibrozis gelişimi takip eder. RAI tedavisinde amaç hipotiroidinin sağlanmasıdır (34). RAI etkisini 6 hafta ile 3 ay arasında gösterir. Bu süreçte ek β -bloker tedavi ve düşük dozda antitiroid ilaç tedavisi gerekebilir (30). Bu süre içinde tedaviye yanıt vermeyen ve hipertiroidizmi düzelmeyen hastalarda ikinci doz düşünülür. Çocuklar için RAI tedavisinde standart doz rejimi yoktur. Sabit veya hesaplanmış RAI dozları kullanılmaktadır. Kullanılacak iyot dozu tiroid bezi büyüklüğüne ve hastanın yaşına göre düzenlenir. Tiroid bezinin tahmini ağırlığı hesaplanarak her bir gram tiroid dokusu için 50 – 200 miliküri (mCi) 131I önerilir.

RAI tedavisinin başarısı tiroid bezi büyüklüğüne ve dolaşımdaki antitiroid reseptör antikör düzeylerine bağlıdır. Büyük tiroid bezi olan ve antikör düzeyleri yüksek olan hastalarda RAI tedavisine daha az yanıt alınmaktadır. Bu nedenle özellikle tiroid bezi büyük olan hastalarda cerrahi tedavi seçeneği RAI tedavisine göre tercih edilmektedir (3, 53).

Çocukluk yaş grubunda RAI tedavisine bağlı komplikasyonlar nadirdir. RAI tedavisinden 1 – 3 gün sonra radyasyon tiroiditini yansıtır şekilde tiroid bezi üzerinde hafif ağrı görülebilir, bazen şişlik de eşlik edebilir (5). Radyasyon tiroiditi kendini sınırlayıcıdır ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tedavisine yanıt verir (5). RAI tedavisinden 1 – 14 gün sonra nadiren tiroid krizi gelişebileceği bildirilmiştir, tiroid bezi çok büyük ve ağır hipertiroidisi olan hastalarda tiroid krizi riski daha yüksektir (5, 7, 54). RAI tedavisi sonrası nadiren paratiroid disfonksiyonu, hipoparatiroidi veya hiperparatiroidi görülebilir. Oftalmopati erişkinlere kıyasla oldukça nadirdir (55).

Tiroid bezi radyasyon maruziyeti sonrası malignensiye duyarlıdır. RAI tedavisi sonrası total vücut radyasyon dozu yaş ile değişmektedir. Yaşı küçük çocuklarda radyasyon maruziyeti genç ve erişkinlere göre daha yüksektir (26). Radyasyon dozu da kanser gelişiminde majör rol oynamaktadır (5). Tiroid kanseri riski düşük ve orta düzeyde (0,1 – 25 Gy; 0,09 – 30 mikroküri (μCi)/gram) eksternal radyasyon maruziyetinde en yüksektir ve Graves hastalığının tedavisinde kullanılan daha yüksek dozlarda (>150 Gy; 180 μCi /gram beklenmemektedir (5).

2.6.6.4. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, Graves hastalığında en eski tedavi yöntemlerindedir (5). Subtotal tiroidektomi ile relaps oranı daha yüksek olduğundan, total tiroidektomi Graves hastalığı için tercih edilen yöntemdir (3, 5, 56). En önemli avantajı hipertiroidizm tablosunun cerrahi işleminden sonra hemen düzelmesidir. Hastaların operasyon sırasında tirotoksikoz krizine (tiroid fırtınası) girmemesi için cerrahi öncesi antitiroid ilaçlar ile ötiroid hale getirilmesi önemlidir. Ayrıca operasyondan 10 – 14 gün önce tiroid bezinin vaskülaritesini azaltmak amacı ile iyot tedavisi veya β -bloker kullanımı önerilmektedir (34). Genellikle medikal tedavide yanıt alınamayan, çok büyük guatrı olan, RAI tedavisi almayı reddeden veya ağır oftalmopati nedeni ile RAI tedavisi uygulanamayan hastalarda cerrahi tedavi tercih edilir (57).

Cerrahi tedaviye bağlı akut komplikasyonlar hipokalsemi, hematoma ve larengeal sinir parezsidir. Uzun dönem komplikasyonlar ise, kalıcı hipoparatiroidi, rekürren larengeal sinir hasarıdır (5, 57). Komplikasyon oranı cerrahın bu tip ameliyatlardaki tecrübesi ile ilişkilidir (57). Tecrübeli ellerde kalıcı hipoparatiroidi ve larengeal sinir hasarı sırasıyla %2 ve %1 'in altında bulunmuştur (27).

2.7. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA DİĞER HİPERTİROİDİ NEDENLERİ

2.7.1. Neonatal Graves Hastalığı

Neonatal Graves hastalığı çok nadir olup, çocukluk çağı hipertiroidizmlerin %1 'inden daha azını oluşturur (58). Hastaların annelerinde gebelikten önce veya gebelik sırasında, geçirilmiş veya geçirilmekte olan Graves hastalığı öyküsü bulunur. Hastalığın patogenezinde anneden plasenta yolu ile bebeğe geçen TSH stimulan antikolar mevcuttur (59). Hastalık intrauterin yaşamda bulgu vermeye başlayabilir. Hipertiroidizm bulguları fetusta, hamileliğin ikinci yarısından itibaren görülebilmekte olup en önemli bulgu taşikardidir (fetal kalp hızı >160/dakika). Kraniosinostoz, frontal bölgede belirginlik, intrauterin büyüme geriliği, prematüre doğum ve mortalite intrauterin dönemde görülebilecek komplikasyonlardır (58, 59). Bu komplikasyonlardan korunmak annenin kullanacağı hipertiroidizm tedavisi ile mümkündür. PTU ve MTZ gebe kadınlara kullanılacak antitiroid ilaçlardır. PTU 150 – 300 mg/gün dozunda başlanmakta ve fetal kalp hızı 160/dakikanın altında tutulmaya çalışılarak ilaç dozu ayarlanmaktadır.

Guatr, ekzoftalmus, taşikardi, hipertansiyon, aritmi, ishal, kilo kaybı, irritabilite, tremor ve kemik yaşı ileriliği yenidoğan döneminde görülen hipertiroidizm bulgularıdır. Hastalarda hepatosplenomegali, sarılık ve trombositopeni görülebilir. Hastalığın süresi TSH reseptör stimulan antikoların bebekten atılma hızına bağlıdır ve bu süreç ortalama 2 – 3 ay sürerken kimi hastada bir yılı aşkın bir süre devam da edebilir(59). Tedavide PTU (5-10 mg/kg/gün) ve MTZ (0.5 – 1 mg/kg/gün) ve/veya iyot preparatları (Lugol solüsyonu 1 – 3 damla/gün, KI 1 damla/gün) ve β -blokerler (propranolol 1 – 2 mg/kg/gün) kullanılabilir. RAI tedavisi bu yaş grubunda kontrendikedir. İlaç dozları iki haftada bir serbest tiroid hormonları ve TSH düzeylerine göre düzenlenir. Tedavi 2 – 3 ay sonunda veya TSH stimulan antikolar dolaşımdan temizlendikten sonra kesilebilir (58).

2.7.2. Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler Guatr

İzole toksik adenom (Plummer hastalığı) ve toksik multinodüler guatr çocukluk çağında nadir görülen hastalıklardır. Her iki hastalığın etiyojisinde TSHR geninde aktive edici mutasyon tanımlanmıştır. Toksik adenomların büyüklüğü çoğunlukla 3 santimetrenin (cm) üzerindedir. Bu hastalarda nadiren spontan iyileşme bildirilmektedir. Toksik adenomun esas tedavisi cerrahi eksizyondur. Çocukluk yaş grubunda hipertiroidizme neden olan toksik multinodüler guatr çok nadir olup genellikle McCune-Albright sendromunun bir parçası olarak

karşımıza çıkar. Çocukluk çağında toksik multinodüler guatrın tedavisi subtotal tiroidektomidir.

2.7.3. McCune Albright Sendromu

McCune-Albright sendromu klinik olarak fibröz displazi, cafe au lait lekeleri ve puberte prekoks üçlüsü ile karakterize sporadik bir hastalıktır. Bu sendroma hipertiroidizm, akromegali, Cushing sendromu ve hiperparatirodizm gibi çeşitli endokrin bozukluklar eşlik edebilir (60). Etkilenen dokular her üç embriyonal yapraktan (endoderm, ektoderm, mezoderm) köken aldığı için McCune-Albright sendromunun embriyonal yapraklar gelişmeden önce oluşan bir somatik mutasyon ile oluştuğu düşünülmektedir (60). McCune-Albright sendromunda hipertiroidizm, genellikle çocukluk çağının geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ilk dönemlerinde tiroid bezi diffüz olarak büyür ve zaman içinde multinodüler guatr halini alır. Tedavisinde antitiroid ilaç tedavisi geçici bir çözümdür. Bu nedenle hastalara daha kalıcı çözüm için RAI tedavisi veya cerrahi tedavi önerilmektedir (60).

2.7.4. Tiroiditler

Çocuk ve adölesanlarda tiroid hastalıklarının içerisinde en sık Hashimoto tiroiditi görülür. Serumda tiroide spesifik otoantikorlar mevcuttur (61). Histolojik olarak tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir. Kızlarda erkeklerden 4 – 7 kat daha sık görülür (61). Pik insidansı adölesan dönemdedir. Hashimoto tiroiditinde tiroid fonksiyonları normal olabilir, aşikar hipotiroidi ya da subklinik hipotiroidi görülebilir, nadiren hipertiroidi de görülebilir. Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığından sonra çocukluk çağında hipertiroidiye yol açan ikinci en yaygın nedendir. Hashimoto tiroiditinin geçici hipertiroidi fazı hashitoksikoz olarak bilinmektedir (62, 63). Hipertiroidinin tiroid bezinin inflamatuvar hasarlanması süresince depolanmış tiroid hormonlarının düzensiz salınımından kaynaklandığı düşünülmektedir (64). Bu durumda antitiroid ilaç tedavisi gerekebilir.

Subakut tiroidit, üst solunum yolu enfeksiyonunu izleyen ateş, halsizlik ve boyun bölgesinde oluşan ağrı ile karakterizedir. Tiroid bezinde büyüme ve hassasiyet vardır. Hastalıkta genellikle kısa süren bir hipertiroidizmi takiben ötiroidizm ve hipotiroidizm evreleri görülür. Subakut tiroiditli hastaların %40 'ında antitiroid antikorlar geçici olarak yüksek bulunabilir. Hastalık kendiliğinden iyileşir, asetil salisilik asit, steroid ve β -blokerler ile semptomatik tedavi yapılabilir.

Akut tiroidit, çocukluk çağında çok nadir görülür. Akut tiroidit geçiren çocukların ise %2.5 gibi düşük bir oranında hipertiroidizm görülür. Bu hastalara parenteral antibiyotik tedavisi ve cerrahi drenaj önerilmektedir.

Radyasyon tiroiditi, RAI tedavisine bağlı bir yan etkidir. Tiroidin ağırlı inflamasyonu mevcuttur. RAI tedavisi alan hastaların %1 'inde görülür. Tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, β -blokerler kullanılır. Tedaviye dirençli ağrısı olan hastalarda steroidler düşünülmelidir (38).

2.7.5. TSHR Gen Mutasyonu (Famlyal Nonotoimmün Hipertiroidi)

Famlyal nonotoimmün hipertiroidi, TSHR geninde “gain of function” (aktive edici) germline mutasyonlara bağlı nadir görülen otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır (65). Hastalık TSHR 'nin TSH 'den bağımsız sürekli aktivasyonu ile karakterizedir (65). Çocukluk çağında genellikle diffüz olarak büyümüş guatr görülür, ilerleyen yaşlarda guatr multinodüler hale gelir. Oftalmopati görülmez ve bu durum nonotoimmün hipertiroidizmin için önemli bir tanısal ölçüt oluşturur (65, 66). Serolojik incelemelerde Graves hastalarının aksine antitiroid antikolar bulunmaz ve tiroid dokusunun histopatolojik incelemesinde mononükleer hücre infiltrasyonu yoktur, immünhistolojik incelemede ise otoimmün belirleyiciler görülmez. Tedavide total tiroidektomi veya yüksek doz RAI ile total tiroid ablasyonu uygulanmaktadır.

2.7.6. TSH Salgılayan Adenomlar

TSH salgılayan pitüiter adenomlar çocukluk çağında hipertiroidinin çok nadir bir nedenidir. Pitüiter adenomlar; TSH yanında prolaktin, büyüme hormonu ve glikoprotein hormonların alfa alt birimini de salgılayabilmektedir (67-69). TSH salgılayan adenomlar, genellikle agresif davranan büyük tümörlerdir. Hipertiroidi semptomları yanında hipopituitarizm ve diabetes insipidus da görülebilmektedir. Bu hastalıkta sT4 ve sT3 düzeyleri artmıştır, TSH düzeyi ise Graves hastalığı veya tiroiditlerin aksine normal veya artmış bulunur (67, 69). Ayırıcı tanıda pitüiter tiroid hormon direnci düşünülmelidir. Pitüiter tiroid hormon direncinde TRH testine TSH yanıtı alınabilirken, TSH salgılayan tümörlerde TSH'de artış gözlenmez. TSH salgılayan tümörlerin tedavisinde cerrahi tedavi ilk seçenektir (68, 69). Büyük tümörlerde total çıkarma sağlanamaz ise somatostatin analogu olan oktreotid denenebilir. Oktreotid tedavisi ile tümörde küçülme olan hastalar bildirilmiştir (68, 69).

2.7.7. Ekzojen Tiroid Hormon Alımı

Akut veya kronik fazla miktarda ekzojen tiroid hormon alımı hipertiroidiye neden olabilir. Aşırı miktarda alınsa dahi ağır toksisite belirtileri çocuklarda çok nadirdir (70). Ağır toksisite belirtileri ateş, taşikardi, huzursuzluk, kusma, diyare, hiperaktivite ve nadiren konvülziyondur. Hipertiroidi bulguları ekzojen tiroid hormon alımından 12 – 48 saat sonra belirir, ancak bulguların çıkması 10 güne kadar da uzayabilir (70). Bu hastalarda tiroid bezinde büyüme olmaz. Serumda tiroid hormonları yüksektir, TSH düzeyi baskılanmıştır, reverse T3 'de de yükselme olur, Tg düzeyi düşüktür. Tedavide akut zehirlenmelerde kusturma ve gastrik lavaj önerilir. B-bloker ilaçlar tedaviye eklenebilir. Ağır hastalarda plazmaferez veya diyaliz düşünülmelidir.

2.7.8. Tiroid Hormon Direnci

Tiroid hormon direnci, hedef dokuların tiroid hormonuna duyarlılığın azalması ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (71). Vakaların %85 'i tiroid hormon reseptör beta (THRB) gen mutasyonlarının sonucu meydana gelmektedir. Mutant reseptör normal reseptörün üzerinde dominant negatif etki göstermektedir ve fonksiyonel bozukluğa yol açmaktadır (72). Tiroid hormon reseptör alfa (THRA) mutasyonu saptanmış olan nadir tiroid hormon direnci vakaları da bildirilmiştir (73). Klinik belirtiler ve tiroid hormon direncinin derecesi değişkendir. Hastaların çoğunluğu klinik olarak ötiroid olsa da, bazı hastalar hipertiroidi semptom ve bulgularını taşımaktadır. Hipotiroidi de nadir olarak görülebilmektedir (74). Tiroid hormon direncinin en az açıklanabilir özelliği aynı hastada veya aynı mutasyonu taşıyan hastalarda, değişik doku düzeylerinde farklı tiroid hormon direnci ile karşılaşılmasıdır. (72, 75, 76). Guatr en sık saptanan klinik bulgudur. Diğer bulgular; sinüs taşikardisi, psikolojik anormallikler, gelişme geriliği, kısa boy, kemik yaşında gerilik, işitme kaybı ve tekrarlayıcı üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (76). Hastalarda pitüiter tirotrop hücrelerdeki direnç nedeni ile artan TSH salınımının dolaşımdaki tiroid hormonlarını artırması, buna karşın TSH düzeyinin yeterince baskılanamaması söz konusudur. Sonuçta serumda tiroid hormonları artmış, TSH düzeyi ise normal veya hafif yüksek olarak ölçülür (76). Bu hastaların çoğu tedavisiz izlenir. Pitüiter tiroid hormon direnci baskın olan hastalarda antitiroid ilaç kullanılması hipertiroidizm bulgularını azalttığı halde tiroid bezinde aşırı derecede büyümeye neden olur. Tedavi semptomatik olup, β -bloker ilaçlar hipertiroidizm bulgularının azalması için kullanılabilir.

2.7.9. İyot Alımına Bağlı Hipertiroidizm

Vücuda aşırı miktarda iyot alımı tiroid hormon sentez ve salınımını artırarak hipertiroidizme neden olabilmektedir. Özellikle uzun süreli iyot eksikliğine bağlı endemik guatrda, multinodüler guatrlarda, otonomi kazanmış tiroid nodüllerinde hipertiroidizm gelişme riski daha fazladır. İyot desteği arttığında, tiroid bezi içerisindeki otonom alanlar normal düzenleyici mekanizmalardan bağımsız olarak tiroid hormonu üretmeye başlar (Jod-Basedow fenomeni). İyot içeriği zengin yiyecekler, topikal antiseptik maddeler (povidon-iyodür) radyolojide kullanılan kontrastlı maddeler, bir antiaritmik ilaç olan amiodaron ve ekspektoranlar iyot kaynağı olabilir. Bu hastalarda T4 yüksekliği daha belirgindir, T3 düzeyi normal veya hafif yükselmiştir, T4/ T3 oranı ve idrarda iyot atılımı artmıştır, Tg düzeyi normaldir. İyoda bağlı hipertiroidi, genellikle kendini sınırlar, ortalama 1 – 18 ay sürer. Tedavi ek iyot alımından kaçınılması, hipertiroidinin ciddiyetine bağlı olarak sadece β -bloker veya antitiroid ilaçla birlikte β -bloker uygulanması şeklinde semptomatik tedavidir.

2.7.10. Human Koryonik Gonadotropin Salgılayan Tümörler

Adölesan yaş grubunda görülebilen mol hidatidiform, koryokarsinom gibi insan koryonik gonadotropin hormonu (HCG) salgılayan tümörler hipertiroidiye neden olabilir (30). HCG, glikoprotein hormondur ve α alt ünitesi TSH ile yapısal benzerlik gösterir (2). HCG, yüksek konsantrasyonda TSH reseptörünü aktive etmekte ve hipertiroidiye yol açmaktadır (2).

3. GEREK YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1999 – 2018 yılları arasında hipertiroidi tanısı ile izlenen 66 hastanın dosya kayıtları geriye yönelik olarak incelendi. Hastaların cinsiyeti, başvuru anındaki yaşları, başvuru yakınmaları, başka merkezde tanı alan hastalarda tanı konma yaşları, ailede tiroid hastalığı öyküsü, ilaç kullanımını bilgileri kayıt edildi. Dış merkezden tedavi başlanarak herhangi bir zamanda merkezimize takip için gönderilen ya da kendi istekleri ile dış merkezden ayrılıp kliniğimize başvuran hastalar 'dış merkezden gelen hastalar' olarak gruplandırıldı. Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene, laboratuvar bulguları, görüntüleme incelemeleri, uygulanan tedavi yöntemi ve tedavi yanıtları incelendi. Dosya verileri yetersiz, 18 yaş üzerinde olan ve bir yıldan az anti-tiroid tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 44 hasta ile çalışmaya devam edildi.

3.1.1. Antropometrik ölçümler:

Hastaların başvuru sırasındaki vücut ağırlığı SECA (GMBH & CO KG Hamburg, Germany) tartısı ile 0,1 kg hassasiyetle, boy uzunluğu Harpenden stadiometresi (Holtain Limited, Crymych, Dyfed, U.K) ile 0,1 cm hassasiyetle ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS, ve VKİ SDS değerleri Neyzi O. ve arkadaşlarının çalışmasında yer alan Türk çocuk popülasyonu verilerine göre hesaplandı (77).

3.1.2. Fizik inceleme:

Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları; kalp tepe atımı, sistolik ve diastolik kan basıncı, guatr ve egzoftalmus varlığı, tremor, puberte durumu kayıt edildi. Kalp tepe atımı, sistolik ve diastolik kan basıncı yaş, cins ve boya göre belirlenen referans verilerine göre değerlendirildi. Yaş, cins ve boya göre belirlenen normlarda 90 – 95. persentil arası prehipertansiyon, 95. persentilin üzeri hipertansiyon olarak kabul edildi (78). Kalp tepe atımı yaşa göre belirlenen normlarda 90. persentilin üzeri ise taşikardi olarak değerlendirildi (79).

Fizik muayenede guatr ve egzoftalmus varlığı subjektif olarak muayene eden pediatrik endokrinoloji hekimin dosya notuna göre değerlendirildi. Puberte durumu Tanner evrelemesine göre sınıflandırıldı (80).

3.1.3. Biyokimyasal değerlendirme:

Hastaların tanı anındaki serum transaminaz düzeyleri ve lökosit değerleri kaydedildi. Bu tetkiklerin ölçümü spektrofotometrik yöntem ile Beckman Coulter AU5800 marka cihaz ile yapıldı. Serum aspartat aminotransferaz (AST) 60 U/l 'in üstü ve/veya alanin aminotransferaz (ALT) 45 U/l 'in üzerinde olması transaminaz yüksekliği, lökosit sayısının 4000/ μ l 'in altında olması lökopeni olarak kabul edildi. Hormonal değerlendirmeler için hastaların tanı sırasında bakılan sT3, sT4 ve TSH düzeyleri kayıt edildi. Bu tetkikler kemilüminesan mikropartikül immünolojik assay yöntemi ile Beckman Coulter DxI800 marka cihaz ile çalışıldı. Tiroid hormonları için referans değerleri, sT3: 2,5 – 3,9 pmol/l, sT4: 0,5 – 1,51 pmol/l, TSH: 0,38 – 5,33 μ IU/ml idi.

3.1.4. Tiroid otoantikör düzeyleri:

Hastaların tiroid otoantikörlerinden TSHRAb, antiTPO ve antiTg düzeyleri kayıt edildi. İmmünolojik assay yöntemi ile Imminotech Beckman Coulter A15728 marka cihazla ölçümü yapılan TSHRAb için referans aralığı 1999-2009 yılları arası için 0-9 U/l: negatif, 9-14 U/l: borderline, >14 U/l: pozitif; 2009 – 2018 yılları arası için 0-0,1 U/l: negatif 0,1-1,5 U/l: borderline, >1,5 U/l: pozitif olarak kabul edildi. Diğer otoantikörler için referans aralıkları anti-TPO 0-57 IU/ml ve antiTg 0-64 IU/ml arası negatif olarak değerlendirildi.

3.1.5. Tiroid görüntüleme yöntemleri:

Hastaların tiroid ultrasonografileri radyoloji hekimi tarafından yapıldı, sonuçları (tiroid bezi boyutları, parankim ekojenitesi, nodül varlığı) kayıt edildi. Tiroid hacmi, ultrasonografide ölçülen tiroid bezi boyutları kullanılarak; “Tiroid hacmi (her lob için): yükseklik x genişlik x derinlik x 0,529” formülü ile hesaplandı (81). Tiroid bezi hacmi Dünya Sağlık Örgütü'nün yaş ve cinse göre belirlediği tiroid hacimleri referans değerleri ile karşılaştırılarak değerlendirildi (82).

3.1.6. Etiyolojik Tanılar ve Tanımlamalar:

Hipertiroidi tanısı serum sT3 ve/veya sT4 düzeylerinde artış ile birlikte TSH'nın baskılanması ve ayrıca hipertiroidi klinik bulgularının eşlik etmesiyle konuldu. Hipotiroidi, serum sT4 düşüklüğü ile birlikte TSH düzeyinin artışı olarak tanımlandı. Ötiroidi ise, TSH, sT4 ve/veya sT3 düzeylerinin normal referans aralıkta olması durumu olarak tanımlandı.

Hipertiroidizmin klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte (TSHRAb pozitifliği veya negatifliği), en az altı ay süreyle anti-tiroid tedavisi alan hastalar Graves hastalığı olarak kabul edildi.

Çalışmadaki 44 hasta kayıtlardaki izlemleri süresince anti-tiroid ilaç kullanım sürelerine göre 1 yıldan az, 1-2 yıl arası ve 2 yıldan fazla olmak üzere üç grupta ve ayrıca remisyona girme , relaps gelişme ve remiasyona girmeme şeklinde de üç grupta sınıflandırıldı.

Kaguelidou F. ve ark. (33) yaptığı çalışmaya dayanarak, tanıdaki klinik, laboratuvar, demografik özellikler ve anti-tiroid ilaç tedavisinin öngörülen süresine bağlı olarak risk gruplaması yapıldı. Hastalar etnik köken, tanı yaşı, tanı anındaki sT4 değeri, tanı anındaki TSHRAb değeri ve tedavi sürelerinden oluşan beş kritere göre puanlanarak; A grubu (düşük risk grubu, 0 – 3 puan), B grubu (orta risk grubu, 4 – 7 puan) ve C grubu (yüksek risk grubu, 8 – 11 puan) olarak sınıflandırıldı (33).

3.2. HASTALARA UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

3.2.1. Medikal tedavi

Hastalarda kullanılan antitiroid ilaç (MTZ veya PTU), dozları, yan etkileri, kullanım süresi ve medikal tedavi sonrası remisyon oranları kaydedildi. İdame doz MTZ için 1 x 5 mg, PTU için 1 x 100 mg olarak tanımlandı (83).

3.2.2. Radyoaktif iyot tedavisi (RAI)

RAI tedavisi endikasyonu, tedavi dozu, hangi yaşta uygulandığı, RAI uygulanmasından sonra hipotiroidiye kadar geçen süre, ikinci doz RAI tedavisi gerekip gerekmediği kaydedildi.

3.2.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi uygulanan hastaların cerrahi tedavi gerekçeleri, uygulanan cerrahinin tipi (total, totale yakın veya subtotal), cerrahiye bağlı komplikasyonlar ve hastaların remisyon/relaps durumları kaydedildi.

3.2.4. Remisyon

Anti-tiroid ilaç tedavisi kesildikten en az bir yıl sonra klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi durumunda olma ve klinik izlem süresince relaps olmaksızın ötiroidi durumun devam etmesi olarak tanımlandı (84).

3.2.5. Relaps

Remisyonda olan hastaların izlemlerinde serum TSH düzeyinde baskılanma ile birlikte sT4 ve/veya sT3 düzeylerinde artış ve TRAB düzeyinin pozitifleşmesi olarak tanımlandı.

3.2.6. Remisyona girmeme

- a) Anti-tiroid ilaç tedavisinin halen devam etmesi
- b) Anti-tiroid ilaç tedavisi kesilmiş ancak bir yıldan az süren ötiroidi durum sonunda tekrar tedavi başlanması,
- c) Anti-tiroid ilaç tedavisi kesilmiş ancak ötiroidi durumun çalışmanın yapıldığı tarih aralığında bir yılı doldurmamış olması/izlem kayıtlarının yetersiz olması, RAI tedavisi alma ve cerrahi tedavi olma durumları olarak tanımlandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz, SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin homojen dağılımı Kolmogorov–Shapiro testi kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için normal dağılım parametrelerini sağlayan verilerde ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymayanlarda ise ortanca değer (25p – 75p) şeklinde verildi.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 13.07.2017 tarihli toplantısında alınan 2017/18-13 karar numaralı onayı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya toplam 44 hasta dahil edildi [35 'i kız (%79,5), ortalanca yaş değeri 13,2 yıl (9,2 – 15,0 yıl)]. Çalışmaya dahil edilen hastaların %50 'sinin kliniğimizde [**Grup I**; 17 'si kız (%77,3), ortalanca yaş 11,0 yıl (8,2 – 14,6 yıl)], %50 'sinin ise dış merkezde [**Grup II**; 18 'i kız (%81,8), ortalanca yaş değeri 13,8 yıl (12,1 – 15,6 yıl)] tanı aldıkları saptandı (**Tablo 2**).

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki vücut ağırlığı, boy ve VKİ SDS değerleri sırası ile -0,17 (-1,2 ± 1,2), 0,13 (-0,8 ± 0,9), -2,24 (-1,3 ± 0,5) olarak saptanırken, kliniğimizde tanı alan hastaların (n=22) tanı anındaki vücut ağırlığı, boy ve VKİ SDS değerleri sırası ile -0,04 (-1-1±1,2), 0,20 (-8,84 ± 1,0), -0,20 (-0,8 ± 0,6) olarak saptanmıştır. Dış merkezden gelen hastaların dosya verileri yetersiz olduğundan hesaplamaları yapılamamıştır (**Tablo 2**).

Ailede tiroid hastalık öyküsü %75 olarak saptandı. Kliniğimizde tanı alan hastalarda aile öyküsü pozitif olan kişi sayısı 14 (%63,6), dış merkezde tanı alan hastalarda aile öyküsü pozitif olan kişi sayısı 19 (%86,4) olarak saptandı (**Tablo 2**).

Hastalar pubertal duruma göre değerlendirildiklerinde çalışmaya dahil edilen hastaların 23 'ü pubertal (%52,3) idi. Kliniğimizde tanı alan hastaların 11 'i pubertal (%50) iken, dış merkezden tanı alarak gelen hastaların 12 'si pubertal (%54,5) idi (**Tablo 2**).

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki demografik ve antropometrik özellikleri

	Tüm Hastalar (n=44)	Grup I (n=22)	Grup II (n=22)
Yaş (Yıl)	13,2 (9,2 – 15,0)	11,0 (8,2 – 14,6)	13,8 (12,1 – 15,6)
Kız (%)	35 (79,5)	17 (77,3)	18 (81,8)
Pubertal (%)	23 (52,3)	11 (50)	12 (54,5)
Aile Öyküsü (%)	33 (75,0)	14 (63,6)	19 (86,4)
Ağırlık SDS	-0,17 [-1,2 – (+1,2)]	-0,04 [-1,1 – (+1,2)]	-
Boy SDS	0,13 [-0,8 – (+0,9)]	0,20 [-8,8 – (+1,0)]	-
VKİ SDS	-2,24 [-1,3 – (+0,5)]	-0,20 [-0,8 – (+0,6)]	-

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir

4.2. KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen hastalar klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde, 23 hasta (%52,3) çarpıntı, 23 hasta (%52,3) terleme, 17 hasta (%38,6) kilo kaybı, 15 hasta (%34) tremor ve 13 hastanın (%29,5) sinirlilik şikayeti ile başvurduğu öğrenildi. Kliniğimizde tanı alan hastalar başvuru şikayetleri açısından değerlendirildiğinde, 14 hasta (%63,6) çok terleme, 11 hasta (%50) çarpıntı, sekiz hasta (%36,4) kilo kaybı ve tremor, altı hastanın sinirlilik (%27,3) şikayetleri ile başvurdukları saptandı. Dış merkezde tanı alan hastalar başvuru şikayetleri açısından değerlendirildiklerinde, 12 hasta (%54,5) çarpıntı, dokuz hasta (%40,9) terleme ve kilo kaybı, yedi hasta (%31,8) tremor ve sinirlilik şikayetleri ile tanı aldıkları saptandı (**Tablo 3**).

Hastaların tanı anındaki fizik muayene bulgularında; 18 hastada (%40,9) guatr ve yedi hastada (%15,9) egzoftalmus tespit edildi. Kliniğimizde tanı alan hastaların ilk muayenesinde 12 hastada guatr (%54,5), dört hastada (%18,2) egzoftalmus saptanırken, dış merkezde tanı alan hastaların tanı anındaki fizik muayenesinde altı hastada (%22,2) guatr ve üç hastada (%13,6) egzoftalmus saptanmıştır (**Tablo 3**).

Tanı anında, dokuz hasta (%20,5) hipertansif, bir hasta (%2,3) pre-hipertansif, 19 hasta (%43,1) taşikardik olarak değerlendirildi. Kliniğimizde tanı alan dokuz hasta (%40,1) hipertansif, bir hasta (%4,5) pre-hipertansif, 18 hasta (%81,8) taşikardik olarak değerlendirildi. Dış merkezde tanı alan hastaların tanı anındaki tansiyon verilerine ulaşılamazken, bir hasta taşikardik olarak saptanmıştır (**Tablo 3**).

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve muayene özellikleri

		Tüm Hastalar (n=44) (%)	Grup I (n=22) (%)	Grup II (n=22) (%)
Başvuru şikayeti	Çarpıntı	23 (52,3)	11 (50,0)	12 (54,5)
	Terleme	23 (52,3)	14 (63,6)	9 (40,9)
	Kilo kaybı	17 (38,6)	8 (36,4)	9 (40,9)
	Tremor	15 (34)	8 (36,4)	7 (31,8)
	Sinirlilik	13 (29,5)	6 (27,3)	7 (31,8)
Fizik muayene bulguları	Guatr	18 (40,9)	12 (54,5)	6 (22,2)
	Ekzoftalmus	7 (15,9)	4 (18,2)	3 (13,6)
	Pre-hipertansiyon	1 (2,3)	1 (4,5)	-
	Hipertansiyon	9 (20,5)	9 (40,1)	-
	Taşikardi	19 (43,1)	18 (81,8)	1 (4,5)

4.3. BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK BULGULAR

Hipertiroidizm tanısı alan hastaların 37 'sinde (%84) tanı anında/klinik izlemde TSHRab pozitif idi. Hastaların başvuru anındaki TSH, sT3 ve sT4 ortanca değerleri sırası ile 0,01 μ IU/mL (0,0045 – 0,017), 13,0 ng/dL (7,9 – 21,3), 3,8 ng/dL (2,9 – 5,6) olarak saptandı. Kliniğimizde tanı alan hastaların ise 21 'inde (%95,4) tanı anında/klinik izlemde TSHRab pozitif iken, dış merkezde tanı alan hastaların 16'sında (%72,7) pozitif idi (**Tablo 4**).

Kliniğimizde tanı alan hastaların ortanca TSH, sT3 ve sT4 değerleri sırası ile 0,01 μ IU/mL (0,0047 – 0,02), 11,9 ng/dL (8,1 – 17,5), 3,8 ng/dL (2,7 – 5,2) iken, dış merkezde tanı alan hastalarda 0,005 μ IU/mL (0,002 – 0,01), 21,6ng/dL (7,4 – 27,0), 5,38ng/dL (3,0 – 7,7) olarak saptandı (**Tablo 4**).

Hastaların başvuru anında yapılan radyolojik değerlendirmelerinde; tiroid ultrasonografilerinde 20 hastada (%45,4) parankimde heterojenite, 15 hastada (%34,1) hipoekojenite, sekiz hastada (%18,2) psödonodüler patern, beş hastada (%11,4) diffüz hiperplazi, dört hastada (%9,1) normal ve üç hastada (%6,8) nodül saptanmıştır. Kliniğimizde tanı alan hastaların başvuru anındaki tiroid ultrasonografilerinde 13 hastada (%59,1) heterojenite, 10 hastada (%45,4) hipoekojenite, altı hastada (%27,3) psödonodüler patern, iki hastada (%9,1) diffüz hiperplazi, dört hastada (%18,2) normal ve bir hastada (%4,5) nodül saptanırken, dış merkezde tanı almış olan hastaların tiroid ultrasonografilerinde ise yedi hastada (%31,8) heterojenite, beş hastada (%22,7) hipoekojenite, iki hastada (%9,1) psödonodüler patern, üç hastada (%13,6) diffüz hiperplazi, iki hastada (%9,1) nodül saptanmıştır (**Tablo 4**).

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar ve radyolojik özellikleri

Başvuru Anında		Tüm Hastalar (n=44)	Grup I (n=22)	Grup II (n=22)
Laboratuvar	TSHRAb (+) (%)	37 (84)	21 (95,4)	16(72,7)
	TSH (μ IU/mL)	0,01 (0,0045 – 0,017)	0,01 (0,0047 – 0,02)	0,005 (0,002 – 0,01)
	sT3 (ng/dL)	13,0 (7,9 – 21,3)	11,9 (8,1 – 17,5)	21,6 (7,4 – 27,0)
	sT4 (ng/dL)	3,8 (2,9 – 5,6)	3,8 (2,7 – 5,2)	5,38 (3,0 – 7,7)
Tiroid USG (%)	Heterojenite	20 (45,4)	13 (59,1)	7 (31,8)
	Hipoekojenite	15 (34,1)	10 (45,4)	5 (22,7)
	Psödonodül	8 (18,2)	6 (27,3)	2 (9,1)
	Diffüz hiperplazi	5 (11,4)	2 (9,1)	3 (13,6)
	Normal	4 (9,1)	4 (18,2)	0 (0)
	Nodül	3 (6,8)	1 (4,5)	2 (9,1)

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4. TEDAVİ VE KLİNİK İZLEM

Çalışmaya dahil edilen hastaların 23'sine PTU (%52,3), 21'ne MTZ (%47,7) tedavi başlanmış olup, 33 hastaya eş zamanlı (%75) taşikardi nedeniyle propranolol başlandığı saptandı. Anti-tiroid tedavi başlanan 30 hastaya (%68,1) klinik izlemde TSH yüksekliği nedeni ile L-tiroksin eklendiği saptandı. L-tiroksin başlanma süresi ortancası 4,5 ay (2-7) olarak saptandı.

Kliniğimizde tanı alan hastaların 14 hastaya MTZ (%63,6), sekiz hastaya PTU (%36,4) başlanmış olup, tedavi başlangıcında 18 hastaya propranolol (%81,8) ve 18 hastaya (%81,8) izleminde L-tiroksin eklendiği saptandı. L-tiroksin başlanma süresi ortancası 3,5 ay (2 – 7) olarak saptandı.

Dış merkezde tanı alan 15 hastaya (%68,2) PTU, yedi hastaya (%31,8) MTZ başlandığı, tanı anında 15 hastaya (%68,1) propranolol, klinik izlemde ise anti-tiroid tedavi alan 12 hastaya (%54,5) L-tiroksin tedavisi eklenmiş olduğu saptandı. L-tiroksin başlanma süresi ortancası 6 ay (2,2-16) olarak saptandı.

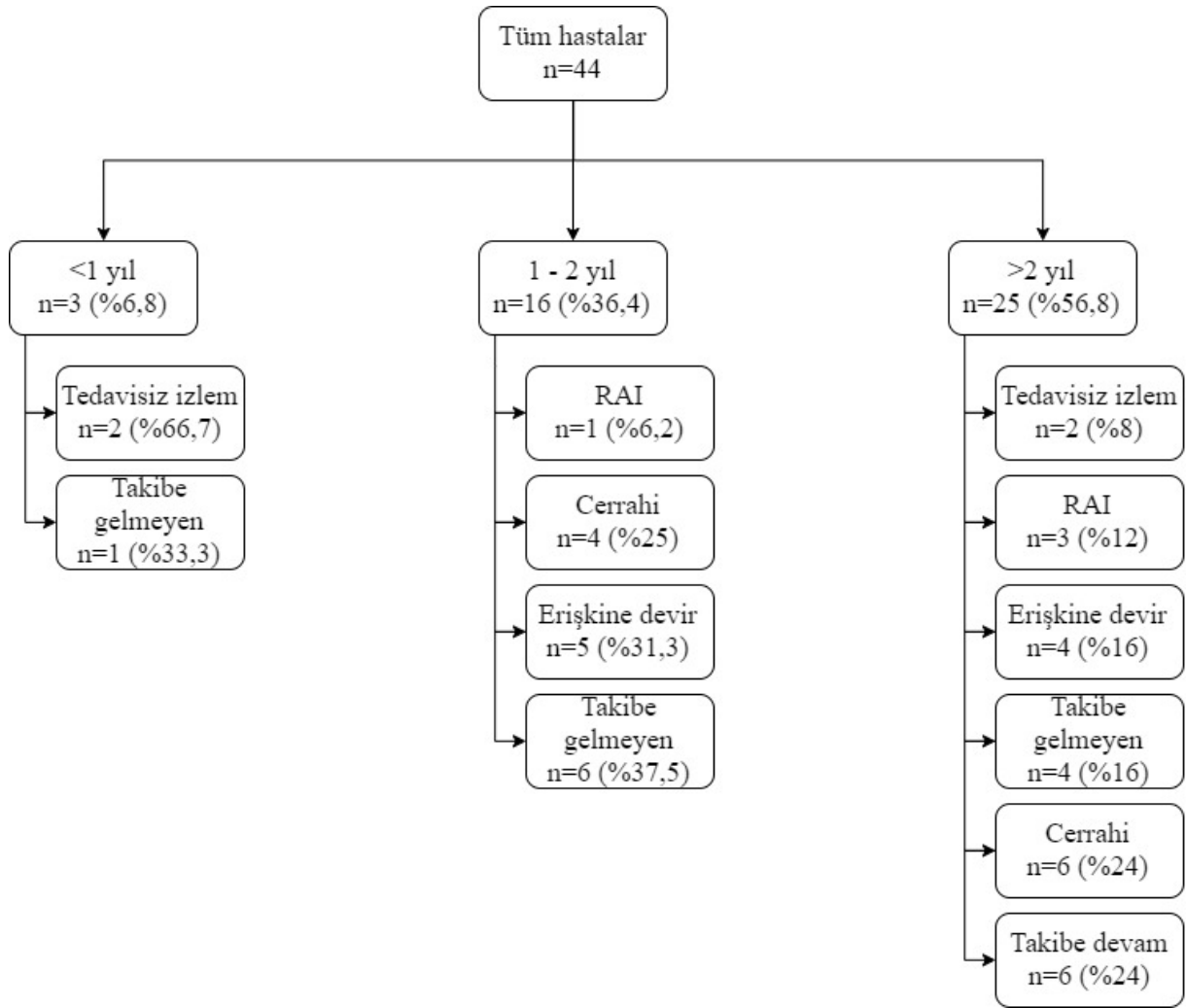
Çalışmaya dahil edilen hastalardan halen anti-tiroid ilaç tedavisinin devam ettiği, altı hastadan; üçünün (%6,8) idame tedavide (19 aydır) olduğu saptandı. Her üç hastanın da son bakılan tetkiklerinde TSRHAb değerlerinin pozitif olduğu görüldü.

Anti-tiroid ilaçlara bağlı yan etkileri sıralandığında, iki hastada 4- 5 katlık transaminaz yüksekliği (%4,5), bir hastada lökopeni (%2,3) saptandı. Kliniğimizde antitiroid ilaç tedavisi başlanan hastaların hiçbirinde yan etki gözlenmemiştir. Dış merkezde antitiroid ilaç tedavisi başlanan hastaların izlemlerinde ilaç yan etkisi olarak iki hastada 4-5 katlık transaminaz yüksekliği (%9,1) ve bir hastada lökopeni (%4,5) saptanmıştır (**Tablo 5**).

Hastalar tedavi sürelerine göre gruplandırıldığında;

- Bir yıldan az ilaç kullanan üç hasta (%6,8) için; bir hasta (%33,3) takibe gelmeyen grupta olup, iki hasta (%66,7) remisyonda olup tedavisiz izlenen grupta idi.
- Bir – İki yıl arası ilaç kullanan 16 hasta (%36,4) için; bir hasta (%6,2) RAI tedavisi, dört hasta (%25) cerrahi tedavi alan grupta olup, beş hasta (%31,3) erişkine devredilen, altı hasta (%37,5) takibe gelmeyen grupta idi.

- İki yıldan uzun süre ilaç kullanan 25 hasta (%56,8) için; iki hasta (%8) remisyonda olup tedavisiz izlenen, üç hasta (%12) RAI tedavisi, dört hasta (%16) erişkine devir, dört hasta (%16) takibe gelmeyen, altı hasta (%24) cerrahi tedavi yapılan grupta olup altı hasta (%24) ise tedavisine devam edilen grupta yer aldı (Şekil 3).



Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların anti-tiroid ilaç tedavi süreleri ve nihai durumları

Hastaların ortanca izlem süresi 32,0 ay (22 – 55), klinik izlem süresince remisyona olan hasta sayısı beş (%11,4) ve remisyona girme sürelerinin ortancası 22 ay (11,0 – 26,5) olarak saptandı. Remisyona giren hastaların hiçbirinde izlem süresince relaps saptanmadı. Kliniğimizde tanı alan hastalarda hastaların ortanca izlem süresi 30,5 ay (21,7 – 60,7), klinik izlem süresince remisyona giren hasta sayısı iki (%9,1) ve remisyona girme sürelerinin ortancası 11 ay olarak saptandı. Dış merkezde tanı almış olan hastaların ortanca izlem süresi

38 ay (25,5 – 54,5), klinik izlem süresince remisyon giren hasta sayısı üç (% 13,6) ve remisyona girme sürelerinin ortancası 21 ay olarak saptandı. (**Tablo 5**).

Klinik izlemde remisyona girmeyen 10 hastaya cerrahi tedavi (%22,7), dört hastaya radyoaktif iyot ile ablasyon (%9,1) uygulandığı saptandı. Hastanemizde tanı alarak takip edilen hastalarda ise izlemde remisyona girmeyen altı hastaya cerrahi tedavi (%27,3), iki hastaya RAI ile ablasyon (%9,1) uygulanırken dış merkezde tanı alarak hastanemizde takip edilen ve izlemde remisyona girmeyen dört hastaya cerrahi tedavi (%18,2), iki hastaya ise RAI ile ablasyon tedavisi (%9,1) uygulandığı görüldü (**Tablo 5**).

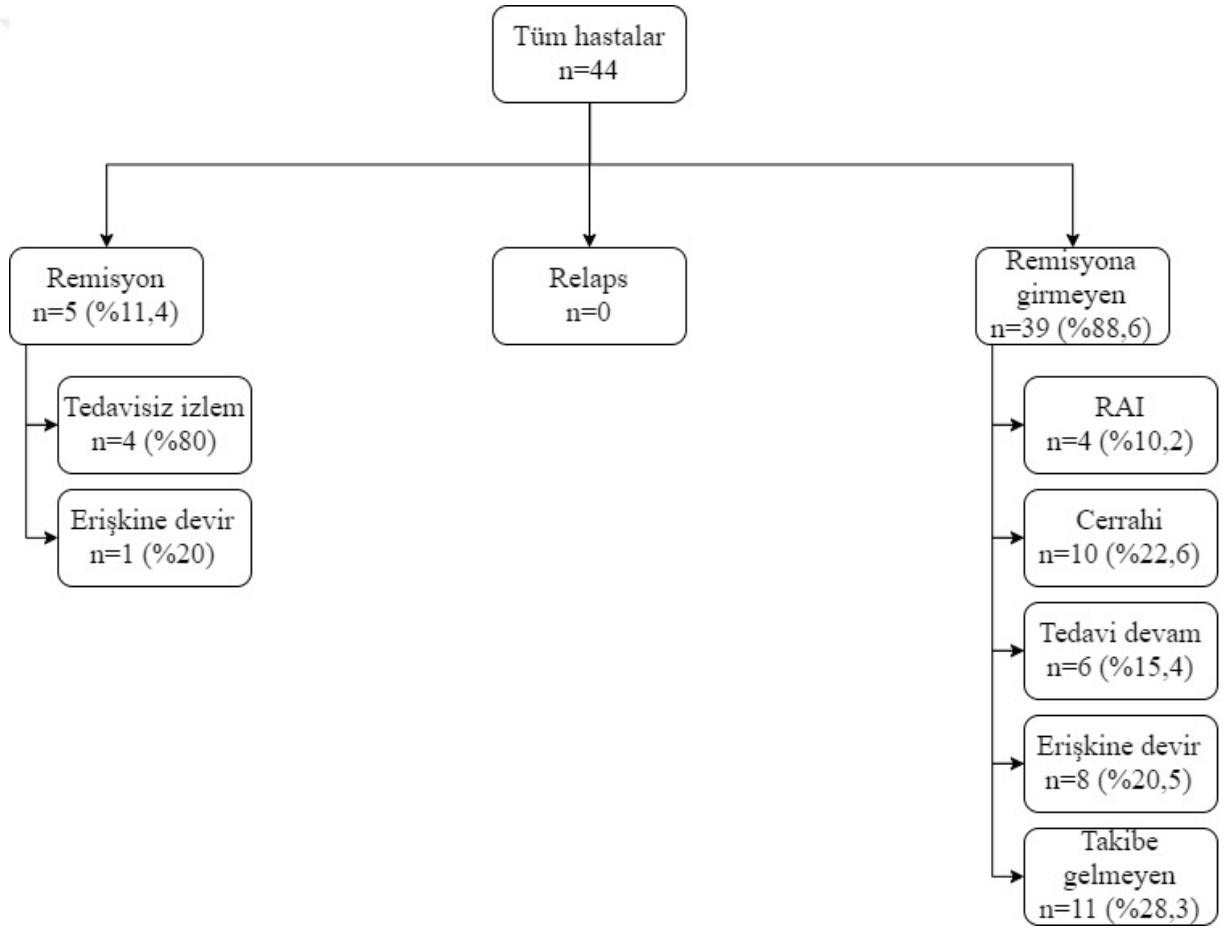
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik izlem sonuçları

		Tüm Hastalar (n=44)	Grup I (n=22)	Grup II (n=22)
Antitiroid ilaç tedavisi (%)	PTU	23 (52,3)	8 (36,4)	15 (68,2)
	MTZ	21 (47,7)	14 (63,6)	7 (31,8)
Tanı/izlemde ek ilaç (%)	Propranolol	33 (75)	18 (81,8)	15 (68,1)
	L-tiroksin	30 (68,1)	18 (81,8)	12 (54,5)
Antitiroid ilaç yan etkisi (%)	Transaminaz yüksekliği	2 (4,5)	-	2 (9,1)
	Lökopeni	1 (2,3)	-	1 (4,5)
İleri tedavi (%)	RAI	4 (9,1)	2 (9,1)	2 (9,1)
	Cerrahi	10 (22,7)	6 (27,3)	4 (18,2)
Hasta izlem süresi (ay)		32 (22 – 55)	30,5 (21,7 – 60,7)	38 (25,5 – 54,5)
Remisyon (%)		5 (11,4)	2 (9,1)	3 (13,6)
Remisyona girme süresi (ay)		22 (11,0 – 26,5)	11	21
Relaps (%)		0	0	0

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

Ayrıca, çalışmadaki 44 hasta; remisyonda olan hastalar, relaps gelişen hastalar ve remisyona girmeyen hastalar olarak üç grupta değerlendirildiğinde;

- Remisyonda olan beş hasta (%11,4) saptandı. Bu hastalardan dördü (%80) tedavisiz izlemde, bir hasta (%20) erişkine devredilen grupta idi.
- Remisyona girmeyen 39 hasta (%88,6) saptandı. Bu hastalardan dördü (%10,2) RAI tedavisi, 10'u (%25,6) cerrahi tedavi yapılan, altısı (%15,4) tedavisine devam edilen, sekizi (%20,5) erişkine devredilen, 11'i (%28,3) ise takibe gelmeyen grupta idi.
- Hastaların hiçbirinde relaps saptanmadı (**Şekil 4**).



Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların remisyon sınıflaması ve nihai durumları

Verileri tam olan toplam 28 hasta risk gruplarına göre (22 hasta kliniğimizden, 6 hasta dış merkezden) değerlendirildiğinde 10 hasta (%35,7) düşük risk, 17 hasta (%60,7) orta risk ve bir hasta (%3,6) yüksek risk olarak saptandı. Hastanemizde tanı alan sekiz hasta (%36,4) ise düşük risk, 13 hasta (%59,1) orta risk, bir hasta (%4,5) yüksek risk olarak görülürken, dış merkezde tanı almış iki hasta (%33,3) düşük risk, dört hasta (%66,7) orta risk olarak sınıflandırıldı (**Tablo 6**).

Risk grubu hesaplanan tüm hastalar içerisinde düşük riskli olan gruptaki iki hastanın remisyona girdiği (%20) görüldü. Hastaların hiçbirinde relaps saptanmadı. Düşük risk grubunda remisyona giren hastaların remisyona girme sürelerinin ortanca değeri 25 ay idi. Kliniğimizde tanı alıp düşük risk grubuna giren bir hastanın remisyona girdiği (%12,5) ve bu hastanın 28. ayda remisyon olduğu gözlemlendi. Dış merkezde tanı almış düşük risk grubundaki bir hastanın remisyona girdiği (%50) ve bu hastanın 22. ayda remisyona girdiği saptandı. Hastaların hiçbirinde relaps saptanmadı. (**Tablo 6**).

Risk grubu hesaplanan tüm hastalar içerisinde orta riskli olan grupta üç hastanın remisyona girdiği (%17,6) ve hastaların remisyona girme sürelerinin ortanca değerinin 18 ay olduğu görüldü. Kliniğimizde tanı alıp orta risk grubuna giren hastalardan iki hastanın remisyona girdiği (%15,3) ve remisyona girme süreleri ortalama 11 ay olarak saptanırken, dış merkezde tanı almış orta risk grubundaki hastalardan bir hastanın remisyonda olduğu (%25) ve 25. ayda remisyona girdiği saptandı. Hastaların hiçbirinde relaps saptanmadı. (**Tablo 6**).

Risk grubu hesaplanan tüm hastalar içerisinde yüksek riskli olan grupta bir hasta saptanmış olup hasta kliniğimizde tanı almıştır ancak takibe gelmediği için hastanın nihai durumu hakkında sonuca varılamamıştır (**Tablo 6**).

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların risk gruplaması

	Tüm Hastalar n=44	Grup I n=22	Grup II n=22
Risk grubu	28	22	6
Düşük	10 (35,7)	8 (36,4)	2 (33,3)
Orta	17 (60,7)	13 (59,1)	4 (66,7)
Yüksek	1 (3,6)	1 (4,5)	0 (0)
Düşük risk grubu	10	8	2
Remisyon (%)	2 (20,0)	1 (12,5)	1 (50,0)
Relaps (%)	0	0	0
Remisyona girme süresi (ay)	25	28	22
Orta risk grubu	17	13	4
Remisyon (%)	3 (17,6)	2 (15,3)	1 (25,0)
Relaps (%)	0	0	0
Remisyona girme süresi (ay)	18	11	25
Yüksek risk grubu	1	1	0
Remisyon (%)	-	-	-
Relaps (%)	-	-	-
Remisyona girme süresi (ay)	-	-	-

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

Klinik izlemde hastaların nihai durumları incelendiğinde; hastaların 11'i takibe gelmeyen grupta (%25,0) iken, dokuzunun aktif tedavi döneminde erişkin endokrinoloji birimine devredildiği (%20,5), altı hastanın tedavi izlemine halen devam edildiği (%13,6) ve dört hastanın izlemine tedavisiz devam edildiği (%9,1) saptandı. Hastanemizde tanı alan hastaların altısı takibe gelmeyen grupta (%27,3) iken, ikisinin aktif tedavi döneminde erişkin endokrinoloji birimine devredildiği (%9,1), dört hastanın tedavi izlemine halen devam edildiği (%18,2) ve iki hastanın izlemine tedavisiz devam edildiği (%9,1) saptanırken, dış merkezde tanı almış olan hastaların ise beşi takibe gelmeyen grupta (%22,7) iken, yedisi aktif tedavi döneminde erişkin endokrinoloji birimine devredildiği (%31,8), ikisinin tedavi izlemine halen devam edildiği (%9,1) ve ikisinin izlemine tedavisiz devam edildiği (%9,1) saptandı (**Tablo 7**).

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastaların son durum sonuçları

		Tüm Hastalar n=44	Grup I n=22	Grup II n=22
Hasta son durum (%)	Takibe gelmeyen	11 (25,0)	6 (27,3)	5 (22,7)
	Erişkine devir	9 (20,5)	2 (9,1)	7 (31,8)
	İzleme devam	6 (13,6)	4 (18,2)	2 (9,1)
	Tedavisiz izlem	4 (9,1)	2 (9,1)	2 (9,1)

5. TARTIŞMA

Hipertiroidi çocukluk yaş grubunda nadirdir. Çocuk ve adölesan dönemde karşılaşılan hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır ve bu çağlardaki tiroid hastalıklarının %10 – 15 'ini oluşturur. İnsidansı yaklaşık 1/10.000'dir. Beş yaş altında nadir rastlanır ve pik insidansı 11-15 yaş (pubertal dönem) arasındadır (85). Kızlarda erkeklere göre 6-8 kat daha yüksektir (3, 30). Rabon ve ark. (86), 291 Graves tanılı çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada ortanca tanı yaşını 12,3 yıl, kız/erkek oranını ise 4/1 olarak bulmuşlardır . Ülkemizde yapılan çok merkezli bir araştırmada ortanca tanı yaşı 13,4 yıl, kız/erkek oranı 2,7 olarak bulunmuştur (87). Tunç ve ark. (88), yaptığı çalışmada ise ortanca tanı yaşı 12,5 yıl, kız/erkek oranını 4/1 bildirilmiştir. Bayramoğlu ve ark. (89), Graves hastalığı tanılı 48 çocuk ile yaptıkları çalışmada hastaların %83,3'ünün tanı anında pubertal olduğunu göstermiştir. Gastaldi ve ark. (90) ise Graves hastalığı tanılı çocukları puberteye göre gruplandırıldığında %60'ını başvuru zamanında pubertal dönemde bulmuştur. Literatür ile uyumlu olarak bu çalışmamızda, Graves hastalığı kızlarda (%79,5) daha sık gözlemlendi (Kız/erkek: 4/1). Graves hastalığı tanısı alan hastaların çoğunluğu pubertal dönemde (%52,3) başvurmuş olup ortanca yaş 13,2 yıl (9,2 – 15,0) idi.

Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır ve polijenik özellik taşır, çevresel ve genetik faktörler hastalığın gelişmesinde etkindir. Bu nedenle hastaların ailelerinde otoimmün tiroid hastalığı öyküsü bulunabilir (4, 91, 92). Gjipopulli ve ark. (93), yaptıkları çalışmada ailede tiroid hastalığı öyküsünü %33 olarak bulmuşlardır. Tunç ve ark. (88) ise çalışmasında ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsünü %72 olarak bildirmiştir. Bu çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların dörtte üçünde (%75) tiroid hastalığı açısından aile öyküsü pozitif saptanmıştır. Bu durum, genetik yatkınlığın otoimmün tiroid gelişiminde önemli rolünün olduğuna işaret etmektedir.

Graves tanılı hastalarda en sık başvuru şikayeti ve bulgusu, çarpıntı ve taşikardi olarak bildirilmektedir (4, 30, 87). Graves hastalığı klinik belirtilerinin prepubertal ve pubertal dönemdeki hastalarda farklı olup olmadığı tartışma konusudur (34). Lazar ve ark. (94), prepubertal hastaların daha sık olarak tartı alım azlığı, sık dışkılama yakınmaları ile başvururken, pubertal hastaların ise tipik olarak çarpıntı, sinirlilik, halsizlik, sıcak tahamülsüzlük, tremor ve guatr ile belirti verdiklerini bildirmişlerdir. Bazı klinisyenler ise bu farklılıkların bireysel olduğunu ve yaştan bağımsız olduğunu düşünmektedir (95). Graves hastalığı tanılı çocuklarda yapılan bir çalışmada en sık başvuru şikayeti çarpıntı ve sinirlilik

olarak bildirilmiştir (93). Ülkemizde, Işık E. 'nin yaptığı çalışmada (29), çarpıntı, sinirlilik, terleme, halsizlik, ellerde titreme, sıcağa tahammülsüzlük yakınmaları sık gözlenen şikayetler arasında iken, fizik muayenedeki bulgulardan taşikardinin prepubertal dönemde anlamlı oranda daha yüksek saptandığını bildirmiştir. Ülkemizde yapılan çok merkezli araştırmada ise en sık şikayet %45 ile çarpıntı ve taşikardi olarak gösterilmiş, bunu %28 ile kilo kaybı izlemiştir (87). Bu çalışmamızda, hastaların yarısından çoğunun çarpıntı şikayeti ile başvurduğu ve %43,1'inde taşikardi olduğu saptandı. Diğer şikayet ve bulgular ise sırasıyla terleme, kilo kaybı, tremor ve sinirlilik idi. Başvuru şikayetlerinin yaş ve pubertal evreden bağımsız dağıldığı görüldü.

Graves oftalmopatisinin orbital dokuların enflamatuvar bir hastalığı olduğu ve prevalansının Graves tanılı çocuk ve adölesanlarda daha önce %17-67 arasında değiştiği bildirilmiştir (96, 97). Gjipopulli ve ark. (93), tarafından yapılan bir araştırmada olguların %86,6'sında egzoftalmus bildirilmiştir. Lee ve ark. (98), ise bu oranı %39 olarak saptamıştır. Ülkemizde ise yakın zamanda yapılan araştırmalarda oftalmopati görülme sıklığı %10-24 arasında bildirilmiştir (87, 88). Bu çalışmamızda, Graves hastalarının yaklaşık altıda birinde (%15,9) oftalmopati saptanmış olup, bu bulgu önceki çalışmalarla uyumlu değerlendirilmiştir. Literatürde, oftalmopati tanısı genellikle klinisyenin fizik muayene bulgularına göre konulduğundan oranlar arasında bireysel tanımlamalara bağlı değişkenlik olabileceği görülmüştür. Ayrıca hastaların erken tanı almalarının oftalmopati oranını düşürdüğü düşünülmüştür.

TSH reseptör antikoru Graves hastalığına spesifiktir. Graves hastalığında yeni tanı alan ve henüz tedavi almamış hastaların %95 'inden fazlasında TSHRAb pozitif saptanmaktadır (99). Ülkemizde yapılan çalışmalarda sırasıyla; Esen ve ark. (87), yaptıkları çok merkezli çalışmalarında TSHRAb %81, Tunç ve ark. (88) çalışmalarında %68, Işık E. (29) ise çalışmasında %92 oranında pozitif olduğu bildirilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarda anti-tiroid ilaç tedavisi öncesinde ve tedavi kesilmesi sırasında bakılan TSHRAb düzeylerinin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (100, 101). Kaguelidou ve ark.'nın (102) çalışmasında, Graves hastalığı tanısı alan çocuklarda serum TSHRAb düzeylerinin, tanı anında beş yaş ve altında olan hastalarda, beş yaşından büyüklere göre ve başlangıç klinik belirtileri ağır olarak değerlendirilen hastalarda ağır olmayan gruba göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmamızda, Graves hastalığı tanısı koyduğumuz 37 hastada (%84) TSHRAb pozitif bulunmuş, beş hastada (%11,3) TSHRAb negatif bulunmuştur. Graves hastalığında hipertiroidinin nedeni tiroid stimulan antikoru olsa da, hastaların az bir kısmında tiroid stimulan antikor düzeyi çok düşük veya saptanamayacak düzeydedir (103). Teorik olarak

Graves hastalığında TSHRAb negatif olmamalıdır. Ancak TSHRAb tetkik yöntemlerinin duyarlılığının düşük olması yanlış negatif sonuçlardan sorumlu olabilir. Bu çalışmamızda, TSHRAb 'si pozitif olan tüm hastalar Graves hastalığı olarak değerlendirildi. Bu hastaların klinik bulguları ve klinik seyirleri Graves hastalığı ile uyumlu idi. Ancak çalışma grubuna alınan beş hastada TSHRAb negatif saptanmasına rağmen; hipertiroidin uzun süreli olması, anti-tiroid tedavi ile remisyona sağlanamaması ve uzun süreli medikal tedavi gerekmesi, relaps gelişmesi ve klinik süreçlerinin Graves hastalığının seyrine benzemesi nedeni ile bu hastalar TSHRAb negatif Graves hastalığı olarak kabul edildi.

Çocuklarda Graves hastalığında optimal tedavi yaklaşımı tartışma konusudur ve çoğu zaman tatmin edici değildir (84). Çocuklarda Graves hastalığı için tedavi seçenekleri anti-tiroid ilaçlar, RAI tedavisi ve cerrahi tedaviyi içerir ve bu tedavi yaklaşımlarının her biri kendine özgü risklerle ilişkilidir (5, 34, 104). Anti-tiroid ilaçlar çoğu ülkede çocuklarda ve adölesanlarda tercih edilen ilk basamak tedavi seçeneğidir (105). Anti-tiroid ilaçlar, çeşitli minör yan etkiler ve aynı zamanda yaşamı tehdit edici majör yan etkiler ile ilişkilidir. Gravesli hastalarda anti-tiroid ilaç kullanımına bağlı yan etkilerin çocuklarda (%3-5) yetişkinlere göre (%13-51) daha düşük olduğu bildirilmiştir (106). Fumarola ve ark. (44) yaptıkları çalışmalarında MTZ tedavisindeki yan etkileri doz ile ilişkilendirirken, PTU tedavisinde ise yan etkilerin dozdan bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Hepatotoksisite anti-tiroid tedavi ile ortaya çıkan ciddi yan etkilerden biridir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda (107-109), MTZ kullanımında ortaya çıkan hepatotoksisitenin sıklıkla kolestatik tipte olmakla birlikte hepatosellüler hasara da yol açabildiği, buna karşılık PTU kullanımında hayatı tehdit eden fulminan sitotoksik hepatik nekroz gelişebildiği ve bazı olgularda karaciğer transplantasyonu gerekebilecek ciddiyete ulaşabildiği belirtilmiştir. Rivkees ve ark. (48), 14 çocukta PTU 'ya bağlı karaciğer yetmezliği bildirmiştir. PTU 'ya bağlı karaciğer yetmezliği hızlı ilerler ve genelde geriye dönüşümsüzdür. 2009 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından PTU 'nun çocuklarda kullanılmaması önerilmiştir (47, 110). Rivkees ve ark. (111), Graves hastalığı nedeni ile MTZ tedavisi alan 100 çocukta MTZ 'ye bağlı yan etkileri değerlendirmiştir ve 19 (%19) hastada MTZ 'ye bağlı yan etki saptamıştır. En sık yan etkiler; cilt döküntüsü ve ürtiker olup bu yan etkiler sekiz (%8) hastada bildirilmiştir. Yaygın artralji ve/veya myalji beş (%5) hastada, nötropeni iki hastada (%2), lenfopeni ve eozinofili bir (%1) hastada gelişmiştir (111). Rabon ve ark. (86) çalışmasında MTZ kullanan 251 hastanın 53'ünde (%21) yan etki kaydedildiğini, bu yan etkilerin 29 hastada ciltte yaygın döküntü, 12 hastada artralji, 10 hastada transaminaz yüksekliği ve dokuz hastada nötropeni şeklinde olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda,

Bayramoğlu ve ark. (89), tedavisinde MTZ kullanılan 48 hastanın 11'inde (%22.9) yan etki ortaya çıktığını bildirmiştir. Hastalardan ikisinde (%4,1) MTZ tedavisinin kesilmesine neden olacak ciddiyyette cilt reaksiyonunun olduğunu, beş hastada (%10,4) transaminaz artışı ve dört hastada (%8,2) nötropeni geliştiğini bildirmiştir (89). Işık E. (29) yaptığı çalışmada hastaların %30,6'sında anti-tiroid tedavi sonrası yan etki geliştiğini bildirmiştir. alışmasında, antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etkiler sıklık sırasına göre transaminaz artışı, lökopeni, artrit, trombositopeni ve alerjik döküntü şeklinde olduğunu belirtmiştir. PTU veya MTZ alan hiçbir hastada karaciğer yetmezliği gelişmediğini ancak istatikselsel olarak anlamlı olmasa da yan etki olarak transaminaz artışının PTU alan hastalarda MTZ alan hastalara göre daha fazla saptandığını bildirmiştir (29). Tunç ve ark. (88) ise 45 hasta ile yaptıkları çalışmada iki hastada (%4,4) anti-tiroid tedavisine bağlı yan etki görüldüğünü, PTU alan bu hastalardan birinde transaminaz artışı olduğunu diğerinde ise cillte döküntü geliştiğini bildirmiştir.

Bu alışmamızda, Graves tanılı hastaların tümüne ilk seçenek tedavi olarak anti-tiroid ilaçlar verildiği saptandı. Anti-tiroid ilaç tercihinde ise hastaların yarısından çoğuna PTU başlandığı görüldü. Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta grubu taramasının yan etki çalışmalarının sıkladığı son zamanlardan daha eskiye dayanması şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda gözlenen yan etkiler iki hastada transaminazlarda hafif artış ve bir hastada hafif lökopeni idi. Lkopenisi olan ve transaminazlarda artışı olan birer hasta o sırada PTU kullanmaktaydı ve tedavileri MTZ ile değiştirildi. Transaminaz artışı gözlenen diğer hasta ise MTZ kullanıyordu. Her ne kadar MTZ ile anti-tiroid tedavi çocukluk yaş grubunda güvenilir olarak kabul edilse de bu hastaların da karaciğer fonksiyon testi bozukluğu, cilt reaksiyonları ve nötropeni gibi yan etkiler açısından dikkatle izlenmesi gerektiği görüldü.

Medikal tedavi ile remisyon sağlanamadığında ya da ciddi yan etki geliştiğinde diğer tedavi yöntemleri olan RAI tedavisi veya cerrahi tedavi düşünülmelidir. Yetişkinlerde yapılmış olan meta-analiz çalışmalarda Graves hastalığı için optimal anti-tiroid ilaç tedavisi süresinin ortalama 12-18 ay olduğu vurgulanmıştır. Bu süreden sonra remisyon gözlenmezse, radikal tedavi seçeneklerinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (112). Amerikan Tiroid Derneği, ocuklar için iki yıllık anti-tiroid ilaç tedavisinin ardından remisyonun sağlanamadığı durumlarda radikal tedavi seçeneklerinin göz önünde bulundurulmasını önermektedir (26). Gastaldi ve ark. (90) alışmasında, remisyona girmeyen hastaların %55'i iki yıldan uzun süre anti-tiroid ilaç tedavisine devam ederken, %25 'i cerrahi tedavi, %19 'u ise radyoaktif iyot tedavisi aldığını bildirmiştir. Esen ve ark. (87) alışmalarında anti-tiroid tedavisi alan ve tedavi kesimi sonrası relaps gelişen 47 hastanın altısına cerrahi tedavi ve yedisine RAI tedavisi

uygulandığını belirtmiştir. Tunç ve ark.(88) 45 hasta ile yaptıkları çalışma da anti-tiroid tedavi alan 21 hastada (%47) ilaç kesimi sonrası relaps geliştiği ve relaps sonrası bu hastaların ikisine RAI tedavisi, dördüne cerrahi tedavi uygulandığı bildirilmiştir. Bayramoğlu ve ark. (89) 48 hasta ile yaptıkları çalışmada remisyona girmeyen beş hasta ve anti-tiroid yan etkisi gelişen iki hasta olmak üzere toplam yedi hastanın ileri tedavi olarak dördünün cerrahi tedavi, üçünün RAI tedavisi olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmamızda, hastalar anti-tiroid ilaç tedavisi alma sürelerine üç grupta sınıflandırıldı. Sınıflamaya göre, 1 -2 yıl arası anti-tiroid tedavi alan 16 hastadan (%36,4) ve iki yıldan uzun anti-tiroid tedavi alan 25 hastadan (%56,8) oluşan remisyona girmeyen grupta ikinci basamak tedavi seçeneği olarak cerrahi tedavinin (%22,7) RAI tedavisine göre (%9,1) daha fazla tercih edildiği saptandı.

Bununla birlikte, çocuklarda uzun süreli anti-tiroid ilaç tedavisi ile erişkinlere göre yüksek remisyon oranları daha olasıdır (113). Çocuklarda anti-tiroid ilaç kullanımının optimal süresi tartışmalı bir konu olmakla birlikte Ülkemizde de son zamanlarda bu konu ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Tunç ve ark. (88) yaptığı çalışmada iki yıllık anti-tiroid ilaç tedavisinden sonra remisyon sağlanmasa bile radikal tedavinin geciktirilebileceğini vurgulamıştır. 45 hasta ile yapılan bu geriye yönelik çalışmada remisyon ve relaps oranları sırasıyla %53,4 ve %46 olarak tespit edilmiştir. Remisyon gelişen hastalarda toplam anti-tiroid ilaç tedavisinin daha uzun süreli kullanıldığı ve toplam anti-tiroid ilaç tedavi süresinin ($42,14 \pm 14,35$ ay) uzun süreli remisyon şansı için önemli bir belirleyici faktör olduğu gösterilmiştir. Esen ve ark. (87) , Türkiye’den 12 farklı il ve toplam 22 merkezden topladıkları 370 Graves hastalığı tanı hastanın verileri ile yaptığı çalışmalarında, ilk basamak tedavide anti-tiroid ilaç tedavisi alan hastalarda kümülatif remisyon oranını %17,6 , ortanca tedavi sürelerini ise 22,8 ay (0,3 – 127) olarak saptamıştır. Bu çalışmamızda ise remisyon oranı %11,5 (beş hasta) olup relaps gelişen hasta saptanmamıştır. Remisyon öncesi anti-tiroid ilaç tedavi süresinin ortanca değeri ise 22 ay (11,0– 26,5) şeklinde idi. Çeşitli çalışmalarda çocukların yaklaşık üçte birinde remisyon bildirilmiş ve remisyon sağlandıktan sonra hastaların yarısında relaps geliştiği gösterilmiştir (51, 84, 86, 97). Kaguelidou ve ark.’nın (102) çok merkezli prospektif çalışmasında Graves hastalığı tanısı alan 18 yaş altı 154 çocuk 24 ± 3 ay süre ile MTZ tedavisinden sonra 1. ve 2. yıl relaps açısından değerlendirilmiş ve anti-tiroid ilaç tedavisi kesildikten sonra ilk yıl relaps oranı %59, ikinci yıl %68 olduğunu bildirmiştir. Relaps riskinin beyaz ırktan olmayan, tanı anında TSHRAb ve sT4 düzeyleri yüksek olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (33, 102). Dikkat çekilmesi gereken husus; remisyon ve relaps tanımları çalışmalar arasında farklılık

göstermektedir. Bu durum gerek çalışmamızda gerek literatürdeki diğer araştırmalarda değişen remisyon ve relaps oranlarını açıklayabilmektedir.

Çocuklarda ve adölesanlarda uzun süreli remisyonu sağlamak için anti-tiroid tedavisinin optimal süresi konusunda fikir birliği yoktur ve prospektif randomize çalışmalar ile optimal tedavi süresinin değerlendirilmesine gereksinim vardır (33). Antitiroid ilaçların bir veya iki yıldan daha uzun süre kullanılmasının spontan uzun dönem remisyon olasılığını artırdığına dair çok az kanıt vardır (5). Yaklaşık iki yıllık anti-tiroid ilaç tedavisinden sonra remisyon oranının %30 'dan düşük olduğu gösterilmiştir (102, 114). Remisyon veya relaps için öngörücü faktörleri ve erken aşamada radikal tedavilerin gerekliliğini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Kaguelidou ve ark.'nın (33), yaptığı çalışmada çocuklardaki Graves hastalığı tanısında, tanıdaki klinik, laboratuvar ve demografik özelliklere ve antitiroid ilaç tedavisinin öngörülen süresine bağlı olarak, prognostik risk gruplaması oluşturmuştur. Hastalar etnik köken, tanı yaşı, tanı anındaki sT4 değeri, tanı anındaki TSHRAb değeri ve tedavi sürelerinden oluşan 5 kritere göre puanlanarak; A grubu (düşük risk grubu, 0 – 3 puan), B grubu (orta risk grubu, 4 – 7 puan) ve C grubu (yüksek risk grubu, 8 – 11 puan) olarak sınıflandırılmıştır. A grubu hastalarda medikal tedavi bitiminden sonraki iki yılda relaps oranı %46, B grubundaki hastalarda relaps oranı %77 iken, C grubu hastalarda bu oran %98 olarak saptanmıştır. Leger ve ark. (114), çocuklarda toplam iki yıllık anti-tiroid ilaç tedavisinin remisyon oranındaki artışla ilişkili olduğunu, Ohye ve ark. (84), 639 Gravesli hastanın 334 'ünde kümülatif remisyon oranı ile tedavi süresi arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bayramoğlu ve ark. (89), çalışmalarında iki yıldan uzun süre tedavi alan hastaların %24'ünde remisyon bildirilmiş ve yaptıkları çalışmada düşük sT4 değeri ile uzun metimazol tedavi süresini remisyon ile ilişkili bulurken, erkek cinsiyeti ise relaps riskini arttıran bir faktör olarak göstermişlerdir. Glaser ve ark. (115) , yüksek BMI ve tanı başlangıcında daha küçük guatr boyutunun remisyon için öngörücü olduğunu, Mussa ve ark. (116) tanı sırasındaki ve anti-tiroid ilaç tedavisi boyunca düşük TSHRAb seviyelerinin remisyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, Glaser ve ark. (105), ilk üç ayda tanı ve tiroid fonksiyonlarının normalleşmesi sırasındaki düşük sT3 seviyesinin remisyon için olumlu öngördürücü olduğunu bildirmişlerdir. Gestaldi ve ark.'nın (90) çalışmalarında ise yüksek TSHRAb değerlerinin nüks gelişiminde öngörücü faktör olduğunu savunmuşlar ancak Kaguelidou ve ark.'nın aksine hasta yaşı veya anti-tiroid ilaç tedavi süresi ile ilişkili bulamadıklarını belirtmişlerdir.

Bu çalışmamızda hastalar, Kaguelidou ve ark.'nın (33) çalışmasındaki kriterlere göre değerlendirilerek risk gruplarına ayrıldı. Düşük risk grubunda 10 hasta (%35,7), orta risk

grubunda 17 hasta (%60,7) ve yüksek risk grubunda bir hasta (%3,6) saptandı. Düşük risk grubunda iki hastada (%20), orta risk grubunda ise üç hastada (%17,6) remisyon saptandı. Yüksek riskli grupta olan bir hasta takibe gelmediği için hastanın nihai durumu hakkında sonuca varılamadı. Çalışmamızda hastaların hiçbirinde relaps kaydedilmedi ve Graves hastalığının çocukluk yaş grubunda düşük remisyon oranları ile seyrettiği, fakat remisyona giren hastaların ise düşük relaps oranı gösterdiği tespit edildi. Bu sonuç, literatür verileri ile uyumluydu. Hastalarımızda relaps oranının düşük olması ve Kaguelidou ve ark.'nın çalışmasından farklı sonuçlanması, çalışmamıza dahil edilen hastaların anti-tiroid ilaç tedavisi sonrası izlem sürelerinin heterojen olmasına ve remisyona giren hastaların remisyon sonrası iki yıl takipli verilerinin yeterli olmaması şeklinde yorumlandı. Ancak düşük risk grubundaki hastaların remisyon öncesi anti-tiroid ilaç kullanım sürelerinin ortanca değeri 25 ay iken, orta risk grubundaki hastaların remisyon öncesi anti-tiroid ilaç kullanım sürelerinin ortanca değeri 18 ay idi. Bu durum literatür verileri ile uyumlu olarak, daha uzun süreli anti-tiroid ilaç kullanımının relaps gelişimi açısından hastayı düşük riskli gruba dahil ettiği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak; bu çalışma, çocukluk yaş grubunda graves tanısı alan hastalarda literatür verisi ile uyumlu olarak anti-tiroid tedavi ile ilişkili remisyon oranlarının düşük olduğunu, medikal tedavi ile ilişkili gözlenen komplikasyonların düşük ve geçici olması nedeni ile remisyon oranını artırılması amacıyla medikal tedaviye uyumlu hastalarda anti-tiroid tedavinin uzun süreli kullanılabilirliğini, medikal tedaviye uyum sorunu olan ve remisyona girmeyen hastalarda alternatif tedavi seçeneklerinin tercih edilebileceğini göstermiştir.

6. SONUÇLAR

1. Graves hastalığı kızcinsiyette ve pubertal dönemde daha siktir.
2. Graves hastalığı tanısı alan hastaların %75'inde ailede tiroid hastalığı öyküsü saptanmıştır.
3. Graves hastalığının en sık başvuru semptomları çarpıntı, terleme, kilo kaybı, tremor ve sinirlilik olarak saptanmıştır.
4. Graves hastalığı tanılı hastaların hepsinde ilk basamak tedavide anti-tiroid ilaç tedavisi tercih edilmiştir.
5. Graves hastalığı tanısı alan hastaların %6,8 'inde anti-tiroid ilaç tedavisine bağı yan etki gözlenmiştir. Yan etki gelişen hastaların üçte ikisinde PTU kullanıldığı görülmüştür.
6. Anti-tiroid ilaç tedavisi ile remisyona girmeyen hastalarda, ikinci basamak tedavide en sık tercih cerrahi tedavidir.
7. Remisyon ve relaps oranları sırası ile %11,4 ve %0 olarak saptanmıştır.
8. Relaps riski açısından sınıflandırılan hastalarda, düşük riskli gruptaki hastaların orta riskli gruptaki hastalara göre daha uzun süre anti-tiroid tedavi kullandığı saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Abacı A, Acar S. Çocuklarda hipertiroidi tanı ve tedavisi. In: Y. K. Haspolat, editor. 1. ed: Orient Yayınları 2019. p. 227-48.
2. Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in childhood: Causes, when and how to treat. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(Suppl 1):50.
3. Rivkees SA. Pediatric graves' disease: Controversies in management. *Hormone research in paediatrics*. 2010;74(5):305-11.
4. Weetman AP. Graves' disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(17):1236-48.
5. Rivkees SA. The treatment of graves' disease in children. *The Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2006;19(9):1095-112.
6. Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S ve ark. Guidelines for the treatment of childhood-onset graves' disease in japan. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2016.2017;26(2):29-62.
7. Levy WJ, Schumacher OP, Gupta M. Treatment of childhood graves' disease. *Cleve Clin J Med*. 1988;55:373-82.
8. Braverman LE, Cooper D. *Werner & Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
9. Di LR, De FM. Thyroid gland: Anatomy and development. Degroot LJ, Jameson JL (eds) *Endocrinology* (4th edition). ed. Philadelphia: Saunders; 2001;1268-89.
10. Lester HE. Thyroid physiology: Synthesis and release, iodine metabolism, binding and transport. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* 3rd edition. Becker KL, editor. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001.
11. Kirsten D. The thyroid gland: Physiology and pathophysiology. *Neonatal Network*. 2000;19(8):11-26.

12. Cavalieri RR. Iodine metabolism and thyroid physiology: Current concepts. *Thyroid*. 1997;7(2):177-81.
13. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Biomembranes*. 1993;1154(1):65-82.
14. Wolff J. Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiological reviews*. 1964;44(1):45-90.
15. Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid*. 2001;11(5):407-14.
16. Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, Panny S ve ark. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid*. 2008;18(1):67-76.
17. Norman AW, Litwack G. *Hormones*: Academic Press; 1997.
18. Refetoff S, Lever EG. The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. *JAMA*. 1983;250(17):2352-7.
19. Mariotti S, Martino E, Cupini C, Lari R ve ark. Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. *New England Journal of Medicine*. 1982;307(7):410-2.
20. Heinze HJ, Shulman DI, Diamond Jr FB, Bercu BB. Spectrum of serum thyroglobulin elevation in congenital thyroid disorders. *Thyroid*. 1993;3(1):37-40.
21. Knudsen N, Bülow I, Jørgensen T, Perrild H ve ark. Serum tg-a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2001;86(8):3599-603.
22. Loeb PB, Drash AL, Kenny FM. Prevalence of low-titer and “negative” antithyroglobulin antibodies in biopsy-proved juvenile hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Pediatrics*. 1973;82(1):17-21.
23. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*. 2001;30(2):315-37.

24. Germain DLS, Galton VA. The deiodinase family of selenoproteins. *Thyroid*. 1997;7(4):655-68.
25. Köhrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: The deiodinase family. *Molecular cellular endocrinology*. 1999;151(1-2):103-19.
26. Rebecca SB, Henry BB, David SC, Jeffrey RG ve ark. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the american thyroid association and american association of clinical endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646.
27. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *The Lancet*. 2012;379(9821):1155-66.
28. Srinivasan S, Misra M. Hyperthyroidism in children. *Pediatrics in review*. 2015;36(6):239-48.
29. Işık E. Çocuk ve adölesan yas grubundaki hipertiroidili olguların değerlendirmesi ve uzun süreli izlemi. 2013.
30. Franchi SL. Hyperthyroidism. In: B. S. Drs. Robert Kliegman, Richard Behrman, Drs. Joseph St. Geme and Nina Schor editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19 ed. 2011. pp. 1909-13.
31. Alenazi B, Alanazi A, Alshaya A, Al Duraibi S, ve ark. Pediatric graves' disease: A case report. *International Journal of Health Sciences and Research*. 2017; 7(12).
32. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. *Journal of Allergy Clinical Immunology*. 2010;125(2):S226-S37.
33. Kaguelidou F, Carel JC, Léger J. Graves' disease in childhood: Advances in management with antithyroid drug therapy. *Hormone Research in Pediatrics*. 2009;71(6):310-7.
34. Bauer AJ. Approach to the pediatric patient with graves' disease: When is definitive therapy warranted? *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2011;96(3):580-8.
35. Zimmerman D, Gan-Gaisano M. Hyperthyroidism in children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*. 1990;37(6):1273-95.

36. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(20):1468-75.
37. Bahn RS. Thyrotropin receptor expression in orbital adipose/connective tissues from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12(3):193-5.
38. Seigel SC, Hodak SP. Thyrotoxicosis. *Medical Clinics*. 2012;96(2):175-201.
39. Smith BR, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocrine Reviews*. 1988;9(1):106-21.
40. Kamath C, Adlan M, Premawardhana LD. The role of thyrotrophin receptor antibody assays in graves' disease. *Journal of thyroid research*. 2012;2012.
41. Kamijo K, Ishikawa K, Tanaka M. Clinical evaluation of 3rd generation assay for thyrotropin receptor antibodies: The m22-biotin-based elisa initiated by smith. *Endocrine journal*. 2005;52(5):525-9.
42. Pedersen IB, Handberg A, Knudsen N, Heickendorff L ve ark. 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):127-33.
43. Cooper DS. Antithyroid drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(9):905-17.
44. Fumarola A, Di Fiore A, Dainelli M, Grani G ve ark. Medical treatment of hyperthyroidism: State of the art. *Experimental clinical endocrinology diabetes*. 2010;118(10):678-84.
45. Bartalena L, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E ve ark. An update on the pharmacological management of hyperthyroidism due to graves' disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2005;6(6):851-61.
46. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(15):1574-5.
47. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2010;95(7):3260-7.

48. Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. *International journal of pediatric endocrinology and Metabolism*. 2009;2009(1):132041.
49. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2005;72(4):623-30.
50. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for graves' hyperthyroidism. *Therapeutics clinical risk management*. 2010;6:29.
51. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: Twenty-five percent remission every two years. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 1987;64(6):1241-5.
52. Foley Jr TP, White C, New A. Juvenile graves disease: Usefulness and limitations of thyrotropin receptor antibody determinations. *The Journal of pediatrics*. 1987;110(3):378-86.
53. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 1998;83(11):3767-76.
54. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE, Hofeldt FD. Radioiodine-induced thyroid storm: Case report and literature review. *The American Journal of Medicine*. 1983;75(2):353-9.
55. Krassas GE. Ophthalmic complications in juvenile graves' disease-clinic and therapeutic approaches. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2003;1:223-9; discussion 9.
56. Lal G, Ituarte P, Kebebew E, Siperstein A ve ark. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of graves' disease? *Thyroid*. 2005;15(6):569-74.
57. Sugino K, Ito K, Mimura T, Fukunari N ve ark. Surgical treatment of graves' disease in children. *Thyroid*. 2004;14(6):447-52.
58. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid*. 1999;9(7):727-33.

59. McKenzie JM. Neonatal graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 1964;24(7):660-8.
60. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-albright syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 2008;3(1):12.
61. Setian N. Hypothyroidism in children: Diagnosis and treatment. *Jornal de pediatria*. 2007;83(5):S209-S16.
62. Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *The Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2001;14(3):229-44.
63. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinology metabolism clinics of North America*. 1998;27(1):109-26.
64. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Lombardo F ve ark. Outcomes of children with hashitoxicosis. *Hormone research in paediatrics*. 2012;77(1):36-40.
65. Duprez L, Parma J, Van Sande J, Allgeier A ve ark. Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non–autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. *Nature Genetics*. 1994;7(3):396.
66. Leclere J, Bene M, Aubert V, Klein M ve ark. Clinical consequences of activating germline mutations of tsh receptor, the concept of toxic hyperplasia. *Hormone Research in Paediatrics*. 1997;47(4-6):158-62.
67. Nakayama Y, Jinguji S, Kumakura S-i, Nagasaki K ve ark. Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin) secretion pituitary adenoma in an 8-year-old boy: Case report. *Pituitary*. 2012;15(1):110-5.
68. Mindermann T, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 1995;36(2):259-69.
69. Laws ER, Vance ML, Jane JA. Tsh adenomas. *Pituitary*. 2006;9(4):313-5.
70. Litovitz TL, White JD. Levothyroxine ingestions in children: An analysis of 78 cases. *The American journal of emergency medicine*. 1985;3(4):297-300.

71. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high pbi: Possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 1967;27(2):279-94.
72. Wu SY, Sadow PM, Refetoff S, Weiss RE ve ark. Tissue responses to thyroid hormone in a kindred with resistance to thyroid hormone harboring a commonly occurring mutation in the thyroid hormone receptor β gene (P453T). *Journal of Laboratory Clinical Medicine*. 2005;146(2):85-94.
73. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, Schoenmakers E ve ark. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(3):243-9.
74. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Reviews in Endocrine Metabolic Disorders*. 2000;1(1-2):97-108.
75. Beck-Peccoz P, Chatterjee VKK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid*. 1994;4(2):225-32.
76. Weiss RE, Weinberg M, Refetoff S. Identical mutations in unrelated families with generalized resistance to thyroid hormone occur in cytosine-guanine-rich areas of the thyroid hormone receptor beta gene. Analysis of 15 families. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(6):2408-15.
77. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H ve ark. Growth references for turkish children aged 6 to 18 years. *Acta paediatrica*. 2006;95(12):1635-41.
78. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O ve ark. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: Normalized reference values and role of body dimensions. *Journal of Hypertension*. 2002;20(10):1995-2007.
79. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C ve ark. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: A systematic review of observational studies. *The Lancet*. 2011;377(9770):1011-8.
80. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*. 1969;44(235):291.

81. Shabana W, Peeters E, De Maeseneer M. Measuring thyroid gland volume: Should we change the correction factor? *American Journal of Roentgenology*. 2006;186(1):234-6.
82. World Health Organization International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. World Health Organization. *Bulletin of the World Health Organization*. 1997;75(2):95.
83. Lifshitz F. *Pediatric endocrinology*, two volume set: CRC Press; 2006.
84. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K ve ark. Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: A long-term retrospective study at a single institution. *Thyroid*. 2014;24(2):200-7.
85. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: A national population based study in the uk and ireland. *Clinical endocrinology*. 2010;72(3):358-63.
86. Rabon S, Burton AM, White PC. Graves' disease in children: Long-term outcomes of medical therapy. *Clinical endocrinology*. 2016;85(4):632-5.
87. Esen İ, Bayramoğlu E, Yıldız M, Aydın M ve ark. Management of thyrotoxicosis in children and adolescents: A turkish multi-center experience. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2019;11(2):164.
88. Tunç S, Köprülü Ö, Ortaç H, Nalbantoğlu Ö ve ark. Long-term monitoring of graves' disease in children and adolescents: A single-center experience. *Turkish journal of medical sciences*. 2019;49(2):464-71.
89. Bayramoğlu E, Elmaogulları S, Sagsak E, Aycan Z. Evaluation of long-term follow-up and methimazole therapy outcomes of pediatric graves' disease: A single-center experience. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(4):341-6.
90. Gastaldi R, Poggi E, Mussa A, Weber G ve ark. Graves disease in children: Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers. *The Journal of pediatrics* 2014;164(5):1189-94.

91. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *Journal of thyroid research*. 2011;2011.
92. Hadj-Kacem H, Rebuffat S, Mnif-Féki M, Belguith-Maalej S ve ark. Autoimmune thyroid diseases: Genetic susceptibility of thyroid-specific genes and thyroid autoantigens contributions. *International journal of immunogenetics*. 2009;36(2):85-96.
93. Gjipopulli A, Tomiri S, Kollçaku L, Hoxha P ve ark. Graves' disease in albanian children. *Current health sciences journal*. 2014;40(3):190.
94. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N ve ark. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2000;85(10):3678-82.
95. Poyrazoğlu Ş, Saka N, Bas F, Isguven P ve ark. Evaluation of diagnosis and treatment results in children with graves' disease with emphasis on the pubertal status of patients. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2008;21(8):745-52.
96. Szczapa-Jagustyn J, Gotz-Wiğckowska A, Kociğcki J. An update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016;29(10):1115-22.
97. Azizi F, Amouzegar A. Management of thyrotoxicosis in children and adolescents: 35 years' experience in 304 patients. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018;31(2):159-65.
98. Lee JH, Park SH, Koh DG, Suh BK. Thyroid peroxidase antibody positivity and triiodothyronine levels are associated with pediatric graves' ophthalmopathy. *World Journal of Pediatrics*. 2014;10(2):155-9.
99. Zöphel K, Roggenbuck D, Schott M. Clinical review about trab assay's history. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(10):695-700.
100. Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S ve ark. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in graves' disease. *Thyroid*. 2005;15(9):1047-54.

101. Okamoto Y, Tanigawa S-i, Ishikawa K, Hamada N. Tsh receptor antibody measurements and prediction of remission in graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. *Endocrine journal*. 2006;53(4):467-72.
102. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny M-A ve ark. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(10):3817-26.
103. Prummel MF, Laurberg P. Interferon- α and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(6):547-51.
104. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC ve ark. 2016 american thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
105. Glaser NS, Styne DM. Predicting the likelihood of remission in children with graves' disease: A prospective, multicenter study. *Pediatrics*. 2008;121(3):e481-e8.
106. Otsuka F, Noh JY, Chino T, Shimizu T ve ark. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. *Clinical Endocrinology*. 2012;77(2):310-5.
107. Vilchez FJ, Torres I, Garcia-Valero A, López-Tinoco C ve ark. Concomitant agranulocytosis and hepatotoxicity after treatment with carbimazole. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(11):2059-63.
108. Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocrine practice*. 2002;8(3):222-4.
109. Ruiz JK, Rossi GV, Vallejos HA, Brenet RW ve ark. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(2):224-8.
110. Rivkees SA. 63 years and 715 days to the "boxed warning": Unmasking of the propylthiouracil problem. *International Journal Of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2010;2010(1):658267.

111. Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. *International Journal Of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2010;2010(1):176970.
112. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF ve ark. Antithyroid drug regimen for treating graves' hyperthyroidism. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1).
113. Cassio A, Corrias A, Gualandi S, Tato' L ve ark. Influence of gender and pubertal stage at diagnosis on growth outcome in childhood thyrotoxicosis: Results of a collaborative study. *Clinical Endocrinology*. 2006;64(1):53-7.
114. Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M ve ark. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with graves' disease: National long-term cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(1):110-9.
115. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997;82(6):1719-26.
116. Mussa GC, Corrias A, Silvestro L, Battan E ve ark. Factors at onset predictive of lasting remission in paediatric patients with graves' disease followed for at least three years. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1999;12(4):537-42.

8. EKLER

8.1. Tez veri formu

ÇOCUK VE ADÖLESAN YAŞ GRUBUNDA GRAVES TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

➤ **ADI – SOYADI:**.....

Cinsiyet : KIZ ERKEK

Doğum tarihi:.....Yaşı:.....

Başvuru tarihi:.....Yaşı:.....

Başvuru şikayeti:

Sinirlilik (X)/ Çarpıntı(X)/ Ellerde titreme(X)/ Terleme(X)/ Kilo Kaybı(X)/

Sıcağa tahammülsüzlük(X)/ Gözlerde dışa doğru belirginleşme(X)/ İştah artışı(X)/

dikkat eksikliği(X)/ Hiperaktivite(X)/ Uyku bozukluğu(X)/ Hızlı uzama (X)/

Diğer:.....

Bilinen hastalık : VAR var ise tanısı:..... YOK

Kullandığı ilaç : VAR var ise adı:.....YOK

Aile Öyküsü: VAR: var ise kimde olduğu:..... YOK:

Ailede otoimmün hastalık tanısı: Vitiligo? Hashimoto? Tip 1 Diyabet?

Diğer:..... YOK:

Semptom başlangıcı→Tanı arası süre:/ay

Hastanın izlem süresi..... ay (toplam)

➤ **FİZİK MUAYENE (Başvuru)**

TY:..... BY:..... AY:.....

VA :(.....p) (.....SDS) BOY :(.....p)

(.....SDS) W/H :(.....p) (.....SDS) BMI :(.....p)

(.....SDS) TA :(.....p) (.....SDS) Nabız :(.....p)

Guatr: VAR YOK

Egzoftalmus: VAR var ise GÖZ bölümüne konsültasyon ve ölçümleri:.....

YOK

Puberte : PREPUBERTAL

PUBERTAL

➤ **FİZİK MUAYENE (Son Muayene)**

TY:..... BY:..... AY:.....
VA :(.....p) (.....sds) BOY :(.....p)
(.....sds)
W/H :(.....p) (.....sds) BMI :(.....p)
(.....sds)
TA :(.....p) (.....sds) Nabız :(.....p)
(.....sds)
Guatr: VAR YOK
Egzoftalmus: VAR var ise GÖZ bölümüne konsültasyon ve
ölçümleri:.....
YOK
Puberte : PREPUBERTAL PUBERTAL Tanne Evre.....

➤ **ANTI-TİROİD TEDAVİ**

Başlangıç Tarihi :..... Medikal Tedavi Süresi
:.....
Medikal tedavi : METİMAZOL Doz:mg/kg/gün
PROPİLTHİOURASİL Doz:.....mg/kg/gün
Propranolol tedavisi? VAR YOK Evet ise kullanım süresi.....ay
Doz:.....
Propranolol ne zaman eklendi:.....
Ötroidi olma zamanı:..... (hafta), Anti-Tiroid dozundaki
değişiklik:..... mg/kg/gün
L-tiroksin eklendi mi? Evet Hayır
Eklendi ise ne zaman...../ay (anti-tiroid tedavi sonrası) Dozu...../gün ve
.....µgr/kg/gün
İdame doza geçilme zamanı:...../ay (MMI 1x1 tb, PTU 2x1 tb)

İleri Tedavi:

Radyoaktif İyot

Cerrahi

RAI tercih nedeni:

- Remisyona girmemesi
- Relaps
- İlaç yan etkisi (Lökopeni-Trombositopeni-transaminaz yüksekliği)

Radyoaktif tedavi uygulama yaşı/yıl

Radyoaktif tedavi öncesi medikal tedavi süresi/ay

RAI dozu (mCi):.....

RAI tekrar yapıldı mı? Evet Evet ise kaç defa :.....

Dozu:..... Hayır

RAI tedavi sonrası hipotiroidi gelişme süresi:..... /ay

Cerrahi nedenleri:

- İlaç yan etkisi
- Medikal tedavi ile remisyona girmemesi
- İki doz RAI tedavisine yanıtızsızlık
- Tiroid USG'de multiple nodül
- Malignite şüphesi

Cerrahi tedavi uygulama yaşı...../ay

Cerrahi tedavi öncesi medikal tedavi süresi...../ay

➤ **YAN ETKİ**

Trombositopeni	VAR <input type="checkbox"/>	YOK <input type="checkbox"/>
Lökopeni	VAR <input type="checkbox"/>	YOK <input type="checkbox"/>
Transaminaz artışı	VAR <input type="checkbox"/>	YOK <input type="checkbox"/>
Ateş	VAR <input type="checkbox"/>	YOK <input type="checkbox"/>
Artrit-Artralji	VAR <input type="checkbox"/>	YOK <input type="checkbox"/>
Allerjik döküntü	VAR <input type="checkbox"/>	YOK <input type="checkbox"/>

DİĞER:.....

➤ **GÖRÜNTÜLEME**

Tiroid Usg (Tanı Anında)

Tiroid Volüm :..... (.....sds). Tiroid ağırlığı.....gr

Diffüz hiperplazik Heterojen Hiperekoik Hipoekoik

Nodül : VAR YOK VAR ise boyutu :.....

Tiroid Usg (Tedavinin 1. Yılı)

Tiroid Volüm :..... (.....sds). Tiroid ağırlığı.....gr

Diffüz hiperplazik Heterojen Hiperekoik Hipoekoik

Nodül : VAR YOK VAR ise boyutu :.....

Tiroid Usg (Son Kontrolde)

Tiroid Volüm :..... (.....sds). Tiroid ağırlığı.....gr

Diffüz hiperplazik Heterojen Hiperekoik Hipoekoik

Nodül : VAR YOK VAR ise boyutu :.....

TRAB Negatifleşme Zamanı :

Tedaviden sonraki...../ay 0-6 AY: 6-12 AY: 12 AY

ÜZERİ:

Tedavi Sonrası İzlem:

HİPOTİROİDİ: ÖTİROİDİ: Halen anti-tiroid tdv alıyor:

Nüks:

VAR var ise TEDAVİ BİTİMİ-NÜKS arası süre:..... YOK

Parametreler	TANI ANI	1. AY	3. AY	6. AY	12.AY	SON KAYIT
VA SDS						
BMI SDS						
Tansiyon						
Nabız/dk						
Laboratuvar						
sT4						
sT3						
TSH						
Anti-TPO						
Anti-TG						
TRAB						
ALT						
AST						
WBC						
Hgb						
MCV						
CRP						
Trigliserid						
Kolesterol						
ANCA (bakıldı ise)						
İdrar tetkiki						
Tedaviler (mg/kg/gün)						
Metimazaol						
PTU						
L-tiroksin						
Diğer						

8.2. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Inciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3453-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuk ve Adölesan Yaş Grubunda Graves Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Ayhan ABACI Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/18-13	Tarih:13.07.2017
	Prof.Dr.Ayhan ABACI'nın sorumlusu olduğu "Çocuk ve Adölesan Yaş Grubunda Graves Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

Prof.Dr.Ayhan ABACI çalışmada sorumlu araştırmacı olduğu için çalışma görüşülürken toplantıda bulunmamıştır.