

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

ÇOCUK VE ADÖLESAN YAŞ GRUBUNDAKİ HİPERTİROİDİLİ
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
UZUN SÜRELİ İZLEMİ

Dr. Emregül IŞIK

ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

ÇOCUK VE ADÖLESAN YAŞ GRUBUNDAKİ HİPERTİROİDİLİ
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
UZUN SÜRELİ İZLEMİ

Dr. Emregül IŞIK

ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Ayfer Alikashiöğlu, Prof. Dr. Nurgün Kandemir, Prof. Dr. Alev Özön ve Prof. Dr. Nazlı Gönç ve tüm bölüm çalışanlarına, bu çalışmanın istatistik verilerini değerlendirirken bana yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Prevanlıf Onkoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Saadettin Kılıçkap'a teşekkür ederim.

ÖZET

Işık, E., Çocuk ve Adölesan Yaş Grubundaki Hipertiroidili Olguların Değerlendirilmesi ve Uzun Süreli İzlemi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji, Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013. Bu çalışmanın amacı çocuk ve adölesanlarda hipertiroidi nedenlerinin belirlenmesi ve bu yaş grubunda hipertiroidinin ana nedeni olan Graves hastalığının klinik seyir ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesidir. Çalışma popülasyonu Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2000-2012 yılları arasında hipertiroidi tanısı alan 80 hastadan oluştu. Hipertiroidi tanısı artmış serum serbest T3 ve/veya serbest T4 düzeyleri ile birlikte TSH düzeyinde baskılanma ve hipertiroidi klinik bulgularının gösterilmesine dayandı. Graves hastalığı tanısı hipertiroidinin klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı ile TSH reseptör antikörünün pozitif olması ya da oftalmopati varlığında tanımlandı. Hashimoto tiroiditi tanısı hipertiroidi klinik semptom ve bulguları ile TSH reseptör antikörlerinin negatif olması ve artmış tiroid otoantikörleri ve/veya guatr, ultrasonografide tiroid ekojenitesinde artış varlığında konuldu. Relaps en az 18 ay antitiroid ilaç tedavisi sonrası hipertiroidi semptom ve bulgularının yeniden ortaya çıkması olarak tanımlandı. Başvuru semptomları, bulgular, tiroid hormonları ve tiroid otoantikör düzeyleri, tedavi rejimleri, yan etkiler ve tedavi sonuçları ile ilgili klinik ve laboratuvar bilgi hasta dosyalarından elde edildi. Hipertiroidi nedenleri 62 hastada Graves hastalığı, 13 hastada Hashimoto tiroiditi, 4 hastada ilaç veya sitokin tedavisine bağlı, 1 hastada ise TSH reseptör aktivasyon mutasyonu idi. Graves hastalığı olan 62 hastanın (45 kız ve 17 erkek) medikal kayıtları incelendi. Graves hastalığı olan hastalar ortalama 11,59±3,65 yaşında başvurdu, %62,9'u başvuruda pubertal idi. Graves hastalığı pubertede kızlarda erkeklerden daha sık görüldü. Kız/erkek oranı puberte öncesi 1,3/1 iken pubertede 4,6/1 idi (p=0,031). Graves hastalığı olan 15 hastada (%24,2) ailede hipertiroidi öyküsü mevcuttu. Başvuruda, Graves hastalığı olan tüm hastalara antitiroid ilaç tedavisi başlandı. Yirmi hasta yalnız antitiroid ilaçlar ile tedavi edildi, bunların ortalama 31,86±19,21 ay tedavi süresi sonrası 15'i ötiroid, 5'i hipotiroid idi. Yirmidört hastada (%60) ortalama 36,39±12,62 ay antitiroid ilaç tedavisi sonrası ilaç kesildiğinde veya dozu

azaltıldığında relaps görüldü. İzlemede 19 hastaya RAI tedavisi verildi. Birinci RAI dozu 150 μ Ci/gram tiroid dokusundan daha az olan 5 hastada iki doz RAI gerekti. Bu nedenle RAI dozunun hipotiroidiyi sağlamak ve tiroid malignansisinden kaçınmak için en az 150 μ Ci/gram tiroid dokusu olması gerektiğini öneriyoruz. Onbir hastada cerrahi uygulandı. Cerrahi ya da radyoaktif iyot tedavisinin en sık nedenleri relaps veya medikal tedavi ile remisyonun sağlanamaması, antitiroid ilaç yan etkisi veya multinodüler guatr idi. Antitiroid ilaç yan etkileri Graves hastalığı olan 19 hastada (%30,6) gözlemlendi, bunlar aşağıdaki gibidir; transaminazlarda artış hastaların %12,9'unda, lökopeni %9,7'sinde, trombositopeni %3,2'sinde, artrit/artralji %3,2'sinde, allerjik döküntü %1,6'sında. Antitiroid ilaç yan etkileri prepubertal hastalarda pubertal hastalardan daha sık görüldü (%43,5'a karşı %23,1). Transaminaz yükselmesi prepubertal hastaların 6'sında (%26,1) gözlenirken, pubertal hastaların 2'sinde (%5,1) görüldü ($p=0,018$). Antitiroid ilaçlar 10 yaşından daha genç hastalarda birinci tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir, ancak transaminaz düzeyleri bu yaş grubunda yakın olarak izlenmelidir. Graves hastalığı olan prepubertal hastaların vücut kitle indeksi SDS'si pubertal hastalardan anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0,037$). Graves hastalığı olan 2 hastanın tiroid papiller karsinoması olduğu bulundu, her ikisinin de multiple tiroid nodülleri vardı. İnce iğne aspirasyon sitolojisi birisinde şüpheli, diğer hastada benign iken tiroidektomi her ikisinde de tiroid karsinomunu açığa çıkardı. Cerrahi; medikal tedavi başarısızlığı durumunda TSH reseptör antikörleri yüksek, tiroid nodülleri olan ve tiroid bezi büyük hastalarda tercih edilmelidir. Medikal tedavi süresi Hashimoto tiroiditinde hipertiroidinin geçici dönemini yanıstır şekilde anlamlı olarak daha kısa idi ($p=0,003$). Serbest T3, serbest T4 Graves hastalığında Hashimoto tiroiditinden anlamlı olarak daha yüksek, TSH anlamlı şekilde daha düşük idi ($p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,038$). Graves hastalığı ağır hipertiroidisi olan hastalarda ve uzun süre antitiroid ilaç gereksinimi varlığında düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, hipertiroidi, radyoaktif iyot tedavisi

ABSTRACT

Işık, E., Evaluation and Long-term Follow-up of Children and Adolescents with Hyperthyroidism. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatric Endocrinology, Ankara, 2013. The aim of this study was to determine the causes of hyperthyroidism in children and adolescents and evaluate clinical course and treatment results of Graves disease which is the major cause of hyperthyroidism in this age group. The study population consisted of 80 patients who were diagnosed as hyperthyroidism between 2000-2012 at Hacettepe University Division of Pediatric Endocrinology. The diagnosis of hyperthyroidism was based on demonstration of elevated serum free T3 and/or free T4 levels in combination with suppressed TSH levels and clinical signs of hyperthyroidism. Graves disease was defined in the presence of clinical and laboratory signs of hyperthyroidism with positive TSH receptor antibodies or ophthalmopathy. Hashimoto thyroiditis was diagnosed in the presence of clinical signs and symptoms of hyperthyroidism with negative TSH receptor antibodies and elevated thyroid autoantibodies and/or goiter, increased thyroid echogenicity on ultrasonography. Relapse was defined as reoccurrence of signs and symptoms of hyperthyroidism after at least 18 months of antithyroid drug treatment. Clinical and laboratory data concerning presentation symptoms, signs, thyroid hormones and thyroid antibody levels, treatment regimes, side effects and treatment outcome were retrieved from patient files. The causes of hyperthyroidism were Graves disease in 62 patients, Hashimoto's thyroiditis in 13 patients, drug or cytokine induced in 4 patients, and TSH receptor activating mutation in 1 patient. The medical records of 62 patients with GD (45 girls and 17 boys) were examined. Patients with Graves disease presented at the mean age of 11.59 ± 3.65 years, 62.9% of them were pubertal at presentation. Graves disease was seen more often in girls than in boys at puberty. The ratio of girls to boys was 1,3/1 before puberty whereas it was 4,6/1 at puberty ($p=0,031$). Fifteen patients (24.2%) with Graves disease had family history of hyperthyroidism. At presentation, all patients with Graves disease were started on antithyroid drug treatment. Twenty patients were treated with antithyroid drugs alone, 15 of whom were euthyroid and 5 were hypothyroid after a mean treatment period of 31.86 ± 19.21 months. Twentyfour (60%) patients had

relapse after mean $36,39 \pm 12,62$ months of antithyroid drug treatment when the drug was stopped or the dose was decreased. In the follow-up, 19 patients were given radioiodine (RAI) treatment. Two doses of RAI were required in 5 patients whose first radioiodine doses were less than $150 \mu\text{Ci}/\text{gram}$ of thyroid tissue. Therefore, we recommend that RAI dose should be at least $150 \mu\text{Ci}/\text{gram}$ of thyroid tissue to achieve hypothyroidism and avoid thyroid malignancy. Surgery was performed in 11 patients. The most common causes of surgery or radioiodine treatment were relapse or not achieving remission with medical treatment, antithyroid drug side effects or multinodular goiter. Antithyroid drug side effects were observed in 19 patients (30.6%) with Graves disease which were as follows: elevated transaminases in 12,9%, leukopenia in 9,7%, thrombocytopenia in 3,2%, arthritis/ arthralgia in 3,2% and allergic rash in 1,6% of patients. Antithyroid drug side effects were seen more frequently in prepubertal patients than pubertal patients (43,5% versus 23,1%). Transaminase elevation was observed in six (26,1%) of the prepubertal patients whereas it was seen in two (5,1%) of the pubertal patients ($p=0,018$). Antithyroid drugs are considered as the first treatment choice in patients younger than 10 years old but transaminase levels should be monitored closely at this age group. Prepubertal patients with Graves disease had significantly lower body mass index SDS than pubertal patients ($p=0,037$). Two patients with Graves disease were found to have thyroid papillary carcinoma, both had multiple thyroid nodules. Fine needle aspiration cytology was suspicious in one and benign in the other patient while thyroidectomy revealed thyroid carcinoma in both of them. Surgery should be preferred in patients with high TSH receptor antibodies, thyroid nodules or large thyroid in the case of medical treatment failure. Medical treatment duration was significantly shorter in Hashimoto thyroiditis reflecting the transient period of hyperthyroidism ($p=0,003$). Free T3, free T4 were significantly higher and TSH was significantly lower in Graves disease than in Hashimoto thyroiditis ($p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,038$). Graves disease should be considered in patients with severe hyperthyroidism and in the presence of long term antithyroid drug requirement.

Key Words: Graves disease, hyperthyroidism, radioiodine treatment

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertiroidi	3
2.2. Graves Hastalığı	4
2.2.1. Patogenez	5
2.2.2. Klinik Belirtiler	6
2.2.3. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları	7
2.2.4. Çocuklarda Graves Hastalığının Tedavisi	12
2.3. Çocukluk Çağında Diğer Hipertiroidi Nedenleri	25
2.3.1. Hashimoto Tiroidit (Lenfositik Tiroidit, Otoimmün Tiroidit)	25
2.3.2. İlaç İlişkili Hipertiroidi	26
2.3.3. Radyasyona Bağlı Tiroidit	29
2.3.4. Subakut Tiroidit	29
2.3.5. Otonom Tiroid Nodülü	29
2.3.6. Mc Cune Albright Sendromu	29
2.3.7. TSH Reseptör Gen Mutasyonu (Familyal Nonotoimmün Hipertiroidi)	30
2.3.8. TSH Salgılayan Adenomlar	31
2.3.9. Tiroid Hormon Direnci	31
2.3.10. Ekzojen Tiroid Hormon Alımı	32
2.3.11. Human Koryonik Gonadotropin Salgılayan Tümörler	33

HASTALAR VE YÖNTEM	34
3.1. Olgular	34
3.2. Etiyolojik Tanılar ve Tanımlamalar	36
3.3. Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemleri	36
3.4. İstatistiksel Analiz	37
BULGULAR	38
4.1. Hastalarda Hipertiroidi Etiyolojisi	38
4.1.1. Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Başvurudaki Şikayetleri	39
4.1.2. Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Fizik Muayene Bulguları	40
4.1.3. Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Başvuru Sırasında Laboratuvar Bulguları	41
4.1.4. Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Tiroid Görüntüleme Bulguları	43
4.1.5. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yapılan Hastaların Sonuçları	44
4.2. Graves Hastalığı Tanısı Alan Hastaların Özellikleri	44
4.2.1. Graves Hastalığı Tanısı Alan Hastaların Fizik Muayene Bulguları	46
4.2.2. Graves Hastalığı Tanısı Alan Hastaların Laboratuvar Bulguları	47
4.2.3. Graves Hastalığı Kliniği Gösteren TSH Reseptör Antikoru Negatif Bulunan Hastaların Özellikleri	48
4.2.4. Graves Hastalığı ve Tiroid Papiller Karsinom Birlikteliği Gösteren Hastalar	49
4.2.5. Graves Hastalığı Tanısı Alan Hastalara Uygulanan Medikal Tedavi ve İzlem	50
4.2.6. Graves Hastalığı Tanısı Alan ve Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulanan Hastaların Özellikleri	61
4.2.7. Graves Hastalığı Tanısı Alan ve Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastaların Özellikleri	66
4.3. Diğer Hipertiroidi Nedenleri	67

4.3.1. Hashimoto Tiroiditine Bağlı Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Özellikleri	67
4.3.2. İlaç ya da Sitokin Tedavisine Bağlı Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Özellikleri	70
4.3.3. TSH Reseptör Gen Aktive Edici Mutasyona Bağlı Hipertiroidi	71
TARTIŞMA	72
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

¹³¹ I	İyot-131
ALT	Alanin aminotransferaz
ANA	Antinükleer antikor
ANCA	Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor
ANS	Absolü Nötrofil Sayısı
anti dsDNA	Çift Sarmallı DNA Antikoru
antiTG	Anti Tiroglobulin Antikor
antiTPO	Tiroid Peroksidaz Antikoru
AST	Aspartat aminotransferaz
β-bloker	Beta Bloker
C3	Kompleman 3
C4	Kompleman 4
CA	Karsinom
cAMP	Siklik AMP
EBV	Ebstein Barr Virüs Enfeksiyonu
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi
FNH	Familyal nonotoimmün hipertiroidi
Gsα	G proteini alfa
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
CMIA	Kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik
IFN	İnterferon
IFN-α	İnterferon-alfa
IL-2	İnterlökin 2
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsi
μgr	Mikrogram
mCi	Miliküri
μCi	Mikroküri
MikrozomalAb	Mikrozomal Antikor
MTZ	Metimazol
Na- ¹³¹ I	Sodyum İyot-131

PTU	Propiltiourasil
RAI	Radyoaktif İyot
RAIU	Radyoaktif İyot Uptake
SDS	Standart Deviasyon skoru
sT3	Serbest Triiyodotironin
sT4	Serbest Tiroksin
TBII	TSH Bağlanmasını İnhibe Eden İmmünglobulin
Tg	Tiroglobulin
THR	Tiroid Hormon Reseptör
THRA	Tiroid Hormon Reseptör Alfa
THRB	Tiroid Hormon Reseptör Beta
TİİAB	Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormona
TSAb	Tiroid Stimulan Antikor
TSBAb	Tiroid Stimulasyonunu Bloke Eden Antikor
TSH	Tirotiropin
TSHR	TSH Reseptör
TSHRAb	TSH Reseptör Antikoru
TSI	Tiroid Stimulan İmmünglobulin
TT3	Total Triiyodotironin
TT4	Total Tiroksin
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Hipertiroidi tanısal yaklaşım.	12
2.2.	Antitiroid ilaçların moleküler yapısı.	13
2.3.	Graves hastalığında tedavi seçenekleri.	17
4.1.	Hipertiroidili çocukların etiyolojiye göre dağılımı.	39
4.2.	Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların tiroid hacim bilgileri.	44
4.3.	Graves hastalığı tanısı alan ve medikal tedavi başlanan hastalara uygulanan tedavi ve son durum bilgilerinin değerlendirilmesi.	51
4.4.	Antitiroid ilaç tedavisi yan etkisi gelişen hastalarda yapılan tedavi değişikliği.	57

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Hipertiroidi nedenleri.	4
2.2. Çocuklarda Graves hastalığının semptom ve bulguları.	7
2.3. TSH reseptör antikorunun fonksiyon ve tetkik metoduna göre sınıflandırılması.	10
2.4. Metimazol ve propiltiourasil arasındaki farklar.	14
2.5. Çocuklarda antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etkiler.	18
2.6. Çocukluk çağında antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki oranları.	20
2.7. Erişkinlerde radyoaktif iyot tedavisine bağlı bildirilen komplikasyonlar.	23
2.8. Çocuklarda tedavi yaklaşımları.	25
4.1. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların başvuru şikayetleri.	40
4.2. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları.	41
4.3. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların tiroid hormon düzeyleri.	42
4.4. Hipertiroidi tanısı alan hastaların tiroid otoantikör oranları.	43
4.5. Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre başvuru şikayetlerinin değerlendirilmesi.	45
4.6. Graves hastalığı tanısı alan hastaların fizik muayene bulgularının puberte durumuna göre değerlendirilmesi.	46
4.7. Graves hastalığı tanısı alan hastaların antropometrik ölçümleri ve tanı yaş ortalamaları.	47
4.8. Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre tiroid hormonlarının karşılaştırılması.	47
4.9. Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre tiroid otoantikörlerinin karşılaştırılması.	48
4.10. TSHRAb düzeyi negatif bulunan Graves hastalığı kliniği gösteren hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları.	49

4.11.	Relaps gözlenen hastalarda tedavi seçimi.	52
4.12.	Sadece medikal tedavi alan ve diğer tedavi yöntemleri uygulanması gereken hastaların başvuru şikayetleri.	52
4.13.	Sadece medikal tedavi alan ve diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastaların fizik muayene bulguları	53
4.14.	Sadece medikal tedavi alan ve diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastaların özellikleri.	54
4.15.	Sadece medikal tedavi alan ve diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastaların TSH reseptör antikor titresinin derecesi.	55
4.16.	Graves hastalığı tanısı alan hastaların son durum bilgileri.	55
4.17.	Antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki oranları.	56
4.18.	Puberte durumuna göre antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki oranı.	57
4.19.	Antitiroid ilaç tedavisine bağlı transaminaz yüksekliği gelişen hastaların özellikleri.	58
4.20.	Antitiroid ilaç tedavisine bağlı lökopeni gelişen hastaların özellikleri.	59
4.21.	Antitiroid ilaç tedavisine bağlı artrit gelişen hastaların özellikleri.	60
4.22.	Radyoaktif iyot tedavisi verilen hastaların özellikleri.	62
4.23.	Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hastaların RAI tedavisi dozları.	63
4.24.	Radyoaktif iyot tedavisi tercih nedenleri.	64
4.25.	Tek ve iki doz RAI tedavisi alan hastaların özellikleri.	65
4.26.	Tek ve iki doz RAI tedavisi alan hastaların TSHRAb pozitiflik oranı ve TSHRAb titresinin derecesi.	65
4.27.	Cerrahi nedenleri.	66
4.28.	Graves hastalığı nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda cerrahi tipi.	67
4.29.	Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların laboratuvar bulguları ve diğer özelliklerinin karşılaştırılması.	69
4.30.	Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların son durum bilgileri.	69
4.31.	Amiodaron tedavisine bağlı hipertiroidi tanısı alan hastaların özellikleri.	70

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidi, tiroid bezinden tiroid hormon sentez ve sekresyonunun artmasıdır (1). Hipertiroidi çocukluk yaş grubunda nadirdir. Çocuklarda hipertiroidiye yol açan ana neden Graves hastalığıdır (1-3). Çocukluk çağında hipertiroidiye yol açan diğer nedenler arasında; tiroidit, toksik adenom, iyot fazlalığına bağlı hipertiroidi, tiroid hormon direnci, TSH üreten pituiter adenom ve nadiren dışarıdan yüksek doz tiroid hormon alımı bulunmaktadır. Hipertiroidi tanısı, öykü ve fizik muayene bulguları ile düşünülebilir. Serum TSH düzeyinde baskılanma ile birlikte serbest T3 ve serbest T4 düzeylerinde artış saptanması ile tanı doğrulanır (4,5). Hipertiroidiye yol açan nedenler; klinik muayene, tiroid otoantikör düzeyleri ölçümü, radyoaktif iyot uptake incelemesi ile ayırt edilebilir (5).

Graves hastalığı insidansı çocuklarda yaklaşık 1/10.000'dir (6). Kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Adölesan yaş grubunda pik yapar (7).

Graves hastalığında mevcut tedavi seçenekleri; antitiroid ilaçlar, cerrahi ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisidir (8). Mevcut tedavi seçeneklerinin hiçbirisi ideal değildir ve her tedavinin bazı riskleri vardır. Çocuklarda Graves hastalığında tedavi seçimi geniş, prospektif, randomize çalışma sonuçlarının olmaması nedeni ile bireysel olarak planlanmaktadır (1).

Çoğu hastada başlangıçta antitiroid ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Ancak, uzun dönem ilaç uyumunun sağlanması zordur. Antitiroid ilaç tedavisi çeşitli yan etkiler ile ilişkilidir (8,9). Çocuklarda relaps oranı yüksektir ve yaklaşık 2 yıl süren antitiroid ilaç tedavisi sonrası bildirilmiş remisyon oranları %30'dan azdır (3,8-12).

Çocuklarda en uygun tedavi yönteminin ne olduğu ve remisyonu sağlamak için antitiroid ilaç tedavisinin ne kadar süre devam edilmesi gerektiği tartışmalıdır (5,7). Çocuklarda antitiroid ilaç tedavisinin 1 veya 2 yıldan daha uzun süre kullanılmasının uzun dönem remisyon oranlarını artırdığına dair çok az kanıt vardır (9).

Graves hastalığında medikal tedavi dışındaki diğer tedavi seçenekleri; RAI tedavisi ve cerrahi tedavidir. Graves hastalığında RAI veya cerrahi tedavi endikasyonlarını; uygun antitiroid ilaç tedavisi sonrası relaps görülmesi, ilaç tedavisine uyumun iyi olmaması ve antitiroid ilaç tedavisine bağlı toksisite

oluşturmaktadır (8). Antitiroid ilaç tedavisi sonrası relapsı öngörebilecek güvenilir belirteçlerin saptanması uzun dönem antitiroid ilaç tedavisi veya erken dönemde radikal tedavi gereken hastaların belirlenmesini sağlayarak hasta yönetimini kolaylaştıracaktır (7).

Bu çalışmanın amacı; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda izlenen ocuk ve adölesan yaş grubunda hipertiroidi tanısı alan olguların etyolojisini belirlemek ve hipertiroidi nedenleri arasında en büyük grubu oluşturan Graves hastalığı tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertiroidi

Hipertiroidi, tiroid bezinden tiroid hormon sentez ve sekresyonunun artmasıdır (5,13). Hipertiroidiye yol açan mekanizma tiroid hormon sentez ve sekresyonunda artış, tiroid folikül hücre harabiyeti ile önceden oluşmuş tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salınımı, ekzojen tiroid hormonu veya iyot preparatı alımı olabilir (14).

Tiroid bezinden 2 ana hormon sentezlenir ve salınır, bunlar T4 ve T3'tür (13). Tiroksin prohormondur ve T3'den daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur (13). Triiyodotironin ise biyolojik olarak aktif hormondur ve nerede ise tüm dokularda mevcut olan spesifik nükleer reseptörler ile etkileşerek enerji üretimini ve metabolik hızı düzenler (13,15). Triiyodotironin; pubertenin, santral sinir sisteminin sağlıklı gelişimini sağlar, kardiyak, hepatik nörolojik ve muskuler fonksiyonlarda önemli proteinlerin sentezini düzenler, fetal ve postnatal büyüme ve gelişmede rol alır (13,15). Bu çeşitli etkiler hipertiroidi de görülen farklı ve değişken semptomlardan sorumludur (13,15).

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

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

Hipertiroidi çocukluk çağında nadir görülmektedir. Graves hastalığı çocuklarda hipertiroidiye yol açan nedenlerin %95'ini oluşturmaktadır (14). Çocuklarda hipertiroidiye yol açan diğer nedenler nadirdir ve Tablo 2.1'de gösterilmiştir (17,18).

Tablo 2.1. Hipertiroidi nedenleri (17,18).

Hipertiroidi nedenleri	Patofizyolojik özellikler
Dolaşımda tiroid uyarıcılarının bulunması	
Graves Hastalığı	Tiroid uyarıcı immünglobulinler
Neonatal Graves Hastalığı	Tiroid uyarıcı İmmünglobulinler
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 bağlı 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 hormonu	
Iatrojenik, Yapay (<i>Factitious</i>)	Aşırı tiroid hormon alımı
Hamburgere bağlı 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

TSH: tirotropin, TSHR: tirotropin reseptörü

2.2. Graves Hastalığı

Çocuk ve adölesan yaş grubunda Graves hastalığı insidansı yaklaşık 1/10.000'dir (6). Graves hastalığı 5 yaş altında nadirdir ve pik insidansı 11-15 yaş arasındadır. Kızlarda daha yaygın görülür. Kız/erkek oranı 5/1'dir (1-3,17,19,20).

Graves hastalığı patogeneğinde genetik ve çevresel faktörler rol almaktadır. Diğer otoimmün hastalık ve sendromlar ile birliktelik göstermektedir (21).

2.2.1. Patogenez

Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır. Hashimoto tiroiditine benzer şekilde genetik bir yatkınlık vardır. Bu nedenle hastaların ailelerinde otoimmün tiroid hastalığına ait pozitif öykü bulunabilir. Hastalık polijenik özellik taşır, çevresel ve genetik faktörler hastalığın gelişmesinde rol oynamaktadır. Ailelerdeki *linkage* (bağlantı) analiz sonuçları 6p21, 2q33, 2q36, 11p15, 18p11, 5q23 ve Xp11 bölgelerine işaret etmektedir, ancak ailevi vakaları açıklayacak tek bir lokus saptanamamıştır. Genetik yatkınlık dışında; enfeksiyonlar, stres, östrojen, sigara kullanımı, iyot ve iyot içeren ilaçlar predispozan faktörlerdir (21).

Tiroid bezinde diffüz lenfosit infiltrasyonu vardır. Tiroid bezini infiltre etmiş olan aktive T hücreleri ve sitokinlerin salınması B hücre disregülasyonuna ve sonuçta antikor oluşumuna neden olur. Tiroid bezinin temel antijenlerine (TSH reseptörlerine, tiroglobuline ve tiroid peroksidaza) karşı antikor gelişir (22). Graves hastalığında rol oynayan temel antijen TSH reseptörüdür. TSH reseptörüne karşı gelişen antikorlar stimülan ve blokan olmak üzere iki çeşittir. Bu antikorlar TSH reseptörlerinin ekstrasellüler kısmına bağlanarak etki gösterirler. Stimülan antikorlar tiroid folliküllerinde büyüme ve aşırı tiroid hormon salınımına neden olur (7). Graves hastalığında tipik olarak stimülan antikorlar bulunur ve hipertiroidiye neden olur. TSH blokan antikorlar genellikle kronik otoimmün tiroiditli olgularda görülmesine rağmen Graves hastalığında da stimülan antikorlar ile birlikte bulunabilir. Bu antikorlar arasındaki denge hipertiroidinin seyrini ve şiddetini belirler (4,14).

Graves hastalığında tiroid antikorlarının nasıl geliştiği üzerine çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan, birinci mekanizma moleküler benzerliktir; *Yersinia enteropatojen* bakteri proteinlerinin TSH reseptörünün ekstrasellüler bölümüne benzerliği sorumlu tutulmaktadır. Moleküler benzerlik mekanizmasında retrovirüsler de suçlanmaktadır (14,16). 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 bağışık yanıtın uyarıldığı ve tiroid antijenlerine karşı antikor geliştiği düşünölmektedir (14,16).

Graves hastalığının diabetes mellitus, Addison hastalığı, vitiligo, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, pernisiyöz anemi, immün trombositopenik purpura gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır (17,21).

2.2.2. Klinik Belirtiler

Graves hastalığında hipertiroidinin başlangıcı genellikle sinsidir. Yakınmalar ve bulgular erişkinlerdekine benzer olmasına rağmen çocukların tanı alması genellikle gecikir. Çocuklarda davranış değişiklikleri, hiperaktivite, okul başarısında azalma, duygusal değişiklikler gibi nonspesifik bulgular ile başlayabilir ve bu dönemde tanı gözden kaçabilir. Graves hastalığı klasik bulgularını sinirlilik, çarpıntı, uykusuzluk, terleme, tremor, kas güçsüzlüğü, halsizlik, iştah artışına rağmen kilo kaybı oluşturmaktadır. Bu bulguların varlığında tanının düşünölməsi kolaydır (1,4,17).

Fizik muayenede guatr çoğunlukla mevcuttur. Tiroid bezi diffüz olarak büyür, palpasyonda yumuşak ve ağrısızdır. Tiroid bezi üzerinde kan akımının artmasına bağlı titreşim alınabilir veya stetoskolla üfürüm duyulabilir. Taşikardi, artmış nabız basıncı ve hipertansiyon özellikle ellerde farkedilen ince tremor, derinin nemli ve sıcak olması, proksimal kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinin artması diğer belirgin bulgulardır. Çocuklukta hipertiroidi özellikle boyun hızlı uzamasına ve kemik yaşında ilerlemeye neden olabilir (1,17).

Graves hastalığının 3-4 yaşından önce geliştiği çocuklarda kronik ishal, konuşma ve dil gelişiminde problemler, mental retardasyon ve kraniosinostoz gelişebilir (1,23,24). Hastaların yarısından fazlasında oftalmik anormallikler mevcuttur (14). Göz aşağı doğru baktığında üst göz kapağında takipte gecikme (*lid lag*), konverjans bozukluğu, üst göz kapağında retraksiyon ve nadiren göz kırpma bulunabilir. Gözde ağrı, göz kapağında eritem, kemozis, ekstraokuler kas fonksiyonlarında azalma ve görme keskinliğinde azalma görülebilir. Ekzoftalmus çoğu hastada farkedilir, ancak genellikle hafiftir (17). Graves hastalığında gelişen oftalmopatinin etiyopatogenezi henüz tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, etkilenen her iki dokuda da benzer antijenler olduğu ve immün yanıtın tiroid bezinden başka göz kasları ve retroorbital dokuyu da tuttuğu düşünölmektedir (25).

Son yıllarda oftalmopati patogeneğinde orbital yağ dokusunda eksprese olan TSH reseptörlerinin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (26). Çocuklarda Graves hastalığının semptom ve bulguları Tablo 2.2 ile gösterilmiştir (4).

Tablo 2.2. Çocuklarda Graves hastalığının semptom ve bulguları (4)

Semptomlar	Bulgular
Hiperaktivite	Guatr
Çarpıntı	Taşikardi
Uyku bozukluğu	Kilo kaybı
Halsizlik	Sıcak intoleransı
Okul performansında düşme	Tremor
Duygu durum değişikliği	Sistolik hipertansiyon
Boyunda şişlik	Nabız basıncında genişleme
Sinirlilik	Saç dökülmesi
Gaita sıklığında artış	Sekonder enürezis (noktüri)
İştah artışı	Kemik yaşında ilerleme
	Oftalmopati- ağrı, keratit, lid lag, proptozis

2.2.3. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Graves hastalığında serum total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmış ve tirootropin (TSH) düzeyi baskılanmıştır (17). Aşık hipertiroidi de, TSH'da baskılanma ile birlikte T4 veya T3 ya da her ikisinde de artış bulunur (5,27). Hafif hipertiroidide, serum TSH düzeyi baskılı, T4 düzeyi normal, sadece serum T3 düzeyi artmış bulunabilir. Bu durum, T3 toksikozu olarak adlandırılır ve hipertiroidinin en erken evresini yansıtabilir (5). Subklinik hipertiroidi de serum TSH düzeyi düşük veya saptanamayacak düzeyde, serum T3 ve serbest T4 düzeyleri normal aralıktadır (13). Bu nedenle, hipertiroidi şüphesinde T4 ve T3 düzeyi birlikte ölçülmelidir. Hafif, orta veya aşık hipertiroidinin semptom ve bulguları benzerdir, ancak şiddeti değişebilir (13). Hem aşık, hem de subklinik hastalık hipertiroidinin karakteristik semptom ve bulgularına yol açabilir (5).

Hipertiroidinin değerlendirilmesinde en sensitif ve spesifik tetkik serum TSH ölçümüdür (5,27). Ancak, serum TSH ve serbest T4 birlikte değerlendirilirse

hipertiroidinin tanısal kesinliği artar. Serum serbest T4 ve TSH arasında ters orantılı logaritmik-lineer bir ilişki vardır (5,27). Bu nedenle serum sT4 düzeyindeki küçük değişiklikler serum TSH'da daha büyük değişikliklere yol açar (5,27). Bu nedenle, hipertiroidinin değerlendirilmesinde serum TSH direkt tiroid hormon ölçümünden daha sensitiftir (5,27). Serum T3/T4 oranı hipertiroidi nedeninin tiroid bez metabolizmasında artış olup olmadığını ayırtetmede yardımcıdır. Graves hastalığı veya TMNG'a bağlı hipertiroidisi olan hastalarda serum total T3 / total T4 oranı artmıştır. Bu bulgu daha yüksek T3 içeriği olan tiroglobulin üretimine ve T4'ün T3'e deiyodinizasyonunun artmasına sekonderdir (28). Genellikle Graves hastalığı veya TMNG'ı olan hastalarda T3/T4 oranı 20'den büyük iken, tiroiditi olan hastalarda bu oran 20'in altındadır (29).

Graves hastalığında TSH reseptör antikorları (TSHRAb) genellikle tanı anında pozitif bulunur ve tanıda yardımcıdır (30). Ancak tanı anında negatif bulunursa birkaç hafta sonra pozitifleşebileceği gözönüne alınarak tekrar ölçülmelidir (30). TSH reseptör antikorlarının moleküler yapısı heterojendir ve hastalığın seyri sırasında biyolojik aktivitesi değişme eğilimindedir (30). TSH reseptör antikorları TSH reseptörlerini uyarabilir veya bloke edebilir. Tiroid stimulan antikorlar baskın gelirse hipertiroidi, tiroid blokan antikorlar baskın gelirse hipotiroidi gözlenir (31). TSH reseptör antikorları iki yöntemle ölçülebilir. Bunlardan ilki reseptör yöntemleridir ve bu yöntemde I^{125} kaplı TSH kullanılmaktadır. TSH reseptör antikorları TSH reseptörüne bağlanmak için TSH ile yarışır. Reseptör yöntemleri I^{125} ile kaplanmış TSH'nın TSH reseptörüne bağlanmasının yarışmalı inhibisyonu esasına dayanmaktadır. Bu yöntem ile tespit edilen TSHRAb, TSH bağlanmasını inhibe eden immünglobulin (TBII) olarak da adlandırılmaktadır (31,32). İkinci yöntem ise "bioassay" yöntemidir ve kültür hücreleri kullanılır. Bu yöntemde TSHR stimülasyonu veya inhibisyonunun göstergesi olarak siklik AMP (cAMP) üretimi ölçülür. Böylece TSHRAb'lerinin TSH reseptör aktivitesini uyarma veya inhibe etme kapasitesi ölçülebilmektedir. "Bioassay" yöntemleri çoğu merkezde araştırma amaçlı kullanılmaktadır (31,32). TSH reseptör antikorunun fonksiyonel durumu ile ilgili bilgi verse de, pahalı olması, teknik uzmanlık gerektirmesi ve uygulama için zaman gerektirmesi nedeni ile kullanımı kısıtlıdır (31). Reseptör yöntemi ile TSH reseptörlerine (TSHR) bağlanan tüm antikorlar ölçülmektedir.

Graves hastalığı olan çocuklarda sensitivitesi %93, spesifitesi de %96'ya ulaşmaktadır (30). Reseptör tetkik yönteminde kullanılan metodlar arası değişkenlik yüksektir ve mevcut çeşitli ticari kitler arasında varyasyon katsayısının %15,2 ile %21,6 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Birinci jenerasyon TBII tetkik yönteminde domuz hücreleri kullanılır ve sensitivitesi %50-80'dir. İkinci jenerasyon tetkik yönteminde rekombinant insan TSHR'si kullanılır, sensitivitesi %90-99, spesifitesi %95-100'dür. Üçüncü jenerasyon tetkik yönteminde insan monoklonal TSHR uyarıcı antikorlar kullanılmaktadır ve ikinci jenerasyon tetkik yöntemi ile kıyaslandığında sensitivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir (31). Kamijo ve ark.'nın (33) çalışmasında ikinci jenerasyon tetkik yöntemlerinin sensitivitesi %94 iken, üçüncü jenerasyon tetkik yöntemlerinin sensitivitesi %97 bulunmuştur. TSH reseptör antikoru diğer tiroid hastalıklarında da pozitif bulunabilir (31). TSH reseptör antikorunun ağrısız tiroiditte %9,2, subakut tiroiditte %6,7, hipotiroidide %9 ve multinodüler guatrda %17,2 oranında pozitif bulunabileceği gösterilmiştir (31,33,34). TSH bağlanmasını inhibe eden immünglobulin tetkik yöntemlerinde TSH aktivitesini uyaran veya bloke eden antikorlar arasında ayırım yapılamaz (31). TSH reseptör antikorlarının kullanılan fonksiyon ve tetkik metoduna göre sınıflandırılması Tablo 2.3'de gösterilmiştir (32).

Tablo 2.3. TSH reseptör antikorunun fonksiyon ve tetkik metoduna göre sınıflandırılması (32).

Antikor	Fonksiyon	Metot
TBII	I ¹²⁵ kaplanmış TSH'nin TSHR'ye bağlanmasını inhibe eder.	Radioreseptör tetkik yöntemi I ¹²⁵ kaplı TSH'nin çözünebilir domuz veya rekombinant insan TSHR'sine bağlanmasını inhibe eder.
TSAb	cAMP üretimini, iyot alımını, Tg sentezini uyarır.	<i>Bioassay</i> tetkik yöntemi Tiroisit kültürlerinde cAMP artış oranının % 'sini normal serum ile karşılaştırarak ölçer
TSBAb	TSH'nin uyardığı cAMP üretimini, iyot alımını ve Tg sentezini inhibe eder.	<i>Bioassay</i> tetkik yöntemi TSH ile uyarılmış cAMP üretiminin inhibisyon %'sini normal serum ile karşılaştırarak ölçer.

TSHR: TSH reseptörü, TBII: TSH bağlanmasını inhibe eden immünglobulin, TSAb: tiroid stimulan antikor, TSBAb: tiroid stimülasyonunu bloke eden antikor, Tg: tiroglobulin, cAMP: siklik AMP

Theodarakı ve ark.'nın (35) çalışmasında üçüncü jenerasyon tetkik yöntemi kullanıldığında tedavi edilmemiş hipertiroidili hastaların sadece %1,4'ünde TSHRAb negatif bulunmuştur.

Serumda ölçülebilen diğer iki antikor antitiroglobulin (antiTG) ve tiroid peroksidaz (antiTPO) antikorlarıdır. Ancak, bunlar Graves hastalığı için sensitif ve spesifik değildir. Bu antikorlardaki yükseklik kronik otoimmün tiroiditi olan hastalarda Graves hastalığından daha belirgindir (14).

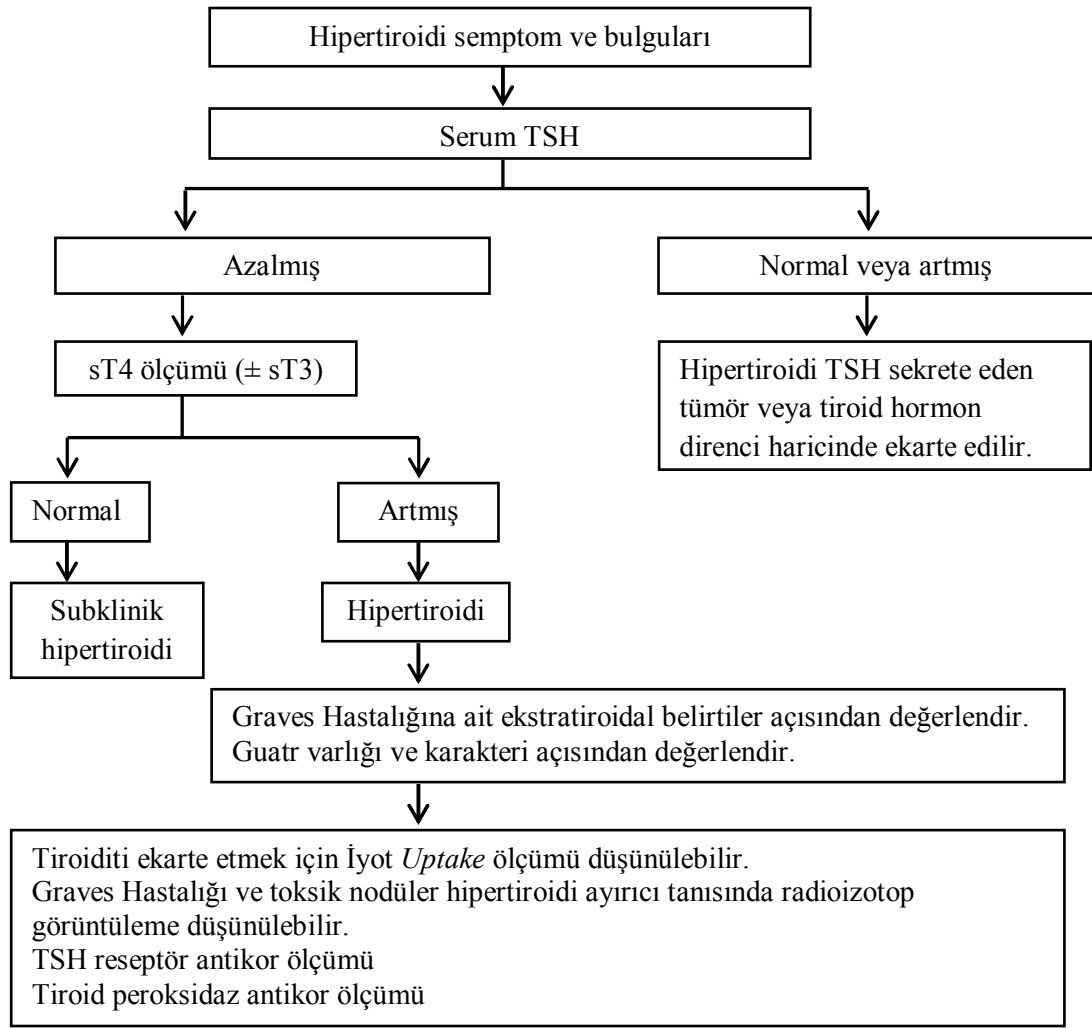
Graves Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri

Graves hastalığında tiroid bezini görüntülemek amacı ile tiroid ultrasonografisi kullanılmalıdır (7). Tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi diffüz büyümüştür ve homojendir (7). Tiroid bezi ekojenitesi normal olabilir veya tiroiditte olduğu gibi hipoekojenite görülebilir. Diffüz parankimal vaskülarite artışı görülür (7). Guatr büyüklüğü değişkendir, küçük, orta veya büyük olabilir (7). Hastaların %10'unda tiroid hacmi normal olabilir (7,12) .

Graves hastalığında tiroid bezinin aktivitesini değerlendirmek amacı ile Radyoaktif iyot *uptake* (RAIU) incelemesi yapılır. Radyoaktif iyot *uptake* (RAIU) incelemesi Graves hastalığı tanısı için gerekli değildir (7). Tanıda şüphe varsa veya RAI tedavisi uygulanması planlanıyorsa yapılmalıdır. Graves hastalığında RAIU diffüz olarak artmıştır. Toksik nodüler guatr'da RAIU normal veya yüksektir. Tek toksik adenomu olan hastada adenomda fokal RAI tutulumu gözlenirken, çevre doku ve kontralateral tiroid dokusunda RAI tutulumu baskılanmıştır. Toksik multinodüler guatr'da fokal artmış ve baskılanmış RAIU alanları gözlenir ve otonominin yaygın olması durumunda görüntünün Graves hastalığından ayırt edilmesi zordur (5). Subakut tiroidit, ağrısız tiroidit, ekzojen tiroid hormon alımı veya aşırı iyot maruziyetinde RAIU sıfıra yakındır (5).

Graves Hastalığı Ayırıcı Tanısı

Hipertiroidi kliniği olduğu halde TSH düzeyi baskılanmamış hastalarda pitüiter adenom veya tiroid hormon direnci, hipertiroidi kliniği olmadığı halde total T4 düzeyi yüksek, TSH düzeyi normal olan kişilerde ise tiroid hormon bağlayıcı proteinlerde artış düşünülmelidir (5,17). Graves hastalığında tiroglobulin düzeyi artmış iken, ekzojen tiroid hormon alımında çok düşüktür. TSH reseptör antikorlarının varlığı Graves hastalığını düşündürür. Diğer hipertiroidi nedenleri çocuklarda yaygın değildir (17). Hipertiroidiye yol açan nedenler klinik muayene, tiroid otoantikör ölçümü ve radyoaktif iyot *uptake* (RAIU) incelemesi ile ayırt edilebilir (5). Şekil 2.1'de hipertiroidiye tanısal yaklaşım özetlenmiştir (13).



Şekil 2.1. Hipertiroidi tanısal yaklaşım (13).

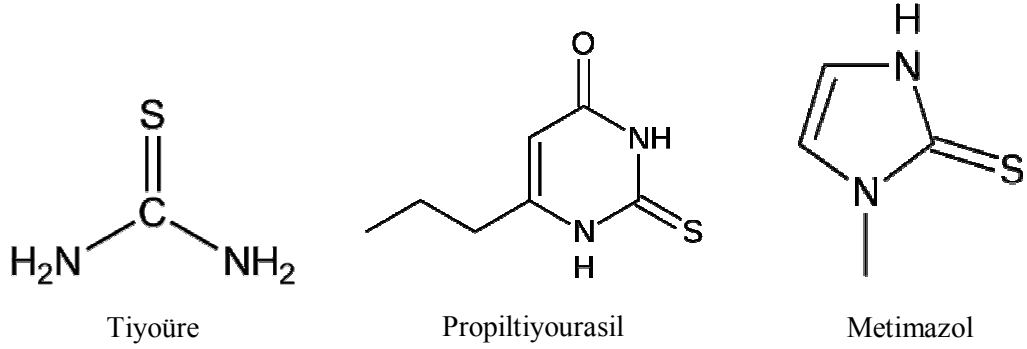
sT3: triiodotironin, sT4: tiroksin, TSH: tiotropin

2.2.4. Çocuklarda Graves Hastalığının Tedavisi

Graves hastalığının güncel tedavi yaklaşımlarını medikal tedavi, cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisi oluşturur (9). Her bir tedavi şeklinin avantaj ve dezavantajları vardır. Mevcut tedavi tiplerinin hiçbirisi spesifik olarak Graves hastalığına yol açan altta yatan immünolojik anormalliğe yönelik değildir. Tiyonamid tedavisinin TSHRAb düzeylerini azalttığı bildirilmesine rağmen her üç tedavi tipinde de hastalık süreci tiroid bezi düzeyinde kesintiye uğratılmaktadır (14,36).

Medikal Tedavi

Antitiroid ilaçlar tiyonamidler olarak bilinen basit moleküllerdir. Sülfidril grubu ve heterosiklik yapıda tiyoüre kısmı içerirler (37). Tiyonamidlerin moleküler yapısı Şekil 2.1'de özetlenmiştir.



Şekil 2.2. Antitiroid ilaçların moleküler yapısı.

Tiyonamid grubu antitiroid ilaçlar, propiltiyourasil (PTU), metimazol (MTZ) ve karbimazolü içerir (37-39). Ana etkileri, tiroid hormon sentezini inhibe etmektir (38). İyodürün organifikasyonunu inhibe ederler (38). Tiroglobulin içerisindeki tirozin rezidülerine iyodürün birleşmesini inhibe ederler (38). Ayrıca tiroglobulin içerisinde iyodotirozin rezidülerinin *coupling* reaksiyonunu bloke ederek T₃ ve T₄ oluşumunu engellerler (38-40). Ayrıca tiroglobulin içerisinde iyodotirozin rezidülerinin *coupling* reaksiyonunu bloke ederek T₃ ve T₄ oluşumunu engellerler (38,40). Tiroid bezinin iyodu konsantre etme kapasitesi ve depolanmış tiroid hormonlarının dolaşıma salınması üzerinde etkileri yoktur (14). Aynı zamanda, immün sistemi indirekt olarak etkileyerek hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcı olabilirler. İn vitro ve in vivo çalışmalarda immün ilişkili moleküller olan intraselüler adezyon molekülü 1, çözünebilir interlökin 2 (IL-2) ve zamanla TSHRAb düzeylerinde azalma bildirilmiştir (39). Düzenleyici T hücre (CD4⁺CD25⁺) konsantrasyonlarını artırmaları sebebi ile immünsüpresif etkileri olabileceği düşünülmektedir (36). Çeşitli çalışmalarda antitiroid ilaçların tiroid içerisindeki lenfositlerin direkt apoptozuna yol açabileceği, insan lökosit antijen (HLA) sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu azalttığı, aktif T hücre ve doğal öldürücü hücre (NK) sayısını azalttığı gösterilmiştir (38).

Metimazol ve PTU'nun birbirlerine belli konularda üstünlükleri vardır. Metimazol, vücut ağırlığı bazında PTU'dan 10 kat daha potenttir ve yarı ömrü daha uzundur (9). Metimazol yarı ömrü 12-16 saat iken, PTU yarı ömrü 4-6 saattir (14). Metimazol günde 1-2 kez verilebilir, PTU genel olarak günde 3 kez uygulanır (14). Metimazol, tiroid hormonlarını daha hızlı normale getirmektedir (38). Propiltiourasil ise MTZ'den farklı olarak periferde de etki gösterir ve T₄'ün daha aktif bir izomer olan T₃'e dönüşümünü engeller. Bu nedenle şiddetli hipertiroidi tedavisinde avantaj sağlar (2,37). Metimazole zıt olarak; PTU proteine sıkı bağlanır, plasentayı geçme kapasitesi daha azdır, anne sütüne daha az geçer, teorik olarak PTU hamilelik ve emziren annelerde tercih edilen ilaçtır (37). Metimazol ve Propiltiourasil arasındaki farklar Tablo 2.4 ile özetlenmiştir (38).

Tablo 2.4. Metimazol ve propiltiourasil arasındaki farklar (38).

	MTZ	PTU
Tiroid peroksidazın inhibisyonu	var	var
T ₄ 'ün T ₃ 'e dönüşümünün inhibisyonu	yok	var
Albumine bağlanma	düşük	yüksek
Yarı ömür (saat)	6-8	1-2
Klinik etki süresi (saat)	40	12-24
Tiroid içerisinde depolanması	majör	minör
Normal serum hormon düzeylerine ulaşma süresi (haftalar)	2-4	10-15
Hasta uyumu	daha iyi	kötü

Propiltiourasil ile tedavi edilen hastalarda ciddi karaciğer hastalığı, bazı hastalarda karaciğer nakli gereksinimi veya olası fatal sonuçlar bildirildiğinden, çocuklarda Graves hastalığı tedavisinde sadece MTZ kullanımı konusunda uzlaşmıştır (17,41-44).

Metimazolün başlangıç dozu 0,5-1 mg/kg/gün günde 1-2 doz, PTU'nun ise 5-10 mg/kg/gün günde 3 doz şeklindedir (14). Metimazolün bulunmadığı ülkelerde karbimazol kullanılabilir. Karbimazol biyolojik olarak MTZ'ye çevrilir ve 0,5-0,7 mg/kg/gün dozunda kullanılır (4).

Antitiroid ilaca bağlı klinik yanıt 3-6 haftada belirgin hale gelir (17). 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. Titrasyon rejiminde, hasta uyumu daha iyi ve yan etkiler daha azdır (4,39). Diğer tedavi şekli “*block and replace*” rejimidir. Bu tedavi şeklinde antitiroid ilaçlar yüksek dozda verilir. Tiroid hormon sentezi engellenir ve ötiroidiyi sağlamak için tedaviye levotiroksin eklenir. Bu tedavi şeklinde antitiroid ilaç yan etkileri daha yüksek oranda görölmektedir (39).

Ağır olgularda ötiroid durum sağlanana kadar beta bloker (β -bloker) ilaçlar tedaviye eklenebilir. Bu amaçla en sık kullanılan ilaç propranolol, 0,5-2 mg/kg/gün dozunda günde 3-4 kez olarak verilmelidir. Beta bloker ilaçlar depolanmış tiroid hormonlarının etkisi geçinceye kadar (6-12 hafta) kullanılabilir (16).

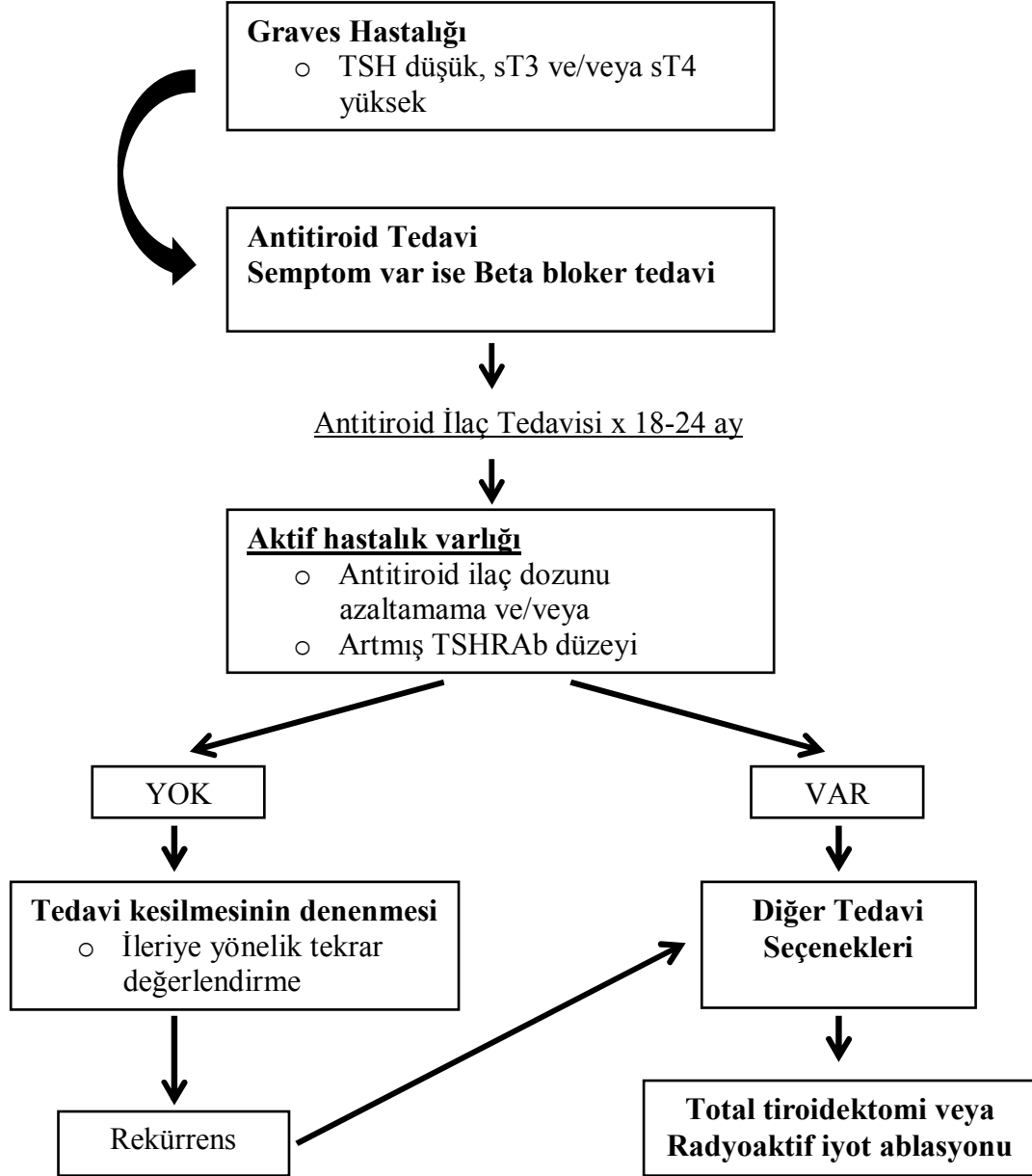
Çocukluk çağında en uygun tedavi süresi tam olarak bilinmemektedir (4). Erişkinlerde yapılan prospektif çalışmalarda 18 ay içerisinde remisyon gerçekleşmez ise, uzun dönem tedavi ile remisyon şansı düşük bulunmuştur (6) Çocuklarda, birkaç yıl antitiroid ilaç tedavisi sonrası bildirilmiş remisyon oranları sıklıkla %25'in altındadır (6,9,45,46). İki yıl antitiroid ilaç tedavisi sonrası remisyon oranlarının %25 olduğu, %50 remisyon oranına ulaşmak için 4 yıl antitiroid ilaç tedavisi gerektiği, 10 yıl tedavi ile çocukların %75'inde remisyonun sağlanabileceği ileri sürölmüştür (9,47). Ancak bu teorik tahminler gerçekleşmemiştir. Hamburger ve ark.'nın (45) yaklaşık 200 çocuğu içeren çalışmasında medikal tedavi ile çocukların %20'sinden azında 2 yıldan uzun süren remisyon sağlandığı gösterilmiştir. Puberte öncesi çocuklarda 1 yıllık remisyon oranları, pubertal çocuklardan daha az bulunmuştur (9,11,48). Antitiroid ilaç tedavisi süresinin uzaması ile ilaç uyumunda azalma ve toksisite riskleri ortaya çıkmaktadır (4).

Antitiroid ilaç tedavisi kesildikten sonra remisyon olasılığı düşük olan hastaları belirleyecek metotlar, uzun dönem antitiroid ilaç tedavisi veya erken dönemde alternatif tedavi gereken hastaların belirlenmesini sağlayarak hasta yönetimini kolaylaştıracaktır (7). İki yıl antitiroid ilaç tedavisi sonrası remisyon şansı tiroid bezi büyük (yaşa göre normal büyüklüğün >2,5 katından fazla), çocuğun yaşı

küçük (<12 yaş), beyaz ırktan değil, tanı anında serum TSHRAb düzeyi veya serbest T4 düzeyleri yüksek (>50 pmol/l) ise daha düşük olacaktır (6,7,11,12,48).

Glaser ve ark.'nın (12) 19 yaş altı Graves hastalığı tanısı alan 191 hastayı erken remisyon kriterleri açısından değerlendirdikleri retrospektif çalışmasında, ortalama 29 ± 17 ay tedavi sonrası hastaların %30'undan azında remisyon gözlenmiştir. Erken remisyona giren hastaların yaşları daha büyük, VKİ ve VKİ SDS daha yüksek, başvuruda kalp atım hızı daha düşük bulunmuştur (12). Guatr büyüklüğü minimal veya küçük olan hastaların, guatr büyüklüğü orta ve daha büyük olan hastalar ile karşılaştırıldıklarında daha erken remisyona girdiği saptanmıştır (12). Yaşın daha genç olması (prepubertal), başlangıçta biyokimyasal hipertiroidinin daha ağır olması, antitiroid ilaç tedavisi başladıktan sonra ötiroid durumun sağlanması için uzun süre geçmesi (>3 ay) ve TSHRAb'lerinin yüksek olarak devam etmesi durumunda da daha erken dönemde RAI tedavisi ya da cerrahi tedavi düşünülmelidir (4).

Adölesan yaş grubunda hipertiroidi semptomların devam etmesi okul performansını ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyeceğinden remisyonun sağlanamaması durumunda RAI ya da cerrahi tedaviye 18-24 ay gibi daha erken dönemde geçilmesi önerilmektedir (4). Graves hastalığında tedavi seçenekleri ile ilgili şema Şekil 2.3'de gösterilmiştir (4).



Şekil 2.3. Graves hastalığında tedavi seçenekleri (4).

sT3: serbest triiyodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: tiotropin, TSHRAb: TSH reseptör antikor

Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Yan Etkiler

Tiyonamid tedavisi, minör ve majör olarak gruplandırılan ağırlık derecesi farklı olan çeşitli yan etkiler ile ilişkili bulunmuştur (38). Çocuklarda antitiroid ilaçlara bağlı yan etkiler erişkinlere göre daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Minör yan etkiler çocukların yaklaşık %5-25'inde, daha ciddi yan etkiler çocukların %0,2-0,5'inde görülür (7,38). Yan etki spektrumu hafiften yaşamı tehdit edici

komplikasyonlara kadar değişmektedir. Antitiroid ilaçlara bağlı minör yan etkiler; döküntü, kaşıntı, ürtiker, saç dökülmesi, bulantı, tat ve koku duyusunda değişiklikler ve artraljidir (4). Minör yan etkiler kendiliğinden düzelebilir, etkilerin devam etmesi halinde ilaç değişikliği yapılmalıdır (38). Majör yan etkiler ise agranülositoz, nötropeni, trombositopeni, aplastik anemi, Stevens-Johnson sendromu, kolestatik hepatit ve antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif vaskülitir (4,7,38,39).

Antitiroid ilaca bağlı yan etkiler idiyosenkrozik veya doz ilişkili olabilir (14). Metimazol ile ilişkili yan etkiler doz ilişkili olma eğiliminde iken, PTU'ya bağlı doz yan etki ilişkisi net değildir (14,37,39). Antitiroid ilaca bağlı reaksiyonlar önceden öngörülemez, tedavi süresinden bağımsız olarak herhangi bir zamanda görülebilir (7,38). Çocuklarda antitiroid ilaç tedavisine bağlı minör ve majör yan etkiler Tablo 2.5'de özetlenmiştir (4).

Tablo 2.5. Çocuklarda antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etkiler (4).

Minör	Majör
Cilt Döküntüsü	Agranülositoz
Kaşıntı	Nötropeni
Ürtiker	Trombositopeni
Saç kaybı	<i>Stevens-Johnson</i> sendromu
Tat duyusunda azalma	Kolestatik sarılık
Eklem ağrısı	Hepatit
Artralji	

Agranülositoz, granülosit sayısının $500/\text{mm}^3$ 'den az olması olarak tanımlanır (38). Agranülositoz, iki mekanizmadan kaynaklanabilir, bunlardan birisi antigranülosit otoantikorlar ile immün aracılı mekanizma, diğeri ise tiyonomidlere bağlı direkt toksik hasara (tiyonomidlerin granülositlerde yüksek konsantrasyona ulaşmasından dolayı) bağlı olabilir (38). Çoğunlukla tedavinin ilk 2-3 ayı içerisinde görülür, ancak antitiroid ilaç başladıktan 1 yıl veya daha sonra ve relaps tedavisinde ilaç ile tekrar karşılaşılması durumunda da görülebilir (38,39). Agranülositoz riski tedavinin dozu, süresi ve önceki antitiroid ilaç kullanımından bağımsızdır (13). Propiltiourasil ve MTZ arasında çapraz reaktivite gösterildiği için agranülositoz

saptandığında alternatif ilaç kullanımı kontrendikedir (14). Agranülositoz tedavisinde antitiroid ilaç hemen kesilmeli ve hasta yakın takip için yatırılarak izlenmelidir. Majör yan etki gelişen hastalar radyoaktif iyot veya tiroidektomi ile tedavi edilmelidir (14,17). Granülosit sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında ise antitiroid ilaç hemen kesilmelidir (37).

Diğer majör yan etki hepatotoksisitedir (%0,1-%0,2) (38). Hepatotoksisite, genellikle tedavinin ilk 3 ayı içerisinde görülür (38). Propiltiourasil tedavisi sitotoksik hepatite yol açar. Metimazol kullanımı ise tipik olarak kolestatik hepatit ile ilişkilidir (14,38). Propiltiourasil tedavisi ile ilişkili akut hepatit, ciddi karaciğer hasarı ve histolojik olarak masif nekroz bildirilmiştir (37,38). Geçen 20 yıl içerisinde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 22 vakada ağır karaciğer hasarı (9'unda ölüm, 5'inde karaciğer nakli) bildirilmiştir. Literatürde, PTU ilişkili hepatotoksisite geliştiğinde ölüm oranı %25-50 olarak bildirilmiştir (37). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), PTU'nun çocuk ve erişkinlerde birinci basamak tedavide kullanılmamasını önermiştir (13,42,43).

Vaskülit, üçüncü majör yan etkidir (37). Propiltiourasil tedavisi ile MTZ'den daha yüksek oranda görülür. Bazı hastalarda ilaca bağlı lupus kriterlerini karşılayan lupus eritematozus ile uyumlu serolojik bulgular gelişir (37). Özellikle, PTU tedavisi alan Asyalı hastalarda ANCA pozitif vaskülit bildirilmiştir. Propiltiourasil ilişkili ANCA pozitif vaskülit ve lupus benzeri sendrom riski, antitiroid ilaç tedavi süresi arttıkça artmaktadır (13). İlaça bağlı ANCA pozitif vaskülitin klinik özellikleri; akut renal bozukluk, artrit, ciltte ülserasyonlar, vaskülitik döküntü, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve hemoptiziyi içermektedir (37). Bu sendrom ilacın kesilmesi ile genellikle düzelir. Ağır vakalarda, yüksek doz glukokortikoid veya siklofosfamid tedavisi gerekebilir. Bazı hastalarda kısa dönem hemodiyaliz gerekmektedir (37).

Tiyonamid ilaçlar ile ilişkili diğer nadir görülen ciddi yan etkiler; periarteritis nodosa, diğer vaskülit formları, nefrotik sendrom, hipotrombinemi ve aplastik anemidir (9).

Pruritik cilt döküntüleri ve ürtiker, ilaca bağlı yaygın reaksiyonlardandır. Bu durumlarda ilaç tedavisinin kesilmesi gerekir (9). Çocukluk çağında antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etkiler ve sıklıkları Tablo 2.6'da görülmektedir (49).

Tablo 2.6. Çocukluk çağında antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki oranları (49).

Yan etkiler	Oran (%)
Karaciğer enzimlerinde hafif yükselme	28
Hafif lökopeni	25
Deri döküntüsü	9
Granülositopeni	4,5
Artrit	2,4
Bulantı	1,1
Agranülositoz	0,4
Hepatit	0,4

Radyoaktif İyot Tedavisi

Tiroid bezi diğer dokular ile karşılaştırıldığında iyoda yüksek afinite gösterir. Bu nedenle radyoaktif iyot (RAI) kullanımı selektif olarak tiroid dokusunda ablasyona yol açar (9). Radyoaktif iyot tedavisinde sodyum iyot-131 ($\text{Na-}^{131}\text{I}$) içeren oral solüsyon veya kapsül kullanılır. Sodyum iyot-131 gastrointestinal sistemden emildikten sonra tiroid bezinde konsantre edilir ve organifikasyona uğrar. İyot-131'den (^{131}I) salınan beta ışınları yaygın doku hasarına yol açar (14). Radyoaktif iyot tedavisi sonrası histolojik bulgular akut inflamasyon ile uyumludur ve follikül epitelinde şişme, nekroz, ödem ve lökosit infiltrasyonunu içerir. Radyoaktif iyot tedavisi uygulamasından sonra 4-10 gün içerisinde dejenere follikül hücrelerinden tiroid hormon salınımına bağlı olarak serumda tiroid hormon düzeyleri yükselir. Akut inflamasyon fazını 6-18 hafta içerisinde yaygın fibrozis ve tiroid bezinde ablasyon izler (14).

Radyoaktif iyot tedavisinde amaç hipotiroidinin sağlanmasıdır (4). Çocuklar için RAI tedavisinde standart doz rejimi yoktur. Farklı merkezler farklı doz rejimlerini kullanmaktadır. Sabit veya hesaplanmış RAI dozları kullanılmaktadır. Ancak, hangi metodun diğerine üstün olduğunu belirleyen veriler yeterli değildir (50).

Tiroid bezinde I^{131} uptake miktarı, tiroid bezi büyüklüğünü ve hastalığın aktivitesini yansıtır (49). Bu nedenle, hastaya uygulanacak RAI dozu tiroid bez

büyüklüğü ve iyot *uptake*'ine dayanan standart formüller kullanılarak hesaplanır (5,49).

$$\text{Doz } (\mu\text{Ci}) = \mu\text{Ci } I^{131} / \text{gram (tiroid)} \times \text{hesaplanmış tiroid ağırlığı} / 24\text{-saat RAIU}$$

μCi : mikroküri, RAIU: radyoaktif iyot *uptake*, çıkan sonucun (μCi) 1000'e bölünmesi ile miliküri olarak doz hesaplanır (5) .

Örneğin, tiroid bezi 40 gram, 24. saat RAIU'ü %50 olan bir hastada 200 μCi I^{131} /gram tiroid dokusu dozunda RAI uygulanması isteniyorsa, verilecek doz 16 mCi'dir (9).

Tiroid bez büyüklüğü, *uptake*, ^{131}I efektif yarı ömrü doğru olarak ölçülerek uygulanması gereken RAI dozu kesin bir biçimde hesaplanırsa da, tiroid bezinin RAI'ya duyarlılığı bireysel değişkenlik gösterebilir (9,51).

Radyoaktif iyot tedavisi çocuklara 220-275 μCi /gram tiroid dokusu dozundan daha fazla dozda uygulandığında, hastaların yaklaşık %95'inde hipotiroidi sağlanmaktadır (52,53). Çoğu pediatrik endokrinolog tiroid dokusunda tam ablasyonu sağlayacak RAI tedavi dozunu tercih etmektedir (17). Rivkees ve Cornelius (54) çocuklara Graves hastalığında tam olarak tiroid ablasyonunu sağlamak için 300 μCi /g dozunda RAI tedavisi verilmesini önermiştir. Bu doz 9-12 mCi'ye karşılık gelmektedir (54).

Rivkees ve ark. (9,52) RAI tedavisi almış 7-15 yaş arası 31 çocuğun sonuçlarını tedavi etkinliğini; uygulanan RAI dozu ve tiroid bezi büyüklüğü ilişkisi açısından değerlendirmiştir. Radyoaktif iyot tedavisi dozu ile hipotiroidi insidansı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (9,52). Ayrıca, tiroid bezi büyüklüğünün özellikle düşük dozlarda tedavi sonuçlarını etkilediğini saptamışlardır (9,52). Düşük (80-120 μCi /gram) ve orta doz (200-250 μCi /gram) RAI tedavisi almış çocuklarda tiroid bezi hafif büyük (~30 g) ise çocukların %53'ünde hipotiroidi gelişirken, tiroid bezi büyük (50-80 g) ise yaklaşık %60'ında ötiroidi gelişmiş veya hipertiroidi devam etmiştir (9,52). Ancak RAI tedavisi yüksek dozlarda (300-405 μCi /gram) uygulandığında tiroid bez büyüklüğünden etkilenmeksizin (80 grama kadar) hastaların %93'ünde hipotiroidi geliştiği görülmüştür (9,52). Radyoaktif iyot tedavisinden hipotiroidiye kadar geçen süre düşük doz RAI tedavisi uygulanan

hastalarda 7-12 hafta iken, orta ve yüksek doz RAI tedavisi uygulanan hastalarda 4-16 hafta arasında bulunmuştur (9,52). Tiroid bezi 80 gramdan büyük ise, RAI tedavisi sonrası remisyon oranları düşük bulunmuştur (9,52,53,55).

Radyoaktif iyot tedavisi uygun dozda uygulandığında 1-3 ay içerisinde hipotiroidi sağlanır, ancak bazen hipotiroidinin gelişmesi 6 aya kadar gecikebilir (4). Bu süreçte ek β -bloker tedavi ve düşük dozda antitiroid ilaç tedavisi gerekebilir (17). Hastaların %5-20'sinde uygulanan RAI tedavisi dozuna bağlı değişen oranda hipertiroidi devam eder (9). Bu hastalara ikinci doz RAI tedavisi önerilir (9).

Radyoaktif iyot tedavisine yanıt tiroid bezi çok büyük (>80 gram) ve TSHRAb düzeyi yüksek olan hastalarda daha düşük bulunmuştur (9,56-58). Bu nedenle tiroid bezi büyük olan hastalarda tiroidektomi düşünülmelidir (9).

Radyoaktif İyot Tedavisi Komplikasyonları

Erişkinlerde RAI tedavisi uygulaması sonrası geçici bulantı bildirilmiştir (9). Radyoaktif iyot tedavisinden 1-3 gün sonra radyasyon tiroiditini yansıtır şekilde tiroid bezi üzerinde hafif ağrı görülebilir (9). Radyasyon tiroiditi kendini sınırlayıcıdır ve nonsteroid antiinflatuar ilaç tedavisine yanıt verir (9). Guatrı çok büyük olan hastalarda RAI tedavisi uygulanması sonrası ciddi boyun şişliği ve trakeal bası bildirilmiştir (9). Bu durum, yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile kontrol altına alınabilir (9). Radyoaktif iyot tedavisi sonrası boyun şişliği tiroid ablasyonu için gerekli tedavi dozlarının üzerindeki dozlarda gözlenir (9).

Radyoaktif iyot tedavisinden 1-14 gün sonra nadiren tiroid krizi gelişebileceği bildirilmiştir, tiroid bezi çok büyük ve ağır hipertiroidisi olan hastalarda tiroid krizi riski daha yüksektir (9,53,59-61). Bu durumda, RAI tedavisi öncesi hormon depolarının boşalması için birkaç hafta antitiroid ilaç tedavisi uygulanmalıdır (9).

Radyoaktif iyot tedavisi almış erişkinlerin az bir kısmında oftalmopatiye kötüleşme bildirilmiş olsa da, bu durum çocuklarda yaygın değildir (9,62). Graves hastalığı nedeni ile RAI tedavisi almış 87 çocuğun %3'ünde RAI tedavisi sonrası göz bulgularında kötüleşme bildirilmiştir (9). Radyoaktif iyot tedavisi sonrası 3 ay süre ile prednizolon tedavisinin oftalmopati gelişimini ve ilerlemesini önlenebileceği ileri sürülmüştür (9,53,63).

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası nadiren paratiroid disfonksiyonu, hipoparatiroidi veya hiperparatiroidi görülebilir. Paratiroid disfonksiyonunun direkt

radasyon maruziyeti sonucu geliştiği düşünölmektedir (64). Çocuklarda RAI tedavisine bağlı bildirilen komplikasyonlar ile ilgili bilgiler yetersizdir. Erişkinlerde RAI tedavisine bağlı bildirilen komplikasyonlar Tablo 2.7’de özetlenmiştir (49).

Tablo 2.7. Erişkinlerde radyoaktif iyot tedavisine bağlı bildirilen komplikasyonlar (49).

Komplikasyon	İnsidans (%)
Göz bulgularında kötöleşme	3-5
Tiroid bezinde geçici ağrı	5
Bulantı	Nadir
Tiroid krizi	Nadir
Geçici hipokalsemi	Nadir
Hiperparatiroidi	Nadir

Radyoaktif İyot Tedavisi Kanser İlişki

Tiroid bezi radyasyon maruziyeti sonrası malignansiye duyarlıdır. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası total vücut radyasyon dozu yaş ile değişmektedir. Yaşı küçük çocuklarda radyasyon maruziyeti genç ve erişkinlere göre daha yüksektir (5). Eksternal radyasyon tedavisi sonrası tiroid kanser riski 5 yaş altı çocuklarda en yüksektir ve ilerleyen yaşla birlikte progresif olarak azalır (65-68). Bu nedenle 5 yaş altında RAI tedavisinden kaçınılması önerilmektedir (5,53,69).

Yaşa ek olarak radyasyon dozu da kanser riskinde majör rol oynamaktadır (9). Tiroid kanseri riski düşük ve orta düzeyde (0,1-25 Gy; 0,09-30 µCi/gram) eksternal radyasyon maruziyetinde en yüksektir ve Graves hastalığının tedavisinde kullanılan daha yüksek dozlarda (>150 Gy; 180 µCi/gram) beklenmemektedir (9).

Read ve ark. (65) RAI tedavisi almış 20 yaş altı 116 çocuğu yaklaşık 40 yıl sonra değerlendirdiklerinde, hastaların hiçbirisinde ölüm ya da tiroid kanseri saptanmamıştır. RAI tedavisine bağlı olabilecek ölüm ya da olumsuz etki bildirilmemiştir.

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası rezidü tiroid dokusu kalması durumunda teorik olarak kalan tiroid hücrelerinde neoplastik dejenerasyon gelişebilir (9,49). Rivkees ve ark. (9) düşük doz RAI tedavisi almış 4 çocukta tiroid kanseri geliştiğini

bildirmiştir. Bu hastaların RAI tedavisi sırasında yaşları 5, 9, 11 ve 16 yıl olarak bildirilmiştir. Bu hastalardan üçü düşük doz, birisi ise orta doz RAI tedavisi almıştır (9,49,64). Çocukluk çağı Graves hastalığı için 150 Gy'dan (160 μ Ci/g) fazla dozda RAI tedavisi almış hastalarda radyoaktif iyota bağlı tiroid kanseri saptanmamıştır. Çocuklarda düşük doz RAI tedavisi ile ilişkili artmış tiroid kanser riskinden dolayı, daha yüksek RAI tedavisi dozları kullanılmalıdır (9,53).

Hipertiroidi ortak çalışma grubu 50 μ Ci/gram tiroid dozunda RAI tedavisi almış çocukların %30'unda tiroid adenomu geliştiğini göstermiştir (9).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, Graves hastalığında en eski tedavi yöntemlerindedir (9). Subtotal tiroidektomi ile relaps oranı daha yüksek olduğundan, Graves hastalığı için tercih edilecek yöntem total tiroidektomidir (6,9,69-71). Cerrahi tedaviden sonra hipotiroidi RAI tedavisine göre daha erken gelişir (9). Subtotal tiroidektomi sonrası, çocuk ve erişkinlerin yaklaşık %80'inde hipertiroidi düzelir, %60'ında hipotiroidi gelişir, %10-15'inde hipertiroidi tekrarlar (9).

Lal ve ark. (71) pediatrik Graves hastalığında tiroidektomi endikasyonlarını; hasta tercihi, medikal tedavi veya RAI tedavisine uyumsuzluk, şüpheli tiroid nodülü veya kanser, hamilelik, tiroid bezinin büyük olması (>80 gram), RAI taramada yetersiz *uptake*, hastalığın acil kontrol altına alınması gerekiyor, obstrüktif veya kompresif semptomlar mevcut ve hasta 5 yaşından küçük ise olarak bildirmiştir (70,71).

Cerrahi uygulamadan önce antitiroid ilaçlar ile ötiroidi sağlanmalıdır ve cerrahi tamamlanana kadar bu durum sürdürülmelidir (4). Cerrahiden önce 7-10 gün süreyle konsantre iyot solüsyonu verilmesi tiroid hormon üretimini ve tiroid vaskularitesini azaltarak ek yarar sağlar. İyot, T4 ve T3 sentezini iyot oksidasyon ve organifikasyonunu Wolff-Chaikoff etkisi ile inhibe ederek azaltır. Aynı zamanda tiroglobulin proteolizini inhibe ederek T4 ve T3 salınımını bloke eder. Etkisi yaklaşık 2 hafta sürer (72). Tedavide kullanılan farklı iyot preparatları vardır. En sık kullanılan Lugol solüsyonu olup 8 mg/damla iyot içerir. Neonatal dönemde 3 kez 1 damla, erişkin dönemde 3 kez 3-5 damla önerilir (72).

Cerrahi tedaviye bağılı akut komplikasyonlar hipokalsemi, hematoma ve larengeal sinir parezisi. Uzun dönem komplikasyonlar ise, kalıcı hipoparatiroidi, rekürren larengeal sinir hasarıdır (9,70).

Cerrahi tedaviye bağılı akut komplikasyonlar hipokalsemi, hematoma ve larengeal sinir parezisi. Uzun dönem komplikasyonlar ise, kalıcı hipoparatiroidi, rekürren larengeal sinir hasarıdır (9,70). Komplikasyon oranı cerrahın bu tip ameliyatlardaki tecrübesi ile ilişkilidir (70). Tecrübeli ellerde kalıcı hipoparatiroidi ve larengeal sinir hasarı sırasıyla %2 ve %1'in altında bulunmuştur (13).

Çocuklarda medikal tedavi, cerrahi ve RAI tedavisi yaklaşımları Tablo 2.8'de özetlenmiştir (9) .

Tablo 2.8. Çocuklarda tedavi yaklaşımları (9).

	Medikal	Cerrahi	RAI
Uzun dönem remisyon oranları	% 15-25	% 90-100	% 90-100
Minör yan etkiler	% 20-30 Döküntü/ürtiker Artralji Lökopeni	% 100 ağrı %5 geçici hipokalsemi	%5 ağrı
Majör yan etkiler	%0,8 Ağır hepatit Agranülositoz	% 1-5 vokal kord parezisi %1-5 hipoparatiroidi	% 0,01 tiroid krizi
Bildirilmiş mortalite	13 çocuk	1/1000 çocuk	yok
Uzun dönem tiroid kanseri riski	% 0,3	% 0,03	% 0,05

RAI: Radyoaktif iyot

2.3. Çocukluk Çağında Diğer Hipertiroidi Nedenleri

2.3.1. Hashimoto Tiroidit (Lenfositik Tiroidit, Otoimmün Tiroidit)

Çocuk ve adölesanlarda tiroid hastalıklarının içerisinde en sık Hashimoto tiroidit görülür (73). Hashimoto tiroidit, 6 yaş üzeri çocuklarda endemik olmayan guatr ve hipotiroidinin en sık nedenidir (74). İnsidansı çocukluk çağında %1 kadar yüksek olabilir (73). Serumda tiroide spesifik otoantikörler mevcuttur (75). Lenfositik tiroiditi olan çocukların %90'ında serumda antiTPO antikörleri mevcuttur

(75). Antitiroglobulin antikorları çocuklarda daha düşük oranda mevcuttur (73). Histolojik olarak tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir (75). Hashimoto tiroiditi kızlarda erkeklerden 4-7 kat daha sık görülür (73). Pik insidansı adölesan dönemdedir (75). En yaygın klinik belirtileri guatr ve büyüme geriliğidir (75,76). Hastaların %5-10'unda özellikle adölesanlarda taşikardi, sinirlilik ve diğer hipertiroidi belirtileri bulunabilir (74).

Hashimoto tiroiditinde tiroid fonksiyonları normal olabilir, aşikar hipotiroidi ya da subklinik hipotiroidi görülebilir, nadiren hipertiroidi de görülebilir (64,73). Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığından sonra çocukluk çağında hipertiroidiye yol açan ikinci en yaygın nedendir (77,78). Hashimoto tiroiditinin geçici hipertiroidi fazı Hashitoksikoz olarak bilinmektedir (64). Hipertiroidin tiroid bezinin inflamatuvar aracılı hasarlanması süresince depolanmış tiroid hormonlarının düzensiz salınımından kaynaklandığı düşünülmektedir (27,77). Hashimoto tiroiditinde tiroid ultrasonografisinde tiroid parankimi heterojendir ve ekojen septalarla ayrılmış sayısız, dağınık küçük hipoekoik nodüller vardır (27). Radyoaktif iyot tutulumu tirotoksik faz süresince tipik olarak düşüktür veya tutulum gözlenmez (14). Tiroid peroksidaz antikor ve antiTG düzeylerinde artış ile birlikte TSHRAb'nin negatif bulunması Hashitoksikoz tanısını destekler (27).

Hashimoto tiroiditin diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiştir. Belirli kromozomal bozukluklar özellikle Turner sendromu, Down sendromu ve Klinefelter sendromu ile ilişkisi tespit edilmiştir (73).

2.3.2. İlaç İlişkili Hipertiroidi

İlaçlar 3 mekanizma ile hipertiroidiye yol açabilirler. Bunlar iyot alımına bağlı hipertiroidi, destrüktif tiroidit ve tiroid otoimmünitesinin (Graves hastalığı veya ağrısız tiroidit) uyarılmasıdır. Farklı ilaçlar için birden fazla yolak tanımlanmıştır.

İyot Alımına Bağlı Hipertiroidi

İyot eksikliği olan bölgelerde iyot takviyesi ile birlikte hipertiroidi prevalansının %1-20 arasında değiştiği bildirilmiştir. Hipertiroidiye yol açan neden tiroid bezi içerisinde altta yatan otonomi alanlarıdır. İyot desteği arttığında, tiroid bezi içerisinde otonom alanlar normal düzenleyici mekanizmalardan bağımsız olarak tiroid hormonu üretmeye başlar (Jod-Basedow fenomeni). Bu hastalarda iyot

replasmanı öncesi de subklinik hipertiroidi olabileceği düşünülmektedir (79). İyoda bağlı hipertiroidi nadiren altta yatan tiroid hastalığı olmayan bireylerde de görülebilir (80).

İyoda bağlı hipertiroidi, genellikle kendini sınırlayıcıdır, 1-18 ay sürer. Tedavi ek iyot alımından kaçınılması, hipertiroidinin ciddiyetine bağlı olarak sadece β -bloker veya antitiroid ilaçla birlikte β -bloker uygulanmasını içerir. Antitiroid ilaçlara alerjisi olan veya rezistan hastalarda cerrahi tedavi uygulanabilir (5). İyodun uyardığı hipertiroidide antitiroid ilaçlara relatif direnç olabilir (5).

Amiodarona Bağlı Hipertiroidi

Amiodaron kardiyak aritmi tedavisinde kullanılan iyot içeriği yüksek antiaritmik bir ilaçtır (5). Amiodaron periferik dokularda özellikle karaciğerde tip 1-5' deiodinazı inhibe etmekte ve bu şekilde T4'ün T3'e ve T3'ün 3-3' diiodotironine dönüşümünü engellemektedir (81). Amiodaron, periferik dokularda tiroid hormon girişini inhibe ederek T4 seviyesini artırmakta ve serbest T3 seviyesinde düşmeye neden olmaktadır (81). Serbest T4 seviyesi genellikle normalin üst sınırındadır, ancak daha yüksek dozlarda daha da artabilir. Serbest T3 seviyeleri ise normalin alt sınırında bulunur (81,82). Hipofiz bezi seviyesinde ise, amiodaron, TSH sentezini ve sekresyonunu etkilemekte ve tip 2-5' deiodinaz enzimini inhibe ederek TSH konsantrasyonunu artırmaktadır (81,82).

Amiodarona bağlı hipertiroidi gelişiminde 2 temel mekanizma tanımlanmıştır. Tip 1 amiodarona bağlı hipertiroidi, amiodaronun yüksek iyot içeriğine bağlıdır. Sıklıkla, latent Graves hastalığı veya multinodüler guatrı olan hastalarda görülür (5). Tip 2 amiodarona bağlı hipertiroidi ise amiodaronun tiroid foliküllerine direkt toksisitesinden kaynaklanan ilaca bağlı destrüktif tiroidittir (5). Hipertiroidi zarar görmüş tiroid folikül epitelinden kan dolaşımına tiroid hormonlarının salınımı ile ilişkilidir (5,27).

Tip 1 ve tip 2 amiodarona bağlı hipertiroidi kliniği benzerdir. Semptomların başlangıcı amiodaron tedavisinin erken döneminde veya yıllar sonra gelişebilir (83). Amiodaron ve metabolitlerinin dokularda depolanması nedeni ile ilaç kesildikten sonra da hipertiroidi belirtileri görülebilir (5,84). Amiodaronun beta adrenerejik bloker özellikleri ve T4'ün T3'e dönüşümünü bozmasından dolayı klasik hipertiroidi

belirtileri olmayabilir (5). Hastalar altta yatan aritmide kötüleşme ile başvurabilirler. Hastalarda altta yatan Graves hastalığı varsa, oftalmopati de kliniğe eşlik edebilir (5).

Tip 1 Amiodarona Bağlı Hipertiroidi

İyotun neden olduğu fazla tiroid hormon sentezinden ve salınımından kaynaklanmaktadır (5,85). Genellikle, diffüz ya da nodüler guatr ya da latent Graves hastalığı olan hastalarda görülmektedir (5,85).

Tip 2 Amiodarona Bağlı Hipertiroidi

Önceden sentezlenmiş tiroid hormonlarının zarar görmüş tiroid foliküler hücrelerinden salınmasından kaynaklanan destrüktif tiroidittir (5).

Tedavi

Tip 1 amiodarona bağlı hipertiroidi, antitiroid ilaçlar ile tedavi edilir. İyottan zengin tiroid bezi tiyonamidlerin etkisine daha dirençli olduğundan, daha yüksek ilaç dozları ve daha uzun tedavi periodları (3-6 ay) gereklidir (27).

Tip 2 amiodarona bağlı hipertiroidi ise kortikosteroidlerle tedavi edilir ve tipik olarak birkaç hafta içinde düzelir (27).

Tip 1 ve tip 2'nin birlikte olduğu amiodarona bağlı hipertiroidi de ise kombine antitiroid ilaç ve antiinflamatuvar tedavi gerekir (27).

Amiodaron tedavisinin kesilmesi tartışmalıdır. İlaç sıklıkla kardiyak aritmiyi kontrol edebilecek tek tedavidir. Amiodaron yağda çözündüğü için ilacın etkileri aylarca devam edebilir (5). Kardiyak düzeyde T3 antagonistik özellikleri olabilir, T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe eder (5). Bu nedenle, ilacın kesilmesi hipertiroidinin kardiyak belirtilerini artırabilir (5).

Sitokin ile İndüklenmiş Hipertiroidi

İnterferon-alfa (IFN- α) ve IL-2 tedavisi alan hastalar özellikle altta yatan tiroid otoimmünitesi var ise hipertiroidi gelişimi için artmış risk taşırlar. Bu zeminde gelişen hipertiroidi ağrısız tiroidit veya Graves hastalığına bağlı olabilir (5). İnterferon- α ilişkili hipertiroidisi olan hastaların %69'unda etiyojide Graves hastalığı olduğu bildirilmiştir (5,86).

2.3.3. Radyasyona Bağlı Tiroidit

Radyasyon tiroiditi, radyoaktif iyot tedavisine bağlı bir yan etkidir. Tiroidin ağırlı inflamasyonu vardır. Radyoaktif iyot tedavisi alan hastaların %1'inde görülür. Tiroid dokusunda harabiyete bağlı tiroid hormon salınımı sonucu hipertiroidiye yol açar. Tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, β -blokerler kullanılır. Ancak tedaviye dirençli ağrısı olan hastalarda steroidler düşünölmelidir (27).

2.3.4. Subakut Tiroidit

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 hipertiroidiyi takiben ötiroidi ve hipotirodi evreleri görülür. Hipertiroidi döneminde Graves hastalığından ayırmak için tiroid sintigrafisi yararlı olabilir. Subakut tiroiditte tutulum azalmış iken, Graves hastalığında tutulum artmış olarak bulunur. Subakut tiroiditli hastaların %40'ında antitiroid antikörler geçici olarak yüksek bulunabilir. Hastalık kendiliğinden iyileşir, asetilsalisilik asit, steroid ve β -blokörler ile semptomatik tedavi yapılabilir (14).

2.3.5. Otonom Tiroid Nodülü

Otonom tiroid nodülü çocukluk çağında nadirdir, çoğunlukla erişkinlerde görülür. G-protein α alt ünitesi veya TSH reseptöründeki somatik mutasyonlardan kaynaklandığı düşünölmektedir (14,87). Çoğu çocuk, tiroid bezinin bulunduğu bölgede kitle şikayeti ile doktora getirilir. Otonom tiroid nodülü olan hastaların çoğunluğu klinik olarak ötiroiddir ve erişkinlerin aksine hipertiroidin klinik belirtileri çocuklarda çok nadir görülür. Hipertiroidiye yol açan otonom fonksiyon gösteren nodüller çoğunlukla benignidir, ancak çok nadiren hiperfonksiyon gösteren papiller veya foliküler karsinom bildirilmiştir. Bu durumda hastalarda yaygın metastatik hastalık vardır ve karsinom hipertiroidi başlangıcından önce saptanır. Tek toksik nodülün tedavisi cerrahi eksizyonudur (14).

2.3.6. Mc Cune Albright Sendromu

Mc-Cune Albright sendromu (MAS) klinik olarak polyostotik fibröz displazi, café-au-lait lekeleri ve puberte prekoks triadı ile karakterize sporadik bir hastalıktır.

Bu sendroma hipertiroidi, akromegali, Cushing sendromu ve hiperparatirodi gibi çeşitli endokrin bozukluklar eşlik edebilir (14).

Bu sendromun G proteini alfa ($G\alpha$) alt biriminde aktive edici mutasyon sonucu geliştiği gösterilmiştir. G proteinleri, hücre yüzey reseptörleri ile hücre içi proteinleri arasındaki ilişkiyi düzenleyerek hücre içi sinyal sisteminin aktivasyonundan sorumludur. McCune Albright sendromunda mutasyona uğramış $G\alpha$ alt birimi, yüzey reseptörlerini uyaran bir hormon olmadığı halde aktive olur ve adenil siklaz enzimini uyarır, cAMP düzeyini artırır. Böylece hormon yokluğunda dahi artmış hormon düzeyinin metabolik etkileri görülür (14).

Hipertiroidi kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Hipertiroidi başlangıç yaşı 3-12 yaş arasındadır (14). Hipertiroidi, tiroid bezinin otonom fonksiyon göstermesine bağlıdır (14). Hastalığın ilk dönemlerinde tiroid bezi diffüz olarak büyür ve zaman içinde multinodüler guatr halini alır (14). Bazal TSH düzeyleri baskılıdır. Tirotropin salgılatıcı hormona (TRH), TSH yanıtı körelmiştir (14). Tiroid stimulan antikorlar saptanmaz (14).

Bu hastaların tedavisinde antitiroid ilaçlar geçici bir çözümdür. Antitiroid ilaç tedavisi ile hipertiroidide remisyon görülmez. Bu nedenle RAI veya cerrahi tedavi önerilmektedir (14).

2.3.7. TSH Reseptör Gen Mutasyonu (Familyal Nonotoimmün Hipertiroidi)

Familyal nonotoimmün hipertiroidi (FNH), TSH reseptör geninde “*gain of function*” (aktive edici) germline mutasyonlara bağlı nadir otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (88). Bu hastalıkta TSH reseptörünün TSH'den bağımsız sürekli aktivasyonu söz konusudur (89).

İlk kez Leclère (89) ailevi hipertiroidili olguların bir grubunun etiopatogenezinde otoimmüitenin rol oynamadığını bildirmiştir. 1997 yılında yayınlanan bu çalışmada 5 ailedeki 120 bireyden 49'unda hipertiroidi tespit edilmiştir. Bu hastalarda hipertiroidi fetal yaşamdan erişkin yaşa kadar herhangi bir dönemde görülebilmektedir. Çocukluk çağında, guatr genellikle diffüz olarak büyümüştür. İlerleyen yaşlarda, guatr multinodüler hale gelir. Hastalarda oftalmopati görülmez ve bu durum nonotoimmün hipertirodi için önemli bir tanısal kriter oluşturur. Serolojik incelemelerde antitiroid antikorları bulunmaz ve tiroid

dokusunun histopatolojik incelemesinde mononükleer hücre infiltrasyonu yoktur. İmmünohistolojik incelemede ise otoimmün belirleyiciler görülmez (89).

Famlyal nonotoimmün hipertiroidi; ailede yaygın hipertiroidi öyküsü, erken başlangıçlı hipertiroidi, guatr varlığı, otoimmüniteyi düşündüren klinik bulguların olmaması ve tekrarlayan hipertiroidisi olan vakalarda düşünölmelidir (14,89,90). Famlyal nonotoimmün hipertiroidili hastalarda tedavi tiroid bezinin cerrahi veya RAI tedavisi ile total ablasyonudur (14).

2.3.8. 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 (14,16,91,92). TSH salgılayan adenomlar, genellikle agresif davranan büyük tümörlerdir. Hipertiroidi semptomları yanında hipopituitarizm ve diabetes insipidus da görölmektedir. Ayrıca kitleye bağılı görme yollarına bası ve başağrısı önemli bulgulardır (14). Serbest T₄ ve serbest T₃ düzeyleri artmıştır, TSH düzeyi ise Graves hastalığı veya tiroditlerin aksine normal veya artmış bulunur (5). Ayırıcı tanıda pitüiter tiroid hormon direnci düşünölmelidir. Pitüiter tiroid hormon direncinden TRH testi ile ayırt edilebilir. Pitüiter tiroid hormon direncinde TRH testine TSH yanıtı alınabilirken, TSH salgılayan tümörlerde TSH'de artış gözlenmez. TSH salgılayan tümörlerin tedavisinde cerrahi olarak tümörün çıkarılması ilk seçenektir (14). Ancak büyük tümörlerde total çıkarma sağlanamadığı takdirde bir somatostatin analogu olan oktreotid denenebilir. Oktreotid tedavisi ile tümörde küçölme olan olgular bildirilmiştir (14).

2.3.9. Tiroid Hormon Direnci

Tiroid hormon direnci, hedef dokuların tiroid hormonuna duyarlılığın azalması ile karakterize otozomal dominant kalıtmıli genetik bir hastalıktır (93). Vakaların %85'i tiroid hormon reseptör beta ünitesini kodlayan tiroid hormon reseptör beta (THRB) gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Mutant reseptör normal reseptörün üzerinde dominant negatif etki gösterir ve fonksiyonel bozukluğa yol açar (94). Tiroid hormon reseptör alfa (THRA) mutasyonu saptanmış olan nadir tiroid hormon direnci vakaları da bildirilmiştir (95). Otozomal dominant geçişli tiroid

hormon direnci özelliklerini taşıyan ancak THRA veya THRB mutasyonu gösterilemeyen vakalar da bildirilmiştir. Bu ailelerdeki tiroid hormon direncinden reseptörler ile etkileşen kofaktörlerdeki mutasyonun sorumlu olabileceği düşünülmektedir (95).

Klinik belirtiler ve tiroid hormon direncinin derecesi değişkendir. Hastaların çoğunluğu klinik olarak ötiroid olsa da, bazı hastalar hipertiroidi semptom ve bulgularını göstermektedir. Hipotiroidi de nadir olarak görülebilmektedir (96). Tiroid hormon direncinin belirtileri aynı bireyde dokudan dokuya farklılık gösterebilir. Klinik bulgular zamanla değişebilir. Aynı ailede etkilenen bireyler hastalığın farklı belirtilerini gösterebilir. Tiroid hormonlarına değişen doku duyarlılığından, farklı dokularda tiroid hormon reseptör izoformlarının farklı dağılması, mutant ve normal reseptörlerin relatif düzeyleri, kofaktörlerin genetik heterojenitesinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (94,97,98).

Guatr en sık klinik bulgudur. Diğer bulgular ise sinüs taşikardisi, psikolojik anormallikler, gelişimsel gerilik, kısa boy, kemik yaşında gerilik, işitme kaybı ve tekrarlayıcı üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (98).

Serumda tiroid hormonları artmıştır, TSH düzeyi ise normal veya hafif yüksek olarak bulunur. Hipertiroididen serum TSH düzeyinin normal veya artmış olması ile ayrılmaktadır (98).

2.3.10. Ekzojen Tiroid Hormon Alımı

Akut veya kronik aşırı miktarda ekzojen tiroid hormon alımı hipertiroidiye neden olabilir. Sağlıklı ötiroid bireylerde yüksek dozda tiroid hormon alımı iyi tolere edilebilmektedir. Aşırı miktarda alınsa dahi ağır toksisite belirtileri çocuklarda çok nadirdir (14,99).

Ağır toksisite belirtileri ateş, taşikardi, huzursuzluk, kusma, diyare, hiperaktivite ve nadiren konvülsiyondur. Hipertiroidi bulguları Na-L tiroksin alımından 12-48 saat sonra belirir, ancak bulguların çıkması 10 güne kadar uzayabilir (14,99). Bu olgularda tiroid bezinde büyüme olmaz. Serumda tiroid hormonları yüksektir, TSH düzeyi baskılanmıştır, *reverse* T₃'de de yükselme olur, tiroglobulin düzeyi düşüktür (14). Tedavide akut zehirlenmelerde kusturma ve gastrik lavaj önerilir. Beta bloker ilaçlar ve 5' monodeiodinaz enzimini bloke eden ipodat tedavide kullanılabilir. Ağır olgularda plazmaferez veya diyaliz önerilmektedir (14).

2.3.11. Human Koryonik Gonadotropin Salgılayan Tumorler

Adölesan yaş grubunda görölebilen mol hidatidiform, koryokarsinom gibi insan koryonik gonadotropin hormonu (HCG) salgılayan tumorler hipertiroidiye neden olabilir (14,17). HCG, glikoprotein hormondur ve α alt ünitesi TSH ile yapısal benzerlik gösterir (18). HCG, yüksek konsantrasyonda TSH reseptörünü aktive etmekte ve hipertiroidiye yol açmaktadır (18).

HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2000-2012 yılları arasında hipertiroidi tanısı ile izlenen 80 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların hastane dosyaları retrospektif olarak incelenerek, başvuru anındaki yaşları, başvuru yakınması, başka merkezde tanı alan hastalarda tanı konma yaşları, cinsiyeti, yaşadıkları il, anne ve baba arasında akrabalık, ailede tiroid hastalığı öyküsü, hipertiroidiye eşlik eden ek hastalık, ilaç kullanımı kayıt edildi. Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene, laboratuvar bulguları, görüntüleme incelemeleri, uygulanan tedavi yöntemi ve tedavi yanıtı incelendi.

Antropometrik ölçümler: Hastaların başvuru sırasındaki vücut ağırlığı, boy ölçümleri kayıt edildi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), boy ve vücut kitle indeksi standart deviasyon skorları (SDS) hesaplandı. Hesaplamalar için aşağıdaki formüllerden yararlanıldı (100) .

Vücut kitle indeksi (VKİ) = Ağırlık (kg) / Boy² (m),

VKİ SDS = [(VKİ/M)^L -1] / LS

M,L,S: Yaşa ve cinse göre değişen sabitler

Boy SDS =
$$\frac{\text{Bireyin boyu (cm)} - \text{yaş ve cinse göre ortalama boy değeri (cm)}}{\text{Yaş ve cinse göre standart sapma}}$$

Fizik inceleme: Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları (kalp tepe atımı, sistolik ve diastolik kan basıncı, guatr varlığı, oftalmopati, tremor, puberte durumu (puberte öncesi ve pubertal) kayıt edildi.

Sistolik ve diastolik kan basıncı yaş ve cinse göre belirlenen referans değerlerine göre değerlendirildi (101,102). Yaş ve cins için belirlenen normlarda 95. persentilin üzeri hipertansiyon olarak kabul edildi (102). Nabız basıncı: Sistolik basınç ile diastolik basınç arasındaki fark olarak tanımlandı (102). Nabız basıncının >40 mmHg olması artmış nabız basıncı olarak kabul edildi (102).

Kalp tepe atımı 100 atım/dakikanın üzerinde ise taşikardi kabul edildi (3).

Fizik muayenede ekzoftalmus, üst göz kapağında retraksiyon, lid lag bulgularından en az birisinin varlığı oftalmopati olarak değerlendirildi (3). Oftalmopati varlığı subjektif olarak muayene eden pediatrik endokrinoloji hekimin değerlendirme notuna göre değerlendirildi.

Puberte durumu Tanner evrelemesine göre değerlendirildi (103,104).

Biyokimyasal değerlendirme: Hastaların tanı anındaki serum transaminaz düzeyleri ve lökosit değerleri kaydedildi. Serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri ticari kitler aracılığı ile Roche Modular Autoanalyzer'de ölçüldü. AST 50 U/l'in üstü ve/veya ALT 40 U/l'in üzerinde olması transaminaz yüksekliği, lökosit sayısının 4500/ μ l'in altında olması lökopeni olarak kabul edildi (102).

Hormonal değerlendirme: Hastaların tanı sırasında tiroid hormon düzeylerinden serbest triiyodotronin (sT3), serbest tiroksin (sT4) ve tirotropin (TSH) düzeyleri kayıt edildi. Serbest T3, serbest T4 ve TSH kemilüminesan mikropartikül immünolojik *assay* (CMIA, Architect system, Abbot Diagnostic) yöntemi ile çalışıldı. Tiroid hormonları için referans değerleri, sT3: 3,1-6,8 pmol/l, sT4: 12-22 pmol/l, TSH: 0,27-4,2 μ IU/ml idi. TSH düzeyi "küçüktür" şeklinde ifade edilen sonuçlarda küçük olduğu belirtilen değer kullanıldı.

Tiroid otoantikör düzeyleri: Hastaların tiroid otoantikörlerinden TSH reseptör antikoru (TSHRAb), anti tiroid peroksidaz antikoru (antiTPO), antitiroglobulin antikoru (antiTG), mikrozomal antikör düzeyleri kayıt edildi. TSH reseptör antikör düzeyi radioreseptör tetkik (RIA) yöntemi ile hazır ticari kit kullanılarak ölçüldü. Immunotech Anti R-TSH radioreceptor kit için referans aralığı 0-1 U/l idi. Daha önceki yıllarda kullanılan 2 farklı kitin ticari isimleri mevcut olmayıp referans aralıkları 0-9 U/l ve 0-14 U/l idi. TSH reseptör antikör titresinin derecesi, referans aralığı aynı olan değerler için kendi içerisinde hafif, orta ve ağır olarak gruplandırıldı. Tiroid peroksidaz ve antitiroglobulin antikörleri CMIA yöntemle (Immulite 2000, Siemens) ölçüldü. Referans aralığı anti-TPO için 0-60 IU/ml, antiTG için 0-40 IU/ml idi. Mikrozomal antikör (mikrozomal Ab) ELISA (Enzyme linked immunoassay) yöntemi ile Medizinische Labodiagnostika GmbH'nin Euroimmun marka hazır kitleri kullanılarak ölçüldü. İlgili metot ve kitlerin referans değerlerine göre pozitif veya negatif olarak değerlendirilmiştir.

Tiroid görüntüleme yöntemleri: Hastaların tiroid ultrasonografisi (tiroid bezi boyutları, parankim ekojenitesi, nodül varlığı) ve tiroid sintigrafisi sonuçları 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 (105). Bezin total hacminin tespitinde ise her iki lobun hacminin aritmetik toplamı alındı (106). Tiroid bezi hacmi Dünya Sağlık Örgütünün (107) yaş ve cinse göre belirlediği tiroid hacimleri referans değerleri ile karşılaştırılarak değerlendirildi (107,108).

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) uygulanan hastaların sonuçları kaydedildi.

3.2. Etyolojik Tanılar ve Tanımlamalar

Hipertiroidi tanısı serum serbest T3 ve/veya serbest T4 düzeylerinde artış ile birlikte TSH'da baskılanma (TSH <0,05 mIU/l) ve ayrıca hipertiroidinin klinik bulgularının eşlik etmesiyle konuldu (45). Hipotiroidi, serum serbest T4 düşüklüğü ile birlikte serum TSH düzeyinin artış olarak tanımlandı (109). Ötiroidi, serum TSH, serbest T4 ve/veya sT3 düzeyinin normal referans aralıkta olması olarak tanımlandı (109).

Graves hastalığı tanısı hipertiroidinin klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte TSHRAb pozitifliği ve/veya oftalmopati varlığında konuldu (3,10,110).

Hashimoto tiroiditine bağlı hipertiroidi tanısı, hipertiroidi laboratuvar bulguları ile birlikte antiTG, antiTPO veya mikrozomal Ab'den en az birisinin varlığı ve TSHRAb'nin negatif bulunması veya tiroid bezinde büyüme, ultrasonografide hipoekojenik patern varlığında konuldu (77).

3.3. Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemleri

Medikal tedavi: Hastalarda kullanılan antitiroid ilaç (MTZ veya PTU), dozları, yan etkileri, kullanım süresi ve medikal tedavi sonrası remisyon oranları kaydedildi.

Radyoaktif iyot tedavisi (RAI): RAI tedavisi endikasyonu, tedavi öncesi 4. ve 24. saat RAI *uptake* oranları, tedavi dozu, hangi yaşta uygulandığı, RAI tedavisi

sonrası hipotiroidi oranı, RAI uygulanmasından sonra hipotiroidiye kadar geçen süre, ikinci doz RAI tedavisi gerekip gerekmediği, ikinci doz RAI tedavisi uygulanan hastalarda iki RAI tedavisi arasında geçen süre kaydedildi. RAI *uptake* testinde tiroid iyot tutulum yüzdesi 4. saat için %5-15, 24. saat için %15-35 normal kabul edildi. RAI tedavisine yetersiz yanıt, ikinci doz RAI tedavisi gereksinimi veya RAI tedavisinden sonra 6 ay içerisinde hipotiroidi gelişmemesi olarak tanımlandı (110).

Cerrahi Tedavi: Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda cerrahi tedavi gerekçesi, tipi (total, totale yakın veya subtotal), cerrahiye bağlı komplikasyon oranları ve patoloji sonuçları kaydedildi.

Hastaların son durum bilgileri (hipotiroidi, ötiroidi, halen antitiroid ilaç tedavisi alıyor) şeklinde kaydedildi.

Remisyon: Antitiroid ilaç tedavisi kesildikten en az 1 yıl sonra klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi durumu veya antitiroid ilaç tedavisi almaksızın hastada klinik ve biyokimyasal olarak hipotiroidinin varlığı olarak tanımlandı (19,111).

Relaps: Antitiroid ilaç tedavisi kesildikten sonra veya ilaç dozu düşürüldüğünde serum TSH düzeyinde baskılanma ile birlikte sT4 veya sT3 düzeylerinde artış olarak tanımlandı (3). Relaps kabul edilmesi için hastanın en az 18 ay süre antitiroid ilaç tedavisi almış olması şart kabul edildi. Antitiroid ilacın düzensiz kullanımına bağlı hipertiroidide kötüleşme relaps kabul edilmedi. Hastalarda relaps oranı ve relaps gelişen hastalarda seçilen tedavi (medikal tedavi, cerrahi veya radyoaktif iyot (RAI) tedavisi) kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 18.0 for Windows paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için normal dağılım parametrelerini sağlayan verilerde ortalama± standart sapma, normal dağılıma uymayanlarda ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verildi. İki den fazla bağımsız gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi yapıldı. İstatistiksel anlamlı çıkan ($p < 0,05$) analizler için ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bu amaçla tüm verilere Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

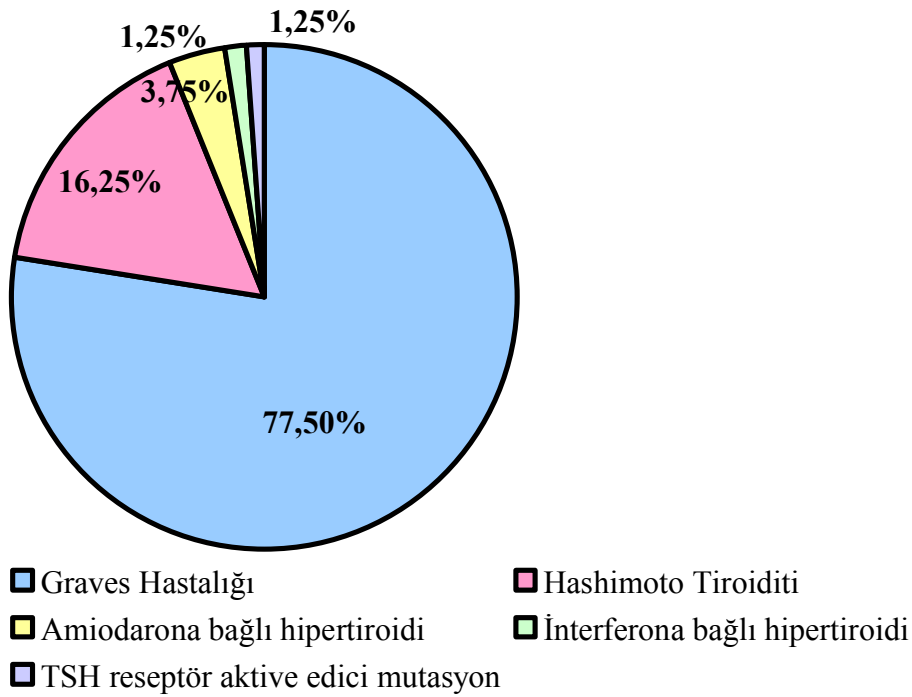
Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izni alınarak yapılmıştır. Etik kurul sayı numarası: 16969557-530

BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 olgunun 59'u (%73,8) kız, 21'i (%26,2) erkek idi. Hastaların ortalama başvuru yaşı $11,9 \pm 3,8$ yıl, ortalama tanı yaşı ise $11,6 \pm 3,8$ yıl (11 ay-17,5 yıl) idi. Olguların 50'si (%62,5) pubertal, 30'u (%37,5) prepubertal dönemde idi. Hastaların 23'ünde (%29) anne baba arasında akraba evliliği mevcuttu. Ailede hipertiroidi öyküsü 16 (%20) hastada mevcuttu. Hastaların 51'i Ankara'dan, 29'u Ankara dışından başvurmakta idi. Hipertiroidiye 3 hastada Down sendromu, 1 hastada Noonan sendromu eşlik etmekte idi. Hipertiroidi tanısı alan 2 hasta astım, 1 hasta konjenital adrenal hiperplazi, 1 hasta ise tip 1 diyabet nedeni ile takip edilmekteydi.

4.1. Hastalarda Hipertiroidi Etiyolojisi

Hipertiroidi tanısı alan hastaların 62'si (%77,5) Graves hastalığı, 13'ü (%16,3) ise Hashimoto tiroiditi tanısı aldı. Hastaların 4'ünde (%5) hipertiroidi nedeni ilaç veya sitokin tedavisine bağlı idi. Bunlardan 3'ü amiodaron, diğeri ise interferon tedavisine bağlı hipertiroidi tanısı aldı. Bir hastada TSH reseptör aktive edici mutasyon düşünüldü. Hipertiroidili olguların etyolojik dağılımı Şekil 4.1 ile özetlenmiştir.



Graves Hastalığı tanısı alan 2 hastada tiroid papiller karsinomu saptandı.

Şekil 4.1. Hipertiroidili çocukların etiyolojiye göre dağılımı.

4.1.1. Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Başvurudaki Şikayetleri

Hipertiroidi tanısı alan hastaların en sık başvuru şikayetleri sinirlilik (%61,3), çarpıntı (%53,8), terleme (%50), halsizlik (%46,3) ve kilo kaybı (%42,5) idi. Diğer semptomlar ise göz ile ilgili şikayetler (canlı bakış, gözlerde dışarı doğru belirginleşme), ellerde titreme, sıcağa tahammülsüzlük, boyunda şişlik, uyku bozukluğu (uykuya dalmakta güçlük, gece sık uyanma, uyku süresinde azalma), iştah artışı, dikkat eksikliği ve hiperaktivite idi. Onbir aylıkken tanı alan bir hasta ise hızlı uzama şikayeti ile başvurmuştu. Graves hastalığı tanısı alan hastalarda sinirlilik %67,7 oranında görülürken, Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalarda %38,5 oranında idi ($p=0,049$). Graves hastalığı tanısı alan hastaların %50'sinde göz şikayeti mevcut iken, Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalarda göz şikayeti yoktu ($p=0,001$). Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların başvuru şikayetleri Tablo 4.1 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların başvuru şikayetleri.

	Graves hastalığı	Hashimoto tiroiditi	p
	n (%)	n (%)	
Sinirlilik	42 (67,7)	5 (38,5)	0,049
Çarpıntı	40 (64,5)	3 (23,1)	0,702
Terleme	35 (56,5)	4 (30,8)	0,638
Göz şikayeti*	31 (50)	0	0,001
Halsizlik	30 (48,4)	4 (30,8)	0,612
Ellerde titreme	27 (43,5)	2 (15,4)	0,594
Sıcak intoleransı	24 (38,7)	5 (38,5)	0,441
Kilo kaybı	22 (35,5)	1 (7,7)	0,718
Boyunda şişlik	21 (33,9)	6 (46,2)	0,369
Uyku bozukluğu	20 (32,3)	3 (23,1)	0,514
İştah artışı	18 (29)	0	
Dikkat eksikliği	14 (22,6)	3 (23,1)	0,442
Hiperaktivite	11 (17,7)	0	

*Canlı bakış, gözlerde dışarı doğru belirginleşme

4.1.2. Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Fizik Muayene Bulguları

Hipertiroidi ile başvuran hastaların fizik muayenesinde en sık saptanan bulgu 70 hastada (%87,5) guatr olup bunu 53 hasta ile (%66,3) taşikardi, 45 hasta ile (%56,3) nabız basıncı artışı ve 35 hasta (%43,8) ile ekzoftalmus izliyordu. Hastaların başvuruda ortalama kalp tepe atımı sayısı 110 /dk, ortalama sistolik kan basıncı 112,5±12,2 mmHg, diastolik kan basıncı 63,2±12,9 mmHg idi. Oniki hastada sistolik kan basıncı (3 erkek, 9 kız) cinsiyet ve boy persentiline göre 95 persentilin üzerinde bulundu. Hipertiroidi ile başvuran hastaların VKİ SDS ortalama 0,03±1,1, boy SDS ortalama 0,24±1,2 idi. Oftalmopati Graves hastalığı tanısı alan hastaların %56,5'inde görülürken, Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalarda gözlenmemiştir (p<0,001). Tablo 4.2'de Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların başvurudaki fizik muayene bulguları özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları.

	Graves hastalığı	Hashimoto tiroiditi	p
	n (%)	n (%)	
Guatr	55 (88,7)	11 (%84,6)	0,561
Taşikardi	42 (67,7)	10 (%76,9)	0,153
Artmış nabız basıncı	39 (62,9)	5 (%38,5)	0,223
Oftalmopati	35 (56,5)	0 (% 0)	<0,001
Ellerde tremor	11 (17,7)	3 (%23,1)	0,468
Artmış sistolik kan basıncı	10 (16,1)	2 (%15,4)	1,000
Puberte durumu			0,668
Prepubertal	23 (37,1)	4 (%30,8)	
Pubertal	39 (62,9)	9 (%69,2)	

4.1.3. Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Başvuru Sırasında Laboratuvar Bulguları

Hipertiroidi tanısı alan hastaların sT3 düzeyi ortalama $23,08 \pm 13,10$ pmol/l, sT4 düzeyi ortalama $51,41 \pm 22,7$ pmol/l, TSH düzeyi ortalama $0,008 \pm 0,011$ μ IU/mL idi. Başvuruda Graves hastalığı tanısı alan 62 hastanın (%100), Hashimoto tiroiditi tanısı alan 3 hastanın (%23) aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri mevcuttu. Graves hastalığı tanısı alan 12 hastada, Hashimoto tiroiditi tanısı alan 1 hastada tanı anında transaminaz yüksekliği saptandı. Bu hastaların 6'sında (%9,2) sadece ALT yüksek, 4'ünde (%6,1) hem AST hem ALT yüksek, 2 hastada (%4,6) sadece AST yüksekliği mevcuttu. Hastaların serum AST değerleri 50-80 U/l, ALT değerleri 50-121 U/l arasında idi. Başvuru sırasında Graves hastalığı tanısı alan 52 hastanın (%83,9) tam kan sayımı mevcuttu. Graves hastalığı tanısı alan 5 hastada antitiroid ilaç tedavisi öncesi lökopeni saptandı. Bu hastaların serum lökosit değeri 3500-4500/ μ L arasında idi.

Graves hastalığı tanısı alan hastalarda sT3 ve sT4 düzeyi Hashimoto tiroiditine göre anlamlı oranda yüksek, TSH düzeyi ise anlamlı oranda düşük bulundu. Graves Hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların başvuru sırasında tiroid hormon değerleri Tablo 4.3 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların tiroid hormon düzeyleri.

	Graves Hastalığı	Hashimoto tiroiditi	
	Ort.±SS	Ort.±SS	p
sT3 (pmol/L)	26,43±12,44	11,79±8,54	<0,001
sT4 (pmol/L)	55,59±23,51	35,40±13,94	0,002
TSH (μIU/mL)	0,008±0,01	0,01±0,01	0,038

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, sT3: serbest triiyodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: Tirotropin

Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Tiroid Otoantikor Düzeyleri

Hastaların tümünde tanı anında TSH reseptör antikor (TSHRAb) düzeyi ölçülmüş olup 59'unda (%73,8) TSHRAb düzeyi pozitif idi. Tiroid peroksidaz antikor (antiTPO) düzeyleri 77 hastada (%96,3), antitiroglobulin antikor (antiTG) 58 hastada (%72,6), mikrozomal antikor (Ab) düzeyleri ise 12 hastada (%15) ölçülmüştür. Hastaların 53'ünde TSHRAb pozitifliği ile birlikte, antiTPO, antiTG veya mikrozomal Ab'den en az birisi pozitif bulundu. Sadece TSHRAb pozitifliği 6 hastada mevcuttu. TSH reseptör antikorunu negatif olan 21 hastanın 16'sında antiTPO, antiTG veya mikrozomal Ab'den en az birisi pozitif idi. TSH reseptör antikorunu negatif bulunan hastaların 13'ü Hashimoto tiroiditi, 3'ü Graves hastalığı tanısı aldı. TSH reseptör antikor negatif bulunup Graves hastalığı grubuna alınan 3 hasta nonotoimmün hipertiroidi açısından değerlendirildi. Beş hastada ise TSHRAb ve diğer tiroid otoantikorları negatifti. Bu 5 hastadan 3'ünde amiodarona bağlı hipertiroidi, 1 hastada interferona bağlı hipertiroidi, 1 hastada ise TSH reseptör aktive edici mutasyon düşünüldü. Hastaların TSHRAb ve eşlik eden diğer tiroid otoantikor oranları Tablo 4.4'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Hipertiroidi tanısı alan hastaların tiroid otoantikor oranları.

	n (%)
TSHRAb pozitifliği	59 (73,8)
TSHRAb ve diğer otoantikorlardan* en az birisinin pozitif olması	53 (66,3)
Sadece TSHRAb pozitifliği	6 (7,5)
TSHRAb negatif, diğer tiroid otoantikorlardan* en az birisi pozitif	16 (20)
TSHRAb ve diğer tiroid otoantikorları negatif	5 (6,2)

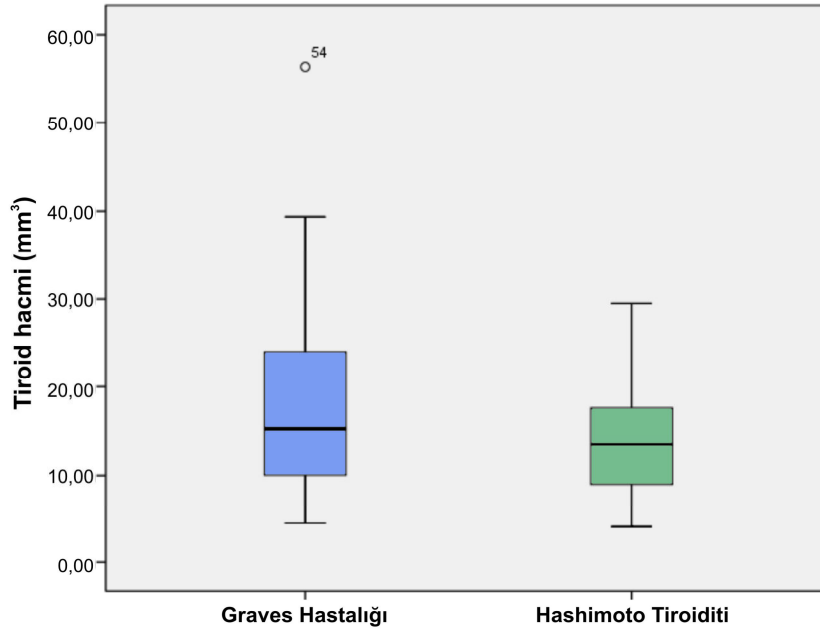
TSHRAb: TSH reseptör antikor

*Diğer tiroid otoantikorlar: Tiroid peroksidaz antikor, antitiroglobulin antikor veya mikrozomal antikor

4.1.4. Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Tiroid Görüntüleme Bulguları

Graves hastalığı tanısı alan 56 hasta ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan 13 hastanın tümünde tiroid ultrasonografi sonuçları dosyada mevcuttu. Tiroid ultrasonografi sonucu bulunan hastalar içerisinde Graves hastalığı tanısı alan 54 hasta (%96,4) ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan 12 hastanın (%92,3) tiroid ultrasonografisi ölçümleri kullanılarak hesaplanan tiroid hacmi yaş ve cinsiyete göre normalin üzerinde bulundu. Graves hastalığı tanısı alan hastalarda tiroid hacmi $18,4 \pm 10,9$ ml, Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalarda ise ortalama $14,1 \pm 7,4$ ml idi ($p=0,174$). Tiroid hacmi normal sınırlarda değerlendirilen 3 hastanın 2'si Graves hastalığı 1 hasta ise Hashimoto tiroiditi tanısı aldı. Tiroid hacmi normal bulunan ve Graves hastalığı tanısı alan hastalardan birisinde tanı sırasında tiroid papiller karsinom tespit edildi. Graves hastalığı tanısı alan 15 hastada (%26,8), Hashimoto tiroiditi tanısı alan 2 hastada (%15,4) tiroid ultrasonografisinde tiroid nodülü saptandı. ($p=0,502$) Tiroid ultrasonografisinde Graves hastalığı tanısı alan 10 hastada birden fazla, 5 hastada tek tiroid nodülü saptandı. Graves hastalığı tanısı alan hastaların 6'sında nodül 1 cm'den büyük, 9 hastada ise 1 cm'den küçük idi. Hashimoto tiroiditi tanısı alan 1 hastada nodül 1 cm'in üzerinde, 1 hastada ise 1 cm'den küçük idi. Hipertiroidi tanısı alan 26 hastada tiroid sintigrafisi sonucu mevcuttu. Bunlardan, Graves hastalığı tanısı alan 24 hastada tiroid sintigrafisi sonucu hiperaktif tiroid bezi ile uyumlu idi. Bu hastaların 2'sinde tiroid ultrasonografisinde 1 cm'in üzerinde birden fazla nodül mevcuttu, 3'ünde ise 1 cm'in altında birden fazla nodül mevcut idi. Tiroid sintigrafisi yapılan diğer 2 hasta ise, amiodarona bağlı hipertiroidi tanısı aldı. Bu hastalardan birisinde tiroid sintigrafisinde tiroid bezinde

belirgin süpresyon saptanırken, diğerinde tiroid bezinde radyoaktif madde tutulumunda normale göre azalma mevcut idi. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların tiroid hacim bilgileri Şekil 4.2’de özetlenmiştir.



Şekil 4.2. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların tiroid hacim bilgileri.

4.1.5. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yapılan Hastaların Sonuçları

Graves hastalığı ve tiroid nodülü saptanan 15 hastadan 7’sine, Hashimoto tiroiditi tanısı alan 1 hastaya tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapıldı. Bu hastalardan Graves hastalığı tanısı alan 1 hastada TİİAB’de tiroid papiller karsinom Şüphesi mevcut iken, 7 hastada TİİAB’si bulguları lenfositik tiroidit ile uyumlu idi. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi lenfositik tiroidit ile uyumlu olan Graves’li bir hastada tiroidektomi materyali patoloji sonucunda tiroid papiller karsinom saptandı.

4.2. Graves Hastalığı Tanısı Alan Hastaların Özellikleri

Graves hastalığı tanısı alan hastaların tanı yaşları ortalama $11,59 \pm 3,65$ yıl idi. Hastaların 45’i (%72,6) kız, 17’si (%27,4) erkek idi. Graves hastalığı tanısı alan hastalar içerisinde kız/erkek oranı 2,6/1 idi. Bu hastalardan 15’inin (%24,2)

ailesinde hipertiroidi öyküsü vardı. En sık başvuru şikayetleri; sinirlilik (%67,7), çarpıntı (%64,5), terleme (%56,5), gözlerde dışarı doğru belirginleşme (%50), kilo kaybı/ kilo alamama (%50) idi.

Graves hastalığı tanısı alan hastaların 39'u (%62,9) pubertal, 23'ü (%37,1) prepubertal dönemde idi. Graves hastalığı tanısı alan hastaların kız/erkek oranı pubertal dönemde 4,6/1 iken, prepubertal dönemde 1,3/1 idi ($p=0,031$). Graves hastalığı tanısı alan hastalarda ellerde titreme şikayeti pubertal hastaların %53,8'inde gözlenirken, prepubertal hastaların %26,1'inde görüldü ($p=0,033$). Graves hastalığı tanısı alan hastaların başvuru şikayetlerinin puberte durumuna göre değerlendirilmesi Tablo 4.5 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre başvuru şikayetlerinin değerlendirilmesi.

	Pubertal (n=39)	Prepubertal (n=23)	p
	n (%)	n (%)	
Cins			0,031
Kız	32 (82,1)	13 (56,5)	
Erkek	7 (17,9)	10 (43,5)	
Kız/Erkek oranı	4,6/1	1,3/1	
Sinirlilik	28 (71,8)	14 (60,9)	0,378
Çarpıntı	26 (66,7)	14 (60,9)	0,669
Terleme	23 (59)	12 (52,2)	0,655
Halsizlik	21 (53,8)	9 (39,1)	0,561
Ellerde titreme	21 (53,8)	6 (26,1)	0,033
Göz ile ilgili şikayetleri	19 (48,7)	12 (52,2)	0,794
Sıcağa tahammülsüzlük	18 (46,2)	6 (26,1)	0,144
Boyun şişliği	14 (35,9)	7 (30,4)	0,936
Kilo kaybı	14 (35,9)	8 (34,8)	0,325
Uyku Bozukluğu	13 (33,3)	7 (30,4)	0,305
İştah artışı	12 (30,8)	6 (26,1)	0,540
Dikkat eksikliği	11 (28,2)	3 (13)	0,669
Hiperaktivite	3 (7,7)	8 (34,8)	0,225

4.2.1. Graves Hastalığı Tanısı Alan Hastaların Fizik Muayene Bulguları

Graves hastalığı tanısı alan hastaların VKİ SDS ortanca 0,168 (-2,0 – 2,8), boy SDS ortanca 0,48 (-2,7 – 3,3) idi.

Graves hastalığı tanısı alan hastaların fizik muayenesinde 55'inde (%88,7) guatr, 42'sinde (%67,7) taşikardi, 39'unda (%62,9) nabız basıncı artışı, 35'inde (%56,5) ekzoftalmus ve 11'inde (%17,7) ellerde tremor saptandı.

Fizik muayenede taşikardi prepubertal hastaların 19'unda (%82,6) gözlenirken, pubertal dönemde başvuran hastaların 23'ünde (%59) saptandı (p=0,037). Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre fizik muayene bulguları Tablo 4.6 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Graves hastalığı tanısı alan hastaların fizik muayene bulgularının puberte durumuna göre değerlendirilmesi.

	Pubertal (n=39)	Prepubertal (n=23)	p
	n (%)	n (%)	
Guatr	36 (92,3)	19 (82,6)	0,458
Taşikardi	23 (59)	19 (82,6)	0,037
Artmış nabız basıncı	25 (64,1)	14 (60,9)	0,844
Oftalmopati	22 (56,4)	13 (56,5)	0,993
Ellerde tremor	9 (23,1)	2 (8,7)	0,214
Artmış sistolik kan basıncı	9 (23,1)	1 (4,3)	0,999

Vücut kitle indeksi SDS prepubertal hastalarda $-0,33 \pm 0,97$ iken, pubertal hastalarda $0,256 \pm 1,05$ idi (p=0,037). Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre antropometrik ölçümleri Tablo 4.7 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Graves hastalığı tanısı alan hastaların antropometrik ölçümleri ve tanı yaş ortalamaları.

	Pubertal (n=39)	Prepubertal (n=23)	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Tanı yaşı (yıl)	13,49±2,85	8,36±2,40	<0,001
VKİ SDS	0,25±1,05	-0,33±0,97	0,037
Boy SDS	0,45±1,29	0,27±1,11	0,800

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru

4.2.2. Graves Hastalığı Tanısı Alan Hastaların Laboratuvar Bulguları

Graves hastalığı tanısı alan hastaların ortalama sT3 düzeyi 26,43±12,44 pmol/l (8,4-50), sT4 düzeyi 55,59±23,51 pmol/l (21,8-100), TSH düzeyi 0,008±0,011 µIU/ml (0,0001-0,085) idi. Graves hastalığı tanısı alan tüm hastalarda TSHRab düzeyi ölçülmüş olup, 62 olgunun 59'unda (%95,2) TSHRab pozitif, 3'ünde (%4,8) ise negatif saptandı. Graves hastalığı tanısı alan 53 hastada (%85,5) TSHRab pozitifliği ile birlikte diğer tiroid otoantikorlarından en az birisi pozitif idi. Hastaların 52'sinde (%83,9) TSHRab ile birlikte antiTPO pozitif idi. Tek başına TSHRab pozitifliği 6 hastada (%9,7) mevcut idi.

Tanı anında pubertal ve prepubertal dönemde olan hastalar arasında serum tiroid hormonları ve serum TSH düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre tiroid hormon düzeyleri Tablo 4.8 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.8. Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre tiroid hormonlarının karşılaştırılması.

	Pubertal (n=39)	Prepubertal (n=23)	p
	Ort±SS	Ort±SS	
sT3 (pmol/L)	27,07±12,79	25,29±12,01	0,608
sT4 (pmol/L)	57,08±23,71	52,98±23,51	0,423
TSH (µIU/mL)	0,008±0,013	0,007±0,005	0,326

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, sT3: serbest triiyodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: Tirotropin

Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre TSHRAb pozitifliği ve TSHRAb titresinin derecesi Tablo 4.9 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.9. Graves hastalığı tanısı alan hastaların puberte durumuna göre tiroid otoantikörlerinin karşılaştırılması.

	Pubertal (n=39)	Prepubertal (n=23)	p
	n (%)	n (%)	
TSHRAb pozitifliği	36 (92,3)	23 (100)	0,176
TSHRAb titresinin derecesi			0,199
Hafif	16 (44,5)	10 (43,5)	
Orta	13 (36,1)	4 (17,4)	
Ağır	7 (19,4)	9 (39,1)	
TSHRAb negatif	3 (7,7)	0	
Diğer tiroid otoantikörleri*	35 (89,7)	21 (91,3)	0,842

TSHRAb: TSH reseptör antikör, *Diğer tiroid otoantikörler: Tiroid peroksidaz antikör, antitiroglobulin antikör veya mikrozomal antikör

4.2.3. Graves Hastalığı Kliniği Gösteren TSH Reseptör Antikoru Negatif Bulunan Hastaların Özellikleri

Klinik olarak hipertiroidinin seyri açısından Graves hastalığı özellikleri gösteren 3 hastada TSHRAb negatif bulundu. Bu hastalarda ekzoftalmus yoktu. İki kız kardeşti. Bunlardan birisi başka merkezde tanı almıştı ve antitiroid ilaç tedavisinin 4. yılında ilaca bağlı yan etki gelişmesi ve remisyona girmemesi nedeni ile sevk edilmişti. Hastaların başvuru yaşları 13 yaş 2 ay, 17 yaş 5 ay ve 15 yaş 1 ay idi. Üç hastada da antiTPO düzeyi pozitif idi. Hastaların 2'sinde tanı anında ve izlemde TSHRAb düzeyi negatif saptandı. Tedavinin 4. yılında başvuran hastanın tanı anında TSHRAb düzeyi mevcut değildi. Tanının 4. yılında ve izleminde TSHRAb düzeyi negatif bulunmuştu. Öyküde, ailede hipertiroidi tanısı alan birey yoktu, ancak aile bireyleri tetkik edilmedi. İki kız kardeşe ortalama 48 ay medikal tedavi sonrası remisyona girmemeleri nedeniyle radyoaktif iyot (RAI) tedavisi uygulandı. Radyoaktif iyot tedavisi öncesi *uptake* %'leri 17 yaş 5 aylıkken başvuran hastada artmış, 13 yaş 2 aylıkken başvuran kız kardeşinde ise normal aralıkta idi. Kız

kardeşlerden birisinde tek, diğesinde iki doz RAI tedavisi sonrası hipotiroidi sağlandı. Üçüncü hastaya ise 22 ay süre ile antitiroid ilaç tedavisi verildi. Tedavi kesildikten 14 ay süre sonra hipertiroidide relaps gözlemlendi. Toplam 56 ay süre ile antitiroid ilaç tedavisi verilen hasta son 1 yıldır ötiroid olarak izlenmektedir. Bu 3 hastanın başvuru sırasında laboratuvar bulguları Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10. TSHRAb düzeyi negatif bulunan Graves hastalığı kliniği gösteren hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları.

Yaş (yıl)	sT3 (pmol/l)	sT4 (pmol/l)	TSH (μIU/ml)	antiTPO (IU/ml)	antiTG (IU/ml)
17,4	8,4	21,8	0,002	>3000	46,9
13,2	12,8	26,2	0,01	429	<20
15,1	14,5	46,8	0,02	760	23,7
Normal	3,1-6,8	12-22	0,27-4,2	0-60	0-40

sT3: serbest triiyodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: tirotropin, antiTPO: tiroid peroksidaz antikor, antiTG: antitiroglobulin, yaş (yıl): başvuru yaşı

4.2.4. Graves Hastalığı ve Tiroid Papiller Karsinom Birlikteliği Gösteren Hastalar

Graves hastalığı tanısı alan hastalardan birisi izlemde, diğeri ise tanı sırasında tiroid papiller karsinom (CA) tanısı aldı. İzlemde tiroid papiller CA tanısı alan hasta 10 yaş 2 aylıktan itibaren Graves hastalığı tanısı ile izlenmekte ve antitiroid ilaç tedavisi almakta idi. Medikal tedaviye 4,5 yıl süre ile devam edilen hastada remisyon sağlanamadı. İzlemde tiroid ultrasonografisinde multiple nodüller görünüm saptandı. Tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi istmusta 24x13 mm ve 22x13 mm boyutlarında hipoeoik iki adet internal ve periferik yoğun vaskülarizasyon gösteren nodül ve her iki tiroid bezinde en büyüğü 9x10 mm boyutlarında multipl hipoeoik vaskülarizasyon göstermeyen nodüller tespit edildi. Tiroid sintigrafisi tiroidit zemininde hiperaktif multinodularite ile uyumlu idi. Tiroid sağ lob istmuskadaki nodülden yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) lenfositik tiroiditle uyumlu bulundu. Tiroid İİAB'sinde maligniteyi düşündüren bulgu olmamasına rağmen hastada multinodüler görünüm olması nedeni ile cerrahi tedavi tercih edildi.

Ondört yaş 8 aylıkken total tiroidektomi yapılan hastanın patoloji sonucu tiroid papiller karsinomu ile uyumlu bulundu.

Diğer hastada ise 16 yaş 2 aylıkken hipertiroidiye yönelik incelemeler sırasında tiroid ultrasonografisinde en büyüğü 7x5 mm olarak ölçülen hipoeoik heterojen karakterde periferik ve internal kanlanma gösteren 3 adet nodül tespit edildi. Tiroid sintigrafisinde hiperaktif karakterde nodülü düşündürülen rölatif artmış madde tutulumu izlendi. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinde tiroid papiller karsinom şüphesi bulunan hastaya total tiroidektomi uygulandı. Hastanın patoloji sonucu tiroid papiller karsinomu ile uyumlu bulundu.

4.2.5. Graves Hastalığı Tanısı Alan Hastalara Uygulanan Medikal Tedavi ve İzlem

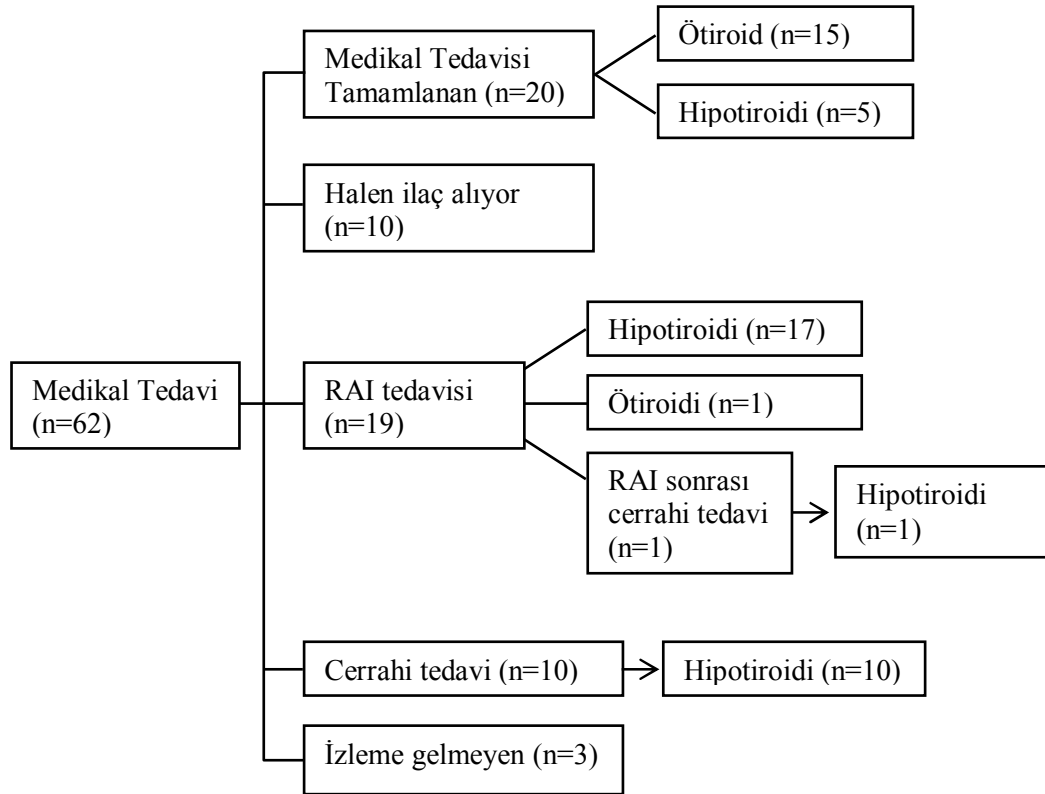
Graves hastalığı tanısı konulan hastaların hepsine başlangıçta antitiroid ilaç tedavisi ve taşikardisi olan hastalara beta bloker (β -bloker) tedavi başlandı. İlk tanı anında 22 hastaya metimazol (MTZ), 40 hastaya propiltiourasil (PTU) tedavisi başlandı. 2009 yılında FDA PTU ile ilişkili ciddi karaciğer hasarı ve ölüm bildirdiği için bu tarihten sonra PTU tedavisi almakta olan 10 hastada MTZ tedavisine geçildi.

Medikal tedavi başlanan 62 hastanın 20'sinde ortalama $31,8 \pm 19,2$ ay tedavi süresi sonunda antitiroid ilaç tedavisi (9'u MTZ, 11'i PTU) kesildi. Bu hastaların 15'inde izlemde tiroid hormonlarının normal olduğu saptandı, 5'inde hipotiroidi gelişti. Hipotiroidi gelişen hastalara Na- L-tiroksin tedavisi başlandı. On hasta halen ortalama $22,5 \pm 18,4$ aydır medikal tedaviye devam etmektedir, 3 hasta ise takiplerine gelmedikleri için son durumları öğrenilememiştir.

Geri kalan 29 hastanın 19'una izlemde RAI tedavisi, toplam 11 hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi tedavi uygulanan 1 hasta cerrahi öncesi 2 doz RAI tedavisi almıştı ve RAI tedavisine yanıt vermemesi üzerine total tiroidektomi uygulandı.

Antitiroid ilaç tedavisinin ilk 1-20 ayı içerisinde 7 hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi tedavi uygulanmasına yol açan neden; 5 hastada ilaç yan etkisi (3 hastada lökopeni, 2 hastada transaminaz yüksekliği), bir hastada tiroid nodülü ve TİİAB'sinde malignite şüphesi olması, bir hastada ise multinodüler guatr idi. Antitiroid ilaç tedavisinin ilk 2 ayı içerisinde iki hastaya ilaca bağlı yan etki (artrit) gelişmesi nedeni ile RAI tedavisi uygulandı. İzlemde antitiroid ilaç tedavisinin ilk 2

yılından sonra da 20 hastada çeşitli nedenler ile diğer tedavi yöntemleri (RAI ya da cerrahi) uygulanması gerekti. Radyoaktif iyot ve cerrahi tedavi uygulanmasına yol açan en sık neden; medikal tedavi ile remisyonun sağlanamaması ve/veya relaps idi. Graves hastalığı tanısı alan ve medikal tedavi başlanan hastalara uygulanan tedavi ve son durum bilgilerinin değerlendirilmesi Şekil 4.3'te özetlenmiştir.



Şekil 4.3. Graves hastalığı tanısı alan ve medikal tedavi başlanan hastalara uygulanan tedavi ve son durum bilgilerinin değerlendirilmesi.

RAI: radyoaktif iyot tedavisi

Antitiroid ilaç yan etkisi veya tiroid nodülü nedeni ile antitiroid ilaç tedavisinin ilk 1-20 ayı içerisinde diğer tedavi yöntemleri (RAI ya da cerrahi) uygulanan ve takibe gelmeyen hastalar çıkarıldığında kalan 40 hastanın 24'ünde (%60) relaps gözlenmiştir. Relaps öncesi medikal tedavi süresi ortalama $36,39 \pm 12,62$ ay idi. Antitiroid ilaç tedavisi kesildikten sonra relapsa kadar geçen süre ortanca 6,7 ay (1,3-32 ay) idi. Relaps gelişen 24 hastanın 6'sına tekrar antitiroid ilaç tedavisi başlandı, 15 hastaya RAI tedavisi, 3 hastaya ise cerrahi tedavi uygulandı. Relaps gözlenen hastalarda tedavi seçimi tablo 4.11 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.11. Relaps gözlenen hastalarda tedavi seçimi.

	(n, %)
Relaps	24
Medikal tedavi	6 (25)
RAI	15 (62,5)
Cer	3 (12,5)

RAI: Radyoaktif iyot

Sadece medikal tedavi alan ve tedavisi tamamlanan 20 hasta ile diğer tedavi yöntemleri (RAI; n=17, cerrahi; n=3) uygulanan hastalar karşılaştırıldığında başvuru şikayetleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Graves hastalığı nedeni ile sadece medikal tedavi alan ve diğer tedavi yöntemleri uygulanması gereken hastaların özellikleri tablo 4.12, 4.13, 4.14 ve 4.15 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.12. Sadece medikal tedavi alan ve diğer tedavi yöntemleri uygulanması gereken hastaların başvuru şikayetleri.

	Medikal tedavi (n=20)	Diğerleri (n=20)	p
	n (%)	n (%)	
Sinirlilik	9 (45)	14 (70)	0,114
Çarpıntı	11 (55)	13 (65)	0,375
Terleme	12 (60)	13 (65)	0,99
Gözlerde dışarı doğru belirginleşme	10 (50)	11 (55)	0,755
Kilo kaybı/ Kilo alamama	9 (45)	13 (65)	0,999
Halsizlik	12 (60)	9 (45)	0,273
Ellerde titreme	9 (45)	6 (30)	0,065
Sıcağa tahammülsüzlük	8 (40)	5 (25)	0,248
Boyun şişliği	5 (25)	10 (50)	0,500
Uyku bozukluğu	6 (30)	4 (20)	0,802
İştah artışı	6 (30)	5 (25)	0,170
Dikkat eksikliği	3 (15)	5 (25)	0,264
Hiperaktivite	0 (0)	4 (20)	0,248

Sadece medikal tedavi alan hastalar (n=20), diğer tedavi yöntemleri (RAI; n=17, cerrahi; n=3) uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında cinsiyet, puberte, fizik muayene bulguları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.13. Sadece medikal tedavi alan ve diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastaların fizik muayene bulguları.

	Medikal tedavi (n=20)	Diğerleri (n=20)	p
	n (%)	n (%)	
Cins			0,727
Kız	15 (75)	14 (70)	
Erkek	5 (25)	6 (30)	
Tanı yaşı			
<10 yaş	5(25)	7 (35)	0,675
≥10 yaş	15(75)	13 (65)	
Puberte			0,747
Pubertal	12 (60)	13 (65)	
Prepubertal	8 (40)	7 (35)	
Guatr	17 (85)	19 (95)	0,083
Taşikardi	12 (60)	15 (75)	
Artmış nabız basıncı	9 (45)	13 (65)	0,999
Oftalmopati	12 (60)	12 (60)	1,000
Ellerde tremor	4 (20)	4 (20)	0,637

Sadece medikal tedavi alan (n=20) ve diğer tedavi yöntemleri (RAI; n=17, cerrahi; n=3) uygulanan hastalar karşılaştırıldığında diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastalarda VKİ SDS daha düşük, boy SDS daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı sonuca ulaşmamıştır. Diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastalarda tanı anında serbest T3 ve serbest T4 daha yüksek, TSH ise daha düşük saptanmıştır. Ancak, bu fark istatistiksel anlamlı sonuca ulaşmamıştır. Tiroid hacmi diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastalarda daha yüksek saptanmıştır (p=0,073).

Tablo 4.14. Sadece medikal tedavi alan ve diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastaların özellikleri.

	Medikal tedavi (n=20)	Diğerleri (n=20)	p
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Tanı Yaşı (yıl)	11,66±3,17	11,15±3,33	0,675
VKİ SDS	0,30±1,21	-0,33±1,15	0,128
Boy SDS	0,22±1,56	0,64±1,00	0,342
sT3 (pmol/l)	25,6±11,8	29,16±13,54	0,405
sT4 (pmol/l)	53,42±19,52	61,8±29,62	0,501
TSH (µIU/ml)	0,007±0,006	0,004±0,003	0,630
Tiroid hacmi (ml)	17,79±13,57	21,85±9,68	0,073
Toplam medikal tedavi süresi (ay)	31,86±19,21	36,9±15,92	0,181
İzlem süresi (ay)	55,2±31,7	61,2±33,6	0,573

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, SDS: Standart deviasyon skoru, sT3: serbest triiodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: tirotropin, TSHRab: TSH reseptör antikor, VKİ: Vücut kitle indeksi

Her iki grup arasında TSHRAb pozitiflik oranı ve TSHRAb titresinin derecesi arasında fark saptanmamıştır ($p=0,818$).

Tablo 4.15. Sadece medikal tedavi alan ve diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastaların TSH reseptör antikor titresinin derecesi.

	Medikal tedavi (n=20)	Diğerleri (n=20)	p
	n (%)	n (%)	
TSHRAb pozitif	19 (95)	18 (90)	0,818
TSHRAb titresinin derecesi			
Hafif	9 (47,4)	7 (38,9)	
Orta	7 (36,8)	7 (38,9)	
Ağır	3 (15,8)	4 (22,2)	
TSHRAb negatif	1 (5)	2 (10)	

TSHRAb: TSH reseptör antikor

Diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastaların %95'inde tedavi sonrası hipotiroidi gelişmiştir. Sadece medikal tedavi uygulanan hastaların tedavi kesildikten sonra %25'inde hipotiroidi gözlenmiştir ($p<0,001$).

Graves hastalığı tanısı alan ve son durumu değerlendirilebilen hastaların uygulanan tedaviler sonrası 33'ünde (%53,2) hipotiroidi gelişti, 16 hasta ötiroid (%25,8) olarak izlenmekte, 10 hasta (%16,1) ise halen antitiroid ilaç tedavisine devam etmektedir, 3 hasta ise takibe gelmemiştir. Hastaların ortalama izlem süresi $47,3 \pm 36$ aydır. Graves hastalığı tanısı ile izlenen hastaların son durum bilgileri Tablo 4.16 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.16. Graves hastalığı tanısı alan hastaların son durum bilgileri.

	n (%)
Hipotiroid	33 (53,2)
Ötiroid	16 (25,8)
Halen antitiroid ilaç alıyor	10 (16,1)
İzleme gelmeyen	3 (4,9)
Graves hastalığı toplam	62 (100)

Graves Hastalığı Tanısı Alan Hastalarda Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Yan Etkiler

Antitiroid ilaç tedavisi başlanan 19 hastada (%30,6) ilaca bağlı yan etki gözlemlendi. İlaç yan etkisi gelişen hastaların 14'ü kız, 5'i erkek idi. İlaç yan etkisi gelişen hastaların tanı yaşı ortalama $11,16 \pm 3,86$ yıl idi. İlaç yan etkisi gelişen 19 hastanın yan etki geliştiği sırada 11'i PTU (%57,9), 8'i (%42,1) MTZ tedavisi almakta idi. Antitiroid ilaç yan etkisi gelişmeden önce medikal tedavi süresi 0,1-56 ay arasında değişmekte idi. Antitiroid ilaç tedavisine bağlı 8 hastada (%12,9) transaminaz artışı, 6 hastada (%9,7) lökopeni, 2 hastada (%3,2) trombositopeni, 2 hastada (%3,2) artrit/artralji, 1 hastada (%1,6) allerjik döküntü gözlemlendi. Antitiroid ilaç tedavisine bağlı gözlenen yan etkiler Tablo 4.17'de özetlenmiştir.

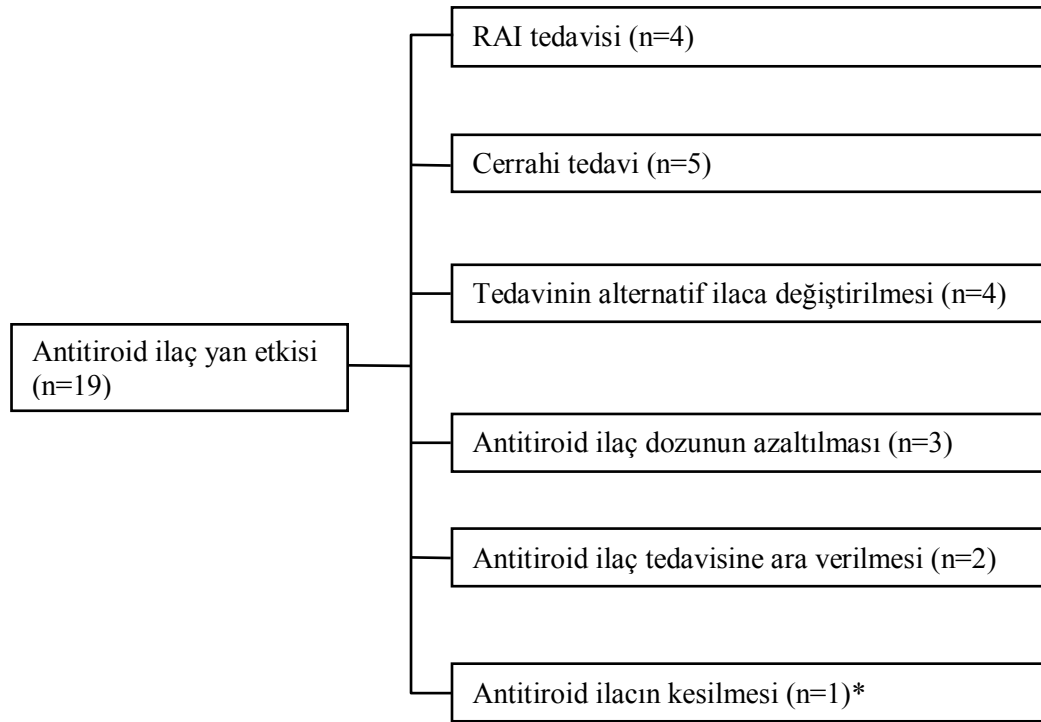
Tablo 4.17. Antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki oranları.

İlaç	MTZ (n)	PTU (n)	n (%)
Transaminaz artışı	2	6	8 (12,9)
Lökopeni	2	4	6 (9,7)
Trombositopeni	2	-	2 (3,2)
Artrit /artralji	2		2 (3,2)
Allerjik döküntü	-	*1	1 (1,6)
Toplam			19 (30,6)

MTZ: Metimazol, PTU: Propiltiyourasil

*Allerjik döküntü gelişen hastada MTZ tedavisine geçildiğinde MTZ ile de allerji gelişti.

Antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki gelişen 19 hastanın 4'üne (%21) RAI tedavisi, 5'ine (%26,3) cerrahi tedavi uygulandı. Hastaların 4'ünde (%21) antitiroid ilaç tedavisi değiştirildi, 3'ünde (%15,8) tedavi dozu azaltıldı. İlaç yan etkisi (trombositopeni) gelişen 2 hastada (%10,5) kısa süreli (2 hafta) antitiroid ilaç tedavisine ara verildi. Radyoaktif iyot sonrası hipertiroidi nedeni ile antitiroid ilaç tedavisi kullanan bir hastada ilaç tedavisi kesildi. Hasta izlemde ötiroid seyretti. Antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki gelişen hastalarda yapılan tedavi değişikliği Şekil 4.4'te özetlenmiştir.



Şekil 4.4. Antitiroid ilaç tedavisi yan etkisi gelişen hastalarda yapılan tedavi değişikliği.

RAI: radyoaktif iyot tedavisi, *RAI tedavisi sonrası hipertiroidisinin devam etmesi nedeni ile antitiroid ilaç tedavisi almakta idi.

İlaca bağlı yan etki prepubertal hastaların 10'unda (%43,5) gözlenirken, pubertal hastaların 9'unda (%23,1) gözlendi ($p=0,095$). Antitiroid ilaca bağlı transaminaz artışı prepubertal dönemde olan hastaların 6'sında (%26,1) görülürken, pubertal hastaların 2'sinde (%5,1) görüldü ($p=0,018$). Puberte durumuna göre antitiroid ilaç yan etki oranı Tablo 4.18'da özetlenmiştir.

Tablo 4.18. Puberte durumuna göre antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki oranı.

	Prepubertal (n=23)	Pubertal (n=39)	
	n (%)	n (%)	p
İlaç Yan etkisi			0,095
Var	10 (43,5)	9 (23,1)	
Yok	13 (56,5)	30 (76,9)	
Transaminaz artışı			0,018
Var	6 (26,1)	2 (5,1)	
Yok	17 (73,9)	37 (94,9)	

Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Transaminaz Artışı

Antitiroid ilaç tedavisine bağlı 8 hastada (%12,9) transaminaz seviyelerinde artış saptandı. Transaminaz yüksekliği görülen hastaların yaşları ortalama $9,8 \pm 2,6$ yıl idi. Hastaların 5'i kız, 3'ü erkek idi. Metimazol tedavisi alan hastaların 2'sinde (%6,5), PTU tedavisi alan hastaların 6'sında (%19,4) transaminaz yüksekliği görüldü ($p=0,133$). Transaminaz artışı antitiroid ilaç tedavisi başlandıktan 2-19 ay süre sonra gözlemlendi. Hastaların AST seviyeleri 62-129 U/l, ALT seviyeleri 55-212 U/l arasında idi. Transaminaz yüksekliği görülen hastalarda PTU dozu 4,4-11,5 mg/kg/gün, MTZ dozu ise 0,33 ve 0,7 mg/kg/gün idi. Transaminaz yüksekliği nedeni ile 2 hastaya cerrahi, 1 hastaya RAI tedavisi uygulandı, 2 hastada antitiroid ilaç tedavisi (PTU kesilerek MTZ tedavisine) değiştirildi, 2 hastada ise ilaç (PTU) dozu azaltıldı, 1 hastada ise MTZ tedavisi kesildi. MTZ tedavisi kesilen hasta RAI tedavisi sonrası hipertiroidisinin devam etmesi nedeni ile antitiroid ilaç tedavisi almakta idi. Bu hastada MTZ tedavisi kesildi, hastada izlemde hipertiroidi tekrarlamadı ve transaminaz düzeyleri normal seyretti. Transaminaz yüksekliği gelişen hastaların özellikleri Tablo 4.19'da özetlenmiştir.

Tablo 4.19. Antitiroid ilaç tedavisine bağlı transaminaz yüksekliği gelişen hastaların özellikleri.

İlaç	Yaş (yıl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Doz (mg/kg/gün)	Süre (ay)	Tedavi değişikliği
MTZ (n=2)	9,4	128	67	0,33	6	MTZ kesildi.
	8	66	76	0,7	19	Cerrahi
PTU (n=6)	9,2	70	84	4,4	8	MTZ'ye geçildi.
	9	83	156	11,5	2	Doz azaltıldı
	15,5	63	126	6,5	2	RAI tedavisi
	10,2	93	124	7,3	4	Cerrahi
	12,6	62	55	5,6	7	Doz azaltıldı
	6,4	129	212	5,7	2,5	MTZ'ye geçildi.

Yaş (yıl): başvuru yaşı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, RAI: Radyoaktif iyot, MTZ: metimazol, PTU: propiltiourasil, Doz: ilaç dozu, süre: medikal tedavi süresi

Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Lökopeni

Medikal tedavi başlanan 6 hastada (%9,7) lökopeni saptandı. Lökopeni gelişen hastaların yaşları ortalama $10,4 \pm 4,1$ yıl idi. Lökopeni gelişen 2 hasta MTZ, 4 hasta PTU almakta idi. Hastaların serum lökosit sayısı 2600-3900/ μ L arasında değişmekte idi. Medikal tedavi başladıktan sonra lökopeni gelişene kadar geçen süre ortanca 8 ay (0,1 ay-56 ay) idi. Hastaların aldığı ilaç dozları PTU 3,4-7,4 mg/kg/gün, MTZ alan 2 hastada ise 0,75 ve 0,93 mg/kg/gün idi. Lökopeni gelişen 3 hastaya cerrahi tedavi, 1 hastaya RAI tedavisi uygulandı, 1 hastada MTZ tedavisine geçildi, 1 hastada ise MTZ dozu azaltıldı. İzlemde lökopeni tekrarlamadı.

Lökopeni, 1 hastada MTZ tedavisi başlandıktan 3 gün sonra gözlemlendi. Bu hasta 5,1 yaşında Graves hastalığı tanısı almıştı. Hastanın ayrıca Down Sendromu, tip 1 diyabet ve vitiligosu mevcuttu, hastada hipertiroidi diabetik ketoasidoz tanısı ile yoğun bakıma yatırıldığında saptandı. Hastanın tanı esnasında, MTZ tedavisi öncesi serum lökosit sayısı 10.000/ μ L, absolü nötrofil sayısı (ANS) 9000/ μ L idi. Metimazol 1 mg/kg/gün 2 dozda başlanan hastada tedavinin 6. dozundan sonra serum lökosit sayısı 3400/ μ L, ANS sayısı 1400/ μ L saptandı. Hastada ateş ve herhangi bir enfeksiyon odağı saptanmadı. Metimazol tedavisi kesildikten 1 hafta sonra serum lökosit ve ANS sayısı normale dönen hastada ilaca bağlı idiosenkrazik reaksiyon düşünüldü. Hastanın MTZ tedavisi kesildi ve total tiroidektomi yapıldı. Lökopeni gelişen hastaların özellikleri Tablo 4.20 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.20. Antitiroid ilaç tedavisine bağlı lökopeni gelişen hastaların özellikleri.

	Yaş (yıl)	Doz (mg/kg/gün)	BK (/ μ L)	Süre (ay)	Tedavi değişikliği
MTZ (n=2)	12,9	0,75	3900	1,8	Doz azaltıldı.
	5,1	0,93	3400	*0,1	Cerrahi
PTU (n=4)	7,1	7,1	3400	14	Cerrahi
	15,1	5,1	3600	1	Cerrahi
	17,4	3,4	2600	56	RAI tedavisi
	12,2	7,4	2900	18	MTZ'ye geçildi.

BK: Beyaz küre sayısı/ μ L, MTZ: metimazol, PTU: propiltiourasil, Yaş (yıl): Başvuru yaşı, Doz: ilaç tedavisi dozu, süre: tedavi süresi

Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Trombositopeni

Antitiroid ilaç tedavisine bağlı trombositopeni 2 hastada gözlemlendi. Hastaların yaşları 11,2 ve 16 yıl idi. Her 2 hasta da MTZ tedavisi almakta idi. Serum trombosit sayısı sırası ile 123.000/ μ l ve 108.000/ μ l idi. Hastalar 0,5-0,6 mg/kg/gün dozunda MTZ tedavisi almakta idi. İlaç yan etkisi gelişmeden önce MTZ tedavi süresi 6 ay ve 13 ay idi. Metimazol tedavisi trombosit sayısı normale gelene kadar kısa süre için kesildi. İzlemede MTZ tekrar başlanan hastalarda trombositopeni tekrarlamadı.

Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Artrit

Antitiroid ilaç tedavisine bağlı 2 kız hastada artrit gözlemlendi. Her 2 hasta da MTZ tedavisi almakta idi. Artrit 1 hastada tedavinin 2. ayında, diğesinde ise tedavinin 1. ayında gelişti. Hastalar sırası ile 0,6 ve 0,9 mg/kg/gün dozunda MTZ tedavisi almakta idi. Hastaların serum kompleman 3 (C3) ve kompleman 4 (C4), antinükleer antikor (ANA), çift sarmallı DNA antikor (anti-dsDNA) düzeyleri normal aralıktaydı. Hastalarda ilaca bağlı lupus düşünülmedi. Antitiroid ilaç tedavisi kesildi ve hastalara RAI tedavisi uygulandı. İlaç tedavisi kesildikten sonra artrit bulguları düzeldi.

Artrit gelişen hastaların özellikleri Tablo 4.21 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.21. Antitiroid ilaç tedavisine bağlı artrit gelişen hastaların özellikleri.

Yaş yıl	sT3 pmol/L	sT4 pmol/L	TSH μ IU/mL	TSHRAB U/L	antiTPO IU/ml	antiTG IU/ml
17,5	30,72	71	0,006	>40	406	23,6
17,2	18,93	51	0,01	5,9	164	206
Normal Değerler	3,1-6,8	12-22	0,27-4,2	0-1	0-60	0-40

sT3: serbest triiodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: tiotropin, anti-TG: antitiroglobulin antikor, anti-TPO: tiroid peroksidaz antikor, TSHRAB: TSH reseptör antikor

Antitiroid İlaç Tedavisine Bağlı Allerjik Döküntü

Antitiroid ilaç tedavisine bağlı allerjik döküntü gelişen hasta 5 yaşında başka bir merkezde Graves hastalığı tanısı almıştı. Hastanın tanı anında sT3 düzeyi 18,7 pmol/L (3,1-6,8), sT4 düzeyi 41 pmol/L (12-22), TSH düzeyi 0,005 μ IU/mL (0,27-4,2), TSHRAB düzeyi 127 U/L (0-9), antiTPO>3000 IU/ml (0-60), antiTG 2325 IU/ml (0-40) idi. Hasta 7 yaş 4 aylıkken hastanemize başvurdu. Hastaya PTU

tedavisi başlandığı ve kaşıntılı allerjik döküntü nedeni ile MTZ tedavisine geçildiği öğrenildi. MTZ tedavisi ile de allerjik döküntüsü tekrarlaması üzerine MTZ tedavisinin 2 ay süre sonunda kesildiği, MTZ tedavisi kesildikten 6 ay sonra hipertiroidi nedeni ile tekrar MTZ başlandığı ve 2,5 ay süre ile MTZ tedavisi verildiği öğrenildi. Metimazol tedavisi kesildikten 14 ay sonra hipertiroidi bulguları tekrarlayan hastaya β -bloker ve PTU tedavisi başlandığı, allerjik döküntü nedeni ile PTU tedavisinin 3 gün sonunda kesildiği öğrenildi. Hasta hipertiroidinin devam etmesi ve medikal tedavi kullanılamaması nedeni ile yönlendirilmişti. Hastanın lupus antikoagulanı, ANA, antidsDNA, antihiston antikorları negatif saptandı. Hastanın hastanemize başvuruda TSH 0,807 μ IU/ml (0,27-4,2), sT3 4,82 pmol/l (3,1-6,8), sT4 10,01 pmol/l (12-22) idi. Tiroid sintigrafisi diffüz hiperaktif, hiperplazik tiroid bezi ile uyumlu idi. Hastaya herhangi bir ilaç tedavisi başlanmadı, izleminin 3. ayında hastada hipotiroidi gelişti.

4.2.6. Graves Hastalığı Tanısı Alan ve Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulanan Hastaların Özellikleri

Graves hastalığı tanısı alan 19 hastaya izlemde radyoaktif iyot (RAI) tedavisi verildi. Bunların 5'ine 2 doz RAI tedavisi uygulandı. İkinci RAI dozundan sonra hipertiroidisi devam eden 1 hastada tiroidektomi yapıldı. Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hastaların 16'sı kız, 3'ü erkek idi. Hastaların tanı yaşı ortalama $11,6 \pm 3,7$ yıl, RAI tedavisi uygulandığında yaş ise ortalama $14,8 \pm 3,2$ yıl idi. Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hastaların RAI total dozu ortanca: 10 mCi (3 mCi-25 mCi) idi. Birinci RAI tedavisi dozu ortalama $8,6 \pm 5,7$ miliküri (mCi) idi. Birinci doz RAI tedavisi sonrası 13 hastada hipotiroidi gelişti, 1 hastada tiroid hormonları normal seyretti, 5 hastada ise hipertiroidi devam etti. Birinci RAI tedavisi sonrası hipotiroidiye kadar geçen süre ortalama $2,5 \pm 0,9$ ay idi. Hipertiroidisi devam eden 5 hastaya ikinci doz RAI tedavisi verildi. İkinci RAI tedavisi dozu $9,4 \pm 3,72$ mCi idi. İkinci doz RAI tedavisi verilen hastaların 4'ü hipotiroidiye girerken, 1'inde hipertiroidi devam etti ve 6 ay sonra total tiroidektomi uygulandı. İkinci RAI tedavisi sonrası hipotiroidiye kadar geçen süre ortalama $1,6 \pm 0,7$ ay idi. Birinci ve ikinci doz RAI tedavisi arası süre ortanca 6 ay (4-8 ay) idi. İki doz RAI tedavisine rağmen hipotiroidi sağlanamayan 17,5 yaşında kız hastaya 4 ay ara ile sırası ile 6 mCi ve 15 mCi olmak üzere toplam 21 mCi RAI tedavisi uygulanmıştı. İkinci RAI tedavisinden

6 ay sonra hipertiroidi bulgularının devam etmesi üzerine total tiroidektomi yapıldı. Hastanın tanıda ve izlemde TSHRAb titreleri 40 U/l'in (normali <1 U/l) üzerinde idi. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası hipotiroidi sağlanamayan ve tiroid hormonları normal seyreden diğer hastaya ise tek doz 3 mCi dozunda RAI tedavisi uygulanmıştı. Bu hastada RAI tedavisinden itibaren 6 yıl geçmesine rağmen hipotiroidi gelişmemiştir.

Radyoaktif iyot tedavisi uygulandığında 2 hasta 10 yaşından küçüktü. Bu hastaların tanı yaşları 6,7 ve 6,6 yıl, RAI tedavisi uygulandığında yaşları ise sırası ile 8 ve 8,6 yıl idi. Radyoaktif iyot tedavisi nedeni 8 yaşında RAI tedavisi uygulanan hastada Epstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ve sekonder transaminaz yüksekliği nedeni ile antitiroid ilaç tedavisinin kullanılmaması idi. Diğer hastada ise 2 yıl süre ile medikal tedavi uygulanmasına rağmen remisyona girmemesi ve relaps nedeni ile RAI tedavisi tercih edildi. Hastalara sırası ile 8 mCi ve 10mCi RAI tedavisi uygulandı. Hastalarda tek doz RAI tedavisi sonrası hipotiroidi sağlandı ve Na-L tiroksin tedavisi başlandı.

RAI tedavisi verilen hastaların özellikleri Tablo 4.22 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.22. Radyoaktif iyot tedavisi verilen hastaların özellikleri.

	Ort.±SS	Min.	Maks.
RAI öncesi toplam medikal tedavi süresi (ay)	31,8±18,8	1	75
Tanı yaşı (yıl)	11,6±3,7	5,5	17,5
RAI tedavisi uygulama yaşı (yıl)	14,8±3,2	8	20,5
Birinci RAI dozu (mCi)	8,6±5,7	3	25
İkinci RAI dozu (mCi)	9,4±3,7	6	15
RAI total doz (mCi)	11,1±6,1	3	25
Birinci RAI tedavisi-hipotiroidi arası süre (ay)	2,5±0,9	1,5	5
İkinci RAI tedavisi-hipotiroidi arası süre (ay)	1,6±0,7	1	2,6
İki RAI tedavisi arası süre (ay)	6,3±1,6	4	8

RAI: Radyoaktif iyot, mCi: miliküri, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: maksimum

Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hastaların hepsinde tiroid hacmi yaş ve cinse göre normalin üzerinde idi. Hastaların RAI tedavisi öncesi 4. saat RAI uptake

(RAI4) yüzdesi %15-%88 arasında, 24. saat RAI uptake (RAI24) yüzdesi %17-%92 arasında idi.

Hastaların RAI tedavisi uygulandığında yaş, RAI tedavisi dozları (mCi) ve tiroid dokusu başına $\mu\text{Ci}/\text{gram}$ olarak Tablo 4.23 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.23. Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hastaların RAI tedavisi dozları.

Yaş (yıl)	1. RAI dozu (mCi)	2. RAI dozu (mCi)	1. RAI dozu $\mu\text{Ci}/\text{gram}$	2. RAI dozu $\mu\text{Ci}/\text{gram}$
8	8		345	
8,7	10		343	
11,5	6	6	130,8	136
12,5	5		238	
12,7	6		188	
13	6		279	
13,6	7		208	
13,8	3		92,9	
14,5*	20			
14,8	4		136	
15,6	3	10	29,3	97,7
16,7	8		180	
17,1	13		278	
17,2	12		380	
17,4*	10		194	
17,5	6	15	95	269
17,7	4	6	148	194,7
17,8*	8	10	92,3	158,6
20,5	25			

Yaş: RAI tedavisi uygulandığındaki yaş, mCi: miliküri, μCi : mikroküri, RAI: Radyoaktif iyot
*TSH reseptör antikoru negatif bulunan kız kardeşler

Radyoaktif İyot Tedavisi Tercih Nedenleri

Radyoaktif iyot tedavisi nedenleri 14 hastada ilaç tedavisi ile remisyonun sağlanamaması veya relaps, 4 hastada ilaç yan etkisi, 1 hastada ise EBV enfeksiyonu

ve sekonder transaminaz yüksekliği nedeni ile antitiroid ilaç tedavisinin kullanılmaması idi. Radyoaktif iyot tedavisi tercih nedenleri Tablo 4.24 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.24. Radyoaktif iyot tedavisi tercih nedenleri.

	n (%)
RAI	19 (30,6)
Remisyona girmemesi / Relaps	14 (74)
İlaç yan etkisi	4 (21)
Lököpeni ve remisyona girmemesi	1
Artrit	2
Transaminaz yüksekliği	1
EBV enfeksiyonu, transaminaz yüksekliği	1 (5)

EBV: Ebstein Barr virüs enfeksiyonu, RAI: Radyoaktif iyot

Tek veya İki Doz Radyoaktif İyot Tedavisi Alan Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Graves hastalığı tanısı alan ve izlemde RAI tedavisi uygulanan hastalardan tek doz ve iki doz RAI tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında demografik veriler, başvuru semptomları, fizik muayene bulguları, serum tiroid hormonları açısından her 2 grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tek doz RAI tedavisi alan hastalarda (n=14) birinci RAI tedavisi dozu ortalama $9,79 \pm 6,17$ mCi iken (3 mCi-25 mCi), iki doz RAI tedavisi alan hastalarda (n=5) birinci RAI tedavisi dozu ortalama $5,4 \pm 1,94$ mCi (3 mCi-8 mCi) idi ($p=0,093$). İki doz RAI tedavisi alanlarda tek doz RAI alanlara göre birinci RAI tedavisi dozu daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Tek doz RAI tedavisi alan hastalarda medikal tedavi süresi ortanca 34 ay (1-56 ay) iken, iki doz RAI tedavisi alan hastalarda ortanca 39 ay (2-75 ay) idi ($p=0,745$).

Tek ve iki doz RAI tedavisi alan hastaların özellikleri Tablo 4.25 ve 4.26 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.25. Tek ve iki doz RAI tedavisi alan hastaların özellikleri.

	Tek doz RAI (n=14) Ort± SS	İki doz RAI (n=5) Ort± SS	p
Başvuru yaşı (yıl)	11,9±3,5	14,1±2,4	0,151
Tanı yaşı (yıl)	11,1±3,3	12,9±4,5	0,355
RAI uygulandığında yaş (yıl)	14,3±3,4	16±2,7	0,165
VA (kg)	38,9±11,7	44,5±11,00	0,292
VKİ SDS	-0,06±1,14	-0,67±1,20	0,343
Boy SDS	0,63±1,05	0,14±1,42	0,562
sT3 (pmol/l)	26,55±13,31	34,63±14,64	0,225
sT4 (pmol/l)	62,40±28,67	56,18±32,52	0,673
TSH (µIU/mL)	0,005±0,003	0,006±0,004	0,581
Birinci RAI dozu (mCi)	9,79±6,17	5,40±1,94	0,093
Birinci RAI dozu (*µCi/gram)	225,62±80,14	99,08±45,63	0,093
RAI total dozu (mCi)	9,78±6,17	14,8±4,54	0,051
Tiroid hacmi (ml)	20,4±8	25,9±13,4	0,425

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart sapma skoru, sT3: serbest triiyodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: Tirotropin, RAI: Radyoaktif iyot, mCi: miliküri, *µCi/gram: mikroküri/gram.

Tablo 4.26. Tek ve iki doz RAI tedavisi alan hastaların TSHRab pozitiflik oranı ve TSHRab titresinin derecesi.

	Tek doz RAI (n=14) n (%)	İki doz RAI (n=5) n (%)
TSHRab pozitifliği	13 (92,9)	4 (80)
TSHRab titresinin derecesi		
Hafif	5 (38,5)	1 (20)
Orta	6 (46,2)	1 (20)
Ağır	2 (15,3)	2 (40)
TSHRab negatif	1 (7,1)	1 (20)

TSHRab: TSH reseptör antikor

4.2.7. Graves Hastalığı Tanısı Alan ve Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastaların Özellikleri

Graves hastalığı tanısı ile izlenen 11 hastaya (%17,7) izlemde cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi öncesi medikal tedavi süresi ortanca 9 ay (3 gün-53 ay) idi. Cerrahi nedenleri 5 hastada ilaca bağlı yan etki, 4 hastada tiroid ultrasonografisinde multiple nodül saptanması, 1 hastada iki doz RAI tedavisine yanıtızsızlık, 1 hastada ise medikal tedavi ile remisyona girmemesi idi. Cerrahi nedenleri Tablo 4.27’de özetlenmiştir.

Tablo 4.27. Cerrahi nedenleri.

	n (%)
İlaç yan etkisi	5 (45,5)
Transaminaz yüksekliği	2
Lökopeni	2
Lökopeni ve tiroid USG’de multiple nodül	1
Tiroid USG’de multiple nodül	4 (36,5)
Nodül ve medikal tedavi ile remisyonun sağlanamaması	2
Nodül ve TİİAB’de papiller CA şüphesi	1
Multiple nodül	1
İki doz RAI tedavisine yanıtızsızlık	1 (9)
Medikal tedavi ile remisyona girmemesi	1 (9)
Cerrahi müdahale	11 (100)

RAI: Radyoaktif iyot tedavisi, TİİAB: tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

Graves hastalığı nedeni ile cerrahi tedavi uygulanan 10 hastaya (%90,9) total ya da totale yakın tiroidektomi, 1 hastaya ise bilateral subtotal tiroidektomi uygulandı. Cerrahi tedavi uygulanan 5 hastada (%45,5) cerrahiye bağlı komplikasyon gelişti. Cerrahiye bağlı komplikasyonlar arasında 2 hastada kalıcı hipoparatiroidi, 2 hastada geçici hipokalsemi, 1 hastada ise operasyon yerinde keloid oluşumu gözlemlendi.

Cerrahi tipi Tablo 4.28 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.28. Graves hastalığı nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda cerrahi tipi.

Cerrahi tipi	n (%)
Total tiroidektomi	8 (72,7)
Totale yakın tiroidektomi	2 (18,2)
Bilateral subtotal tiroidektomi	1 (9,1)

Graves hastalığı tanısı alan ve tiroidektomi uygulanan hastaların tümünde operasyondan sonra hipotiroidi gelişti ve idame dozda Na-L tiroksin tedavisi başlandı. Hipoparatiroidi gelişen hastalara ise ilave olarak aktif D vitamini (kalsitriol) ve oral kalsiyum tedavisi verildi.

Cerrahi tedavi uygulanan 2 hastada patoloji sonucu papiller tiroid karsinomu ile uyumlu bulundu. Diğer hastalarda ise diffüz hiperplazi saptandı.

4.3. Diğer Hipertiroidi Nedenleri

4.3.1. Hashimoto Tiroiditine Bağlı Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Özellikleri

Hipertiroidi ile başvuran hastaların 13'ü (%16,3) Hashimoto tiroiditine bağlı hipertiroidi tanısı aldı. Hastaların 12'si (%92,3) kız, 1'i (%7,7) erkek idi. Hastaların ortalama tanı yaşı $12,4 \pm 4,1$ yıl idi. Hastaların 9 (%69,2)'u pubertal, 4 (%30,8)'ü prepubertal idi. Pubertal dönemde başvuran hastaların 8'i (%88,9) kız, 1'i (%11,1) erkek idi. Başvuru semptomları, 6 hastada (%46,2) boyun şişliği, 5 hastada (%38,5) sinirlilik, 5 hastada (%38,5) sıcak intoleransı, 4 hastada (%30,8) halsizlik, 4 hastada (%30,8) terleme, 3 hastada (%23,1) çarpıntı, 3 hastada (%23,1) dikkat eksikliği, 2 hastada (%15,4) kilo kaybı/kilo alamama, 2 hastada (%15,4) ellerde titreme idi. Hastaların VKİ ortalama $0,44 \pm 1,20$, boy SDS $-0,22 \pm 1,45$ idi. Fizik muayenede 11 hastada (%84,6) guatr, 10 hastada (%76,9) taşikardi, 5 hastada (%38,5) nabız basıncı artışı, 3 hastada (%23,1) ellerde tremor mevcut idi. Hastaların hiçbirisinde oftalmopati saptanmadı.

Hashimoto tiroiditine bağlı hipertiroidi tanısı alan hastalardan 6'sında yalnız antiTPO düzeyi pozitif, 3 hastada yalnız antiTG, 2 hastada hem antiTG hem antiTPO

düzeyi pozitif, 2 hastada ise yalnız mikrozomal antikor pozitif idi. TSH reseptör antikoru tüm hastalarda negatif bulundu. Hastaların 5'ine sadece β -bloker, 5'ine PTU, 3'üne MTZ tedavisi verildi. Antitiroid ilaç tedavisi alan hastalarda medikal tedavi süresi ortanca 4,25 ay (1,7-7 ay) idi. Dokuz hastada ötiroidi, 3 hastada hipotiroidi gelişti. Bir hasta izlemiden çıktığı için son durumu bilinmiyor. İzlem süresi ortanca 2 yıl (4 ay-6 yıl) idi.

Graves Hastalığı ve Hashimoto Tiroiditi Olan Hastaların Karşılaştırılması

Graves hastalığında başvuruda sinirlilik ve gözlerde dışarı doğru belirginleşme şikayetleri Hashimoto tiroiditine göre anlamlı oranda daha yüksek idi (sırası ile $p=0,049$, $p=0,001$). Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalarda başvuruda gözlerde dışarı doğru belirginleşme, iştah artışı ve hiperaktivite saptanmadı. Ailede hipertiroidi öyküsü Graves hastalığı tanısı alan 15 hastada (%24,2) mevcut iken, Hashimoto tiroiditinde 1 hastada (%7,7) saptandı.

Graves hastalığı tanısı alan hastaların %56,5'inde oftalmopati gözlenirken, Hashimoto tiroiditinde oftalmopati saptanmadı ($p<0,001$). Graves hastalığında tanı esnasında ortalama sT3 ve sT4 düzeyi Hashimoto tiroiditinde göre anlamlı oranda yüksek, TSH düzeyi ise Hashimoto tiroiditine göre anlamlı oranda düşük idi (sırası ile $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,038$).

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditine bağlı hipertiroidisi olan hastaların özellikleri Tablo 4.1, 4.2 ve 4.29 ve 4.30 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.29. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların laboratuvar bulguları ve diğer özelliklerinin karşılaştırılması.

	Graves Hastalığı (n=62) (Ort.±SS)	Hashimoto Tiroiditi (n=13) (Ort.±SS)	p
Tanı Yaş	11,59±3,65	12,41±4,15	0,356
VKİ SDS	0,04±1,05	0,44±1,20	0,453
Boy SDS	0,38±1,22	-0,22±1,45	0,158
sT3 (pmol/L)	26,43±12,44	11,79±8,54	<0,001
sT4 (pmol/L)	55,59±23,51	35,40±13,94	0,002
TSH (µIU/mL)	0,008±0,01	0,01±0,01	0,038
Tiroid hacmi (ml)	18,44±10,99	14,13±7,49	0,174
Toplam tedavi süresi (ay)	28,3±18,02	4,32±2,48	0,003
İzlem süresi (yıl)	3,94±0,3	2,46±1,85	0,127

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi, sT3: serbest triiyodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: Tirotropin

Tablo 4.30. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi alan hastaların son durum bilgileri

	Graves Hastalığı (n=62) n (%)	Hashimoto Tiroiditi (n=13) n (%)	p
Son durum			0,009
Hipotiroid	33 (53,2)	3 (23,1)	
Ötiroid	16 (25,8)	9 (69,2)	
Halen tedavi alan	10 (16,1)	0	
İzlemden çıkan	3 (4,8)	1 (7,7)	

4.3.2. İlaç ya da Sitokin Tedavisine Bağlı Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Özellikleri

Amiodaron Tedavisine Bağlı Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Özellikleri

Çocuk kardiyoloji polikliniğinde izlenen ve amiodaron kullanmaları sebebi ile tiroid hormonları değerlendirilen 3 hastada amiodaron kullanımına bağlı hipertiroidi tespit edildi. Hastalarda hipertiroidiyi düşündüren herhangi bir semptom yoktu. Hastalar başvuru öncesi 21-36 aydır amiodaron tedavisi almakta idi. Amiodaron kullanım endikasyonları 2 hastada dilate kardiyomiyopati (DKMP) ve aritmi, 1 hastada ise aritmi idi. Fizik muayenede 3 hastada da guatr mevcuttu, hastaların hiçbirisinde oftalmopati yoktu ve tanı anında antiTG, antiTPO ve TSHRAb düzeyleri negatif bulundu. Tiroid sintigrafisi yapılan iki hastada radyoaktif madde tutulumu azalmış idi. Hastalardan 1 hastaya MTZ ve metilprednizolon, 1 hastaya PTU tedavisi verilmiştir, 1 hasta ise antitiroid ilaç tedavisi başlanmadan takip edilmiştir. Amiodaron tedavisi kesilen hastaların tiroid hormonları normal aralıkta seyretmiştir. Amiodaron tedavisi alan hastaların özellikleri Tablo 4.31 ile özetlendi.

Tablo 4.31. Amiodaron tedavisine bağlı hipertiroidi tanısı alan hastaların özellikleri.

Yaş (yıl)	sT3 (pmol/l)	sT4 (pmol/l)	TSH (µIU/ml)	Tedavi
14,2	8,81	37,23	0,008	MTZ ve MPZ
12,6	6,12	51,33	<0,005	Klinik izlem
9,9	13,52	40,94	<0,005	PTU
Normal değerler	3,1-6,8	12-22	0,27-4,2	

sT3: serbest triiyodotironin, sT4: serbest tiroksin, TSH: Tirotropin

İnterferon Tedavisine Bağlı Hipertiroidi Tanısı Alan Hastaların Özellikleri

Pediyatrik gastroenteroloji polikliniğinde kronik hepatit C nedeni ile interferon (IFN) ve ribavirin tedavisi kullanmakta olan 13,6 yaşında kız hastada tedavinin 8. ayında hipertiroidi tespit edildi. Hastanın halsizlik dışında hipertiroidiyi düşündüren ek şikayeti yoktu. Hastanın sT3 düzeyi 11,7 pmol/l, sT4 düzeyi 39,9 pmol/l, TSH

düzeyi 0,008 μ IU/ml, TSHRAb ve antiTPO düzeyleri negatif idi. Tiroid ultrasonografisinde bilateral tiroid parankiminde heterojenite, tiroid sintigrafisinde kısmi süpresyon saptandı. Hastaya 2 ay süre ile PTU ve propranolol tedavisi verildi. PTU tedavisi kesildikten sonra hastanın tiroid hormonları normal sınırlarda bulundu. Hastanın IFN tedavisi 1 yıl süre sonunda kesildi.

4.3.3. TSH Reseptör Gen Aktive Edici Mutasyona Bağlı Hipertiroidi

TSH reseptör aktivasyon mutasyonu düşünülen hasta 11 aylıkken Hollanda'da taşikardi nedeni ile yapılan tetkiklerinde hipertiroidi tanısı almıştı. Öyküsünden, 38 yaşındaki annenin 3. gebeliğinden normal spontan vajinal yol ile 3330 gram ağırlığında doğduğu, prenatal USG'de mikrosefalisinin saptandığı, 6 aylıkken desteksiz oturduğu, 10 aylıkken emeklemeye başladığı, 5 aylıktan itibaren boyunun hızlı uzadığı öğrenildi. Hastanın 11 aylıkken tanı anında yapılan tetkiklerinde sT4 düzeyi 53 pmol/l (12-22), TSH < 0,01 μ IU/ml (0,27-4,2), TSHRAb, antiTG ve antiTPO düzeyi negatif idi. Hastanemize başvuruda 13 aylıktı ve fizik muayenesinde vücut ağırlığı 10 kg (25-50 persentil), boyu 81,5 cm (90-97 persentil), baş çevresi 45 cm (25-50 persentil) idi. Sistem muayeneleri taşikardi haricinde normaldi, guatr ve ekzoftalmus yoktu. Kemik yaşı 5 yaş ile uyumlu idi. Tiroid ultrasonografide tiroid sağ lob multinodüler ve normalden büyük, sintigrafide tiroid sağ lob aktivite tutulumu artmış olarak izlendi. Hastada tiroid otoantikörlerinin negatif olması, kemik yaşı ileriliği, intrauterin mikrosefalisinin tesbit edilmesi nedeni ile nonotoimmün hipertiroidi ile düşünüldü. Aile yurtdışında yaşadığı için izlemine Hollanda'da devam etti. Hastaya Hollanda'da subtotal tiroidektomi uygulandığı ve halen ötiroid olarak izlendiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Hipertiroidi çocuklarda erişkinlere göre nadirdir (3). Çocuklarda hipertiroidinin ana nedeni Graves Hastalığı'dır (3,9). İnfantil dönemde başlayabilse de 4 yaşından küçük çocuklarda nadiren görülür. Kızlar erkeklerden daha sık gözlenmektedir (4,9). Kız/erkek oranı 5/1'dir (17). Pubertede insidansı en yüksektir (9).

Literatür ile uyumlu olarak hipertiroidi ile başvuran hastalarımızın büyük çoğunluğu (%77,5) Graves hastalığı tanısı almıştır. Kızlarda (%72,6) daha sık gözlenmiştir. Graves hastalığı tanısı alan hastaların çoğunluğu pubertal dönemde başvurmuştur. Puberte öncesi dönemde kız/erkek oranı 1,3/1 iken pubertal dönemde ise kız/erkek oranı 4,6/1 olarak saptanmıştır (p=0,031). Hipertiroidiye yol açan ikinci en sık neden Hashimoto tiroiditi olarak saptanmıştır.

Graves hastalığı tanısı alan hastalarda başvuruda sinirlilik ve gözlerde dışarı doğru belirginleşme Hashimoto tiroiditine göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (sırası ile p=0,049, p=0,001). Başvuru sırasında; çarpıntı, terleme, kilo kaybı/kilo alamama, halsizlik, ellerde titreme, uyku bozukluğu yakınmaları Graves hastalığında daha yüksek oranda görülmüştür, ancak istatistiksel anlamlı sonuca ulaşmamıştır. Bunun nedeninin Hashimoto tiroiditi olan hastaların sayıca az olması olduğu düşünülmüştür. Hashimoto tiroiditi olan hiçbir hastada iştah artışı, hiperaktivite ve gözlerde dışarı doğru belirginleşme yakınmaları saptanmamıştır. Fizik muayenede, Hashimoto tiroiditinde oftalmopati saptanmamıştır. Oftalmopati, Graves hastalığına spesifiktir ve fizik muayenede saptanması durumuna Graves hastalığına işaret etmektedir. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinin her ikisinde de fizik muayenede en belirgin bulguların; guatr ve taşikardi olduğu saptanmıştır. Hormonal değerlendirmede; serum serbest T3, sT4 düzeyi Graves hastalığında Hashimoto tiroiditine göre anlamlı oranda yüksek, serum TSH düzeyi ise anlamlı oranda düşük bulunmuştur (sırası ile p<0,001, p=0,002, p=0,038). Hormonal değerlendirmede; hipertiroidisi ağır olan hastalarda öncelikle Graves hastalığı düşünülmelidir.

Nabhan ve ark.'nın (112) çalışmasında 8 hashitoksikoz tanısı alan çocukta hipertiroidi süresi 31-168 gün saptanmıştır ve hastaların hepsinde hipertiroidi spontan düzelmiş ve bunu takiben ötiroidi veya hipotiroidi gelişmiştir (112).

Wasniewska ve ark.'nın (77) çalışmasında persistan TSHRAb'u negatif olan 14 Hashitoksikoz tanısı alan çocuğun tanıda daha ağır klinik bulguları olan 4'ü hariç diğer 10 hastada herhangi bir tedavi uygulanmadan izlemde ötiroidi veya hipotiroidi gelişmiş, relaps gözlenmemiştir. Hipertiroidi süresinin 3-23 ay arasında değiştiği bildirilmiştir.

Bu çalışmada Hashimoto tiroiditinde hipertiroidinin geçici olduğunu yansıtır şekilde medikal tedavi süresi Graves hastalığına göre anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur ($p=0,003$). İzlemde tüm hastalarda ötiroidi ya da hipotiroidi gelişmiş, relaps gözlenmemiştir.

Graves hastalığı klinik belirtilerinin puberte öncesi ve pubertal dönemdeki çocuklarda farklı olup olmadığı konusu tartışmalıdır (4). Lazar ve ark. (11) puberte öncesi çocukların daha sık olarak az kilo alımı, sık dışkılama yakınmaları ile başvururken, adölesanların ise tipik olarak sinirlilik, halsizlik, çarpıntı, sıcak intoleransı, ince tremor ve guatr ile belirti verdiklerini bildirmişlerdir. Bazı klinisyenler ise bu farklılıkların bireysel ve yaştan bağımsız olduğunu düşünmektedir (20).

Çalışmamızda, başvuruda ellerde titreme şikayeti pubertal dönemde başvuran hastalarda daha yüksek oranda gözlenmiştir ($p=0,033$). Sinirlilik, çarpıntı, terleme, halsizlik, ellerde titreme, sıcağa tahammülsüzlük yakınmaları da pubertal dönemde daha yüksek oranda görülmüş olmakla birlikte istatistiksel anlamlı sonuca ulaşmamıştır. Ellerde tremor, sistolik kan basıncı artışı, artmış nabız basıncı ve guatr pubertal çocuklarda daha yüksek oranda görülmekle birlikte istatistiksel anlamlı sonuca ulaşmamıştır. Fizik muayenede taşikardi puberte öncesi çocuklarda anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır ($p=0,037$).

Yaşı daha küçük olan çocuklarda hipertiroidi tanısının geç konulduğu ve buna bağlı olarak hastalarda hızlı boy artışı ve kemik yaşında ilerleme saptandığı ve başvuruda vücut ağırlıklarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (4,20,48,111,113). Bu çalışmamızda boy SDS puberte öncesi ve pubertal grupta benzer oranda iken, VKİ SDS puberte öncesi çocuklarda anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır ($p=0,037$).

Shulman ve ark.'nın (48) otoimmün hipertiroidili çocukları değerlendirdikleri çalışmasında; puberte öncesi çocuklarda başvuru sırasında serum T3 düzeyleri pubertal gruptan daha yüksek bulunmuştur. Puberte öncesi çocuklarda hipertiroidi

tanısının adölesanlara göre daha geç konulduğu ve tanıda gecikmenin başvuru sırasındaki daha yüksek T3 düzeylerinden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (48) . Puberte öncesi çocuklarda tipik olarak; T4, T3 ve TSHRAb düzeylerinde artışın daha belirgin olduğu bildirilmiştir (4,20,48,113). Bunun nedeninin, küçük çocukların şikayetlerini tam anlatamaması ve küçük yaşlarda hastalığın insidansının düşük olmasından dolayı hipertiroididen şüphe edilmemesi olabilir. Bizim çalışmamızda serum sT3, sT4, TSH düzeyleri puberte öncesi ve pubertal çocuklar arasında benzer idi (sırası ile p=0,608, 0,423, 0,326).

TSH reseptör antikorları Graves hastalığına spesifiktir. Çoğu hastada değişen titrelerde tespit edilebilir (7,21) . Graves hastalığında yeni tanı alan ve henüz tedavi almamış hastaların %95'inden fazlasında TSHRAb pozitif saptanmaktadır (114). Bizim çalışmamızda Graves hastalığı tanısı koyduğumuz olgularda %95,2 oranında TSHRAb pozitif bulunmuş, %4,8 olguda TSHRAb negatif bulunmuştur.

Son dönemde yapılan çalışmalarda antitiroid ilaç tedavisi öncesinde ve tedavi kesilmesi sırasında bakılan TSHRAb düzeylerinin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (115-119). Kaguelidou ve ark.'nın (3) çalışmasında Graves hastalığı tanısı alan çocuklarda serum TSHRAb düzeylerinin, tanı anında 5 yaş ve altında olan hastalarda 5 yaşından büyüklere göre ve başlangıç klinik belirtileri ağır olarak değerlendirilen hastalarda ağır olmayan gruba göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastanemizde TSHRAb düzeyi TBII ikinci jenerasyon tetkik yöntemleri ile ölçülmektedir. Çalışmamızdaki hastalarda TSHRAb düzeylerinin son 12 yılda aynı yöntem (RIA) ancak referans aralıkları birbirinden farklı olan 3 ayrı kit ile ölçülmüş olması TSHRAb titrelerinin karşılaştırılmasına olanak vermemiştir. Ayrıca TSHRAb'nin 40 U/L'nin üzerindeki değerlerinin titre edilememesi nedeni ile bu değerlerin üzerindeki sonuçlar için kesin değer bildirilememiştir. Ancak, TSHRAb titreleri kendi referans aralığı içerisinde hafif, orta, ağır olarak gruplandırılmıştır. Bizim çalışmamızda, TSH reseptör antikor titresinin derecesi açısından (hafif, orta, ağır) prepubertal ve pubertal hastalar arasında fark saptanmamıştır (p=0,199).

Graves hastalığında hipertiroidinin nedeni tiroid stimulan antikorlar olsa da, hastaların az bir kısmında tiroid stimulan antikor düzeyi çok düşük veya saptanamayacak düzeydedir (21). Bunun nedeni kullanılan tetkik yönteminin

duyarsız olması, antikorların sadece tiroid bezi içerisinde üretilmesi veya tanının yanlış olması olabilir (21). Teorik olarak TSHRAb negatif Graves hastalığı mevcut olmamalıdır. Ancak TSHRAb tetkik yöntemlerinin sensitivitesinin düşük olması yanlış negatif sonuçtan sorumlu olabilir. TSHRAb negatif olduğu düşünülen Graves hastalığı tanısı alan hastalarda hipertiroidinin daha hafif seyirli olduğu gösterilmiştir (114,120,121).

Bizim çalışmamızda, etyolojik sınıflandırma gereği TSHRAb'si pozitif olan tüm hastalar Graves hastalığı olarak değerlendirildi. Bu hastaların klinik bulguları ve klinik seyirleri Graves hastalığı ile uyumlu idi. Öte yandan, gene tanım gereği TSHRAb negatif, tiroid antijenlerine karşı diğer otoantikorları pozitif hastaların tümü Hashimoto tiroiditi kabul edildi. Bu hastaların da başlangıçtaki klinik özellikleri (oftalmopatilerinin olmaması) ve klinik seyirleri (hipertiroidinin kısa sürede düzelmesi; bazı hastalarda sadece β -bloker, bazılarında ise kısa süreli antitiroid ilaç tedavisi gerekmesi, relaps gözlenmemesi Hashimoto tiroiditi ile uyumlu idi. Ancak çalışma grubuna alınan 3 hastada TSHRAb düzeyi negatif saptanmasına rağmen; hipertiroidinin uzun süreli olması, 2 kız kardeşte medikal tedavi ile remisyonun sağlanamaması ve hatta relaps gözlenmesi, RAI tedavisi uygulanması gerekmesi, diğer hastada ise; medikal tedavi kesilmesi sonrası relaps gözlenmesi ve uzun süreli medikal tedavi gerekmesi Hashimoto tiroiditi ile uyumlu bulunmadı. Bu hastalar, klinik seyirlerinin Graves hastalığını andırması nedeni ile TSHRAb negatif Graves hastalığı olarak ele alındı.

Graves hastalığında, tiyramid tedavisi immünomodülatör etkileri ile TSHRAb düzeylerini azaltmaktadır (31). TSH reseptör antikor negatif hastalardan birisinin, tiyramid tedavisinin 4. yılında başvurmuş olması nedeni ile tedaviye ikincil TSHRAb titrelerinde azalmaya bağlı sonucun negatif saptanmış olabileceği düşünülmüştür. Ancak, bu hastanın kardeşinde ve diğer hastada tanıda ve hatta relaps anında bakılan TSHRAb düzeylerinin negatif olması bu görüşü desteklememektedir. Graves hastalığı olan bireylerin az bir kısmında halen modern tetkik yöntemleri kullanıldığında bile TSHRAb'si negatif olan hastalar mevcuttur (31). Bu bireylerde hastalık genellikle hafif seyirli, guatr daha küçük, sintigrafide RAI uptake minimaldir (31). Çalışmamızda, TSHRAb negatif saptanan hastaların hipertiroidi kliniğinin ağır olması literatür bilgilerine uymamakta idi. Hastaların antiTPO düzeylerinin pozitif

olmasına rağmen, özellikle iki vakanın kardeş olması nedeni ile klinik seyirleri de göz önünde tutularak ikinci olasılık olarak nonotoimmün hipertiroidi olasılığı üzerinde duruldu. Literatürde nadir de olsa antiTPO ve antiTG pozitif nonotoimmün hipertiroidi vakaları tanımlanmıştır (14,122,123). Bu nedenle, bu üç vakanın TSHR mutasyonları açısından değerlendirilmeye aday olabilecekleri düşünülmüştür.

Çocuklarda Graves hastalığında sıklıkla ilk tercih edilen tedavi medikal tedavidir (10,124). Antitiroid ilaç tedavisinin başlıca dezavantajları tedavi süresinin uzun olması, tedaviye uyumda problem olması ve antitiroid ilaçlara bağlı yan etki oranının oldukça yüksek olmasıdır (%11-%22) (10,125-127).

Çalışmada da Graves hastalığı tanısı alan hastaların 19'unda (%30,6) ilaca bağlı yan etki gözlenmiştir. Literatüre göre daha yüksek yan etki oranının, hastanemizin tersiyer bir merkez olması, ilaç yan etkisi gelişmesi nedeni ile yönlendirilen hastaların bulunmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Antitiroid ilaçlar, çeşitli minör yan etkiler ve aynı zamanda yaşamı tehdit edici majör yan etkiler ile ilişkilidir (37). Rivkees ve ark. (44), 14 çocukta PTU'ya bağlı karaciğer yetmezliği bildirmiştir. Propiltiourasile bağlı karaciğer yetmezliği hızlı ilerler ve geri dönüşüm şansı düşüktür (128). Bu nedenle, PTU'nun çocuk veya erişkinlerde birinci basamak ajan olarak kullanılmaması gerektiği önerilmiştir (128). Pediatrik hastalarda MTZ kullanımı ile ilişkili karaciğer yetmezliği, karaciğer transplantasyonu veya ölüm bildirilmemiştir. MTZ kullanımı ile ilişkili karaciğer problemleri kolestaza bağlıdır ve 20 erişkinde bildirilmiştir (44).

Bizim çalışmamızda, antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etkiler sıklık sırasına göre transaminaz artışı, lökopeni, artrit, trombositopeni ve alerjik döküntü idi. Çalışma grubumuzdaki 2009 yılından önce PTU başlanmış olan hiçbir hastada PTU'ya bağlı karaciğer yetmezliği gözlenmemiştir. Antitiroid ilaca bağlı transaminaz yüksekliği istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte PTU tedavisi alan hastalarda MTZ'ye göre daha yüksek oranda gözlenmiştir. Antitiroid ilaca bağlı transaminaz artışı prepubertal çocuklarda pubertal çocuklara göre anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (p=0,018). Bunun, ilaç metabolizmasındaki yaşa bağlı farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada, MTZ alan hiçbir çocukta kolestaz ya da karaciğer yetmezliği saptanmamıştır.

Rivkees ve ark. (129), Graves hastalığı nedeni ile MTZ tedavisi alan yaşları 3,5 ile 18 yıl arasında değişen (ortalama $13,2 \pm 3,5$ yıl) 100 çocukta MTZ'ye bağlı yan etkileri değerlendirmiştir. Metimazole bağlı yan etki 19 hastada saptanmıştır. En sık yan etkiler; cilt döküntüsü ve ürtiker olup 8 hastada saptanmıştır (129). Yaygın artralji, kas ağrısı ve /veya eklem ağrısı 5 hastada gelişmiştir. Lenfopeni ve eozinofili 1 hastada, nötropeni ($ANS; 500/mm^3$ ve $750/mm^3$), 2 hastada gelişmiştir. Nötropeni, ateş nedeni ile yapılan tetkikler sırasında ortaya çıkmıştır (129). Stevens- Johnson sendromu sendromu 3 hastada gelişmiştir ve yaygın mukozal membran tutulumu ve ciltte soyulma saptanmıştır (129). Hafif karaciğer hasarı 1 hastada gözlenmiştir. Bu hastada, AST 184 U/L, ALT 379 U/L, bilirubin 0,18 mg/dl, GGT 193 U/L saptanmıştır. İlaç yan etki öncesi hastalarda MTZ tedavisi süresi 2 hafta ile 18 ay arasında saptanmıştır (129). Metimazole bağlı yan etki gelişen hastalar diğerleri ile karşılaştırıldığında; yaş, cins, doz veya ırk, tanı anındaki tiroid hormon düzeyleri veya dolaşımdaki immünglobulinler açısından fark saptanmamıştır (129). Metimazole bağlı yan etki, hastaların %20'sinde ilk 1 ayda, hastaların %50'sinde ilk 3 ayda, %90'ında tedavinin ilk 6 ayında gözlenmiştir. Üç hastada ise 1,5 yıllık tedavi sonrası gözlenmiştir (129). MTZ'ye bağlı yan etki gelişen 3 hastada (yaş; 3-4 yıl) tiroidektomi yapılmış, 13 hastaya (yaş; 8-18 yıl) RAI tedavisi uygulanmış ve RAI ve cerrahi tedaviyi kabul etmeyen 3 hastada PTU'ya geçilmiş. Bu merkezde, tipik olarak MTZ tedavisinin 2 yıldan uzun süre devam edilmemesi nedeni ile uzun dönem yan etkiler gözlenmemiştir (129).

Agranülositoz, MTZ veya PTU tedavisi alan erişkin hastaların yaklaşık %0,3'ünde bildirilmiştir (129). Çocuklarda, agranülositoz insidansı ile ilgili bilgi mevcut değildir, ancak düşük olduğu tahmin edilmektedir (129). Erişkinlerde, MTZ'ye bağlı agranülositoz doz bağımlıdır, düşük dozlarda nadiren görülür ve tipik olarak vakaların %95'inde tedavinin ilk 100 günü içerisinde görülür (129). Ancak, tedavi başlangıcından 10 gün içerisinde agranülositoz gelişen veya 1 yıl kadar uzun sürede agranülositoz gelişen vakalar da bildirilmiştir (130,131).

Bizim çalışmamızda, agranülositoz, hiçbir hastada gözlenmemiştir. Lökopeni 6 hastada gelişmiştir. Çalışmada, lökopeniye kadar geçen medikal tedavi süresi geniş aralıkta (0,1-56 ay) bulunmuştur.

Artrit, tiyonamid tedavisine bağlı majör bir yan etkidir, çoğu vakada ilk semptom artraljidir (132). Artralji, antitiroid ilaç tedavisine bağlı minör yan etkiler arasında sınıflandırılmasına rağmen, artralji gelişmesi halinde ilaç tedavisi kesilmelidir (37,132). Artralji, antitiroid artrit sendromu olarak bilinen ağır migratuar poliartritin habercisi olabilir (37). Antitiroid ilaç tedavisine bağlı artrit çocuklarda sık değildir (132). Bu çalışmada; artrit/ artralji 2 kız hastada ve tedavinin ilk 2 ayı içerisinde gözlenmiştir. İlaç tedavisi kesilmesi ile bulgular kendiliğinden gerilemiştir.

Allerjik döküntü, 1 hastada gözlenmiştir ve bu hastada hem MTZ, hem de PTU tedavisi ile alerjik döküntü gelişmiştir. Antitiroid ilaç tedavisine bağlı minör cilt reaksiyonlarının (ürtiker veya makuler döküntü) diğer antitiroid ilaca geçilmesi ile düzelebileceği bildirilmiştir (37). Ancak her 2 ilaç arasında çarpaz reaksiyon %50 kadar yüksek olabilir (37).

Çocuklarda Graves hastalığında optimal tedavi yaklaşımı tartişma konusudur. Antitiroid ilaçlar başlangıç tedavide tercih edilmektedir (10). Ancak medikal tedavi ile remisyonun sağlanması için genellikle yıllar süren tedavi gerekmektedir ve antitiroid ilaç tedavisinin uzun dönem sonuçları tatmin edici değildir (9,10,19,47). Uzun dönem remisyon çocukların %30'undan azında görülmektedir (9). Başlangıçta antitiroid ilaçlar ile tedavi edilen çoğu çocukta, sonuçta diğer tedavilerin (RAI ya da cerrahi tedavi) uygulanması gerekmektedir (10,19,133) .

Bizim alışmamızda 29 hastada (%46,8) izlemde RAI ya da cerrahi tedavi uygulanması gerekmiştir. Radyoaktif iyot ya da cerrahi uygulanmasına yol açan en sık nedenleri; medikal tedavi ile remisyonun sağlanamaması ve/veya relaps, ilaç yan etkisi ve tiroid ultrasonografisinde multiple nodül saptanması oluşturmuştur.

Kaguelidou ve ark.'nın (3) ok merkezli prospektif çalışmasında Graves hastalığı tanısı alan 18 yaş altı 154 çocuk 24±3 ay süre ile karbimazol tedavisinden sonra 1. ve 2. yıl relaps açısından değerlendirilmiştir. Antitiroid ilaç tedavisi kesildikten sonra ilk yıl relaps oranı %59, ikinci yıl %68 bulunmuştur (3). Relaps riskinin beyaz ırktan olmayan, tanı anında TSHRAb ve sT4 düzeyleri yüksek olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (3,7).

Çalışmamızda, 40 hastanın 20'sinde (%50) medikal tedavi ile remisyon sağlanmıştır. Tiroid hacmi istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastalarda (RAI ya da cerrahi) medikal tedavi ile remisyon

sağlanan gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,073$). Bu bulgu, başlangıçta tiroid hacmi büyük olan hastalarda hipertiroidinin diğerlerine göre daha ağır seyredeceği ve ileride daha sık oranda diğer tedavi yöntemlerinin uygulanmasının gerekeceğini düşündürmüştür.

Çocuklarda antitiroid ilaç tedavisinin optimal süresi bilinmemektedir ve prospektif randomize çalışmalar ile optimal tedavi süresinin değerlendirilmesine gereksinim vardır (7). Antitiroid ilaçların 1 veya 2 yıldan daha uzun süre kullanılmasının spontan uzun dönem remisyon olasılığını artırdığına dair çok az kanıt vardır (9).

Radyoaktif iyot tedavisi çocuk ve adölesanlarda hipertiroidi tedavisinde güvenilir ve etkili bir tedavi şekli olarak görülmektedir. Çocuklarda RAI tedavisinde amaç tiroid bezinin ablasyonu ve hipotiroidinin sağlanmasıdır. Bu amaca ulaşmak için RAI tedavisi 250-300 $\mu\text{Ci/g}$ tiroid dokusu dozunda uygulanmalıdır (9).

McCormack ve ark.'nın (110) retrospektif çalışmasında RAI tedavisi alan 7,1-19,6 yaş arası 48 çocuk değerlendirilmiştir. RAI tedavisine yetersiz yanıt (2. doz RAI tedavisi gereksinimi ya da RAI uygulandıktan 6 ay içerisinde hipotiroidinin sağlanamaması) nedenleri; daha önce antitiroid ilaç kullanımı, oftalmopati varlığı ve tanıdan RAI tedavisine kadar geçen sürenin 12 ay veya daha uzun olması olarak bildirilmiştir (110). Tiroid bezi büyüklüğünün ve tanının puberteden önce konulmasının RAI tedavisine yetersiz yanıt gelişmesi üzerine herhangi bir etkisi saptanamamıştır (110).

Çalışma grubumuzda iki doz RAI tedavisi alan hastalar ile tek doz RAI tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında; birinci RAI tedavisi dozu iki doz RAI tedavisi alan hastalarda tek doz RAI tedavisi alanlara göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,093$). Radyoaktif iyot tedavisinin yetersiz dozda uygulanması 2. kez RAI tedavisi gereksinimine yol açmaktadır. Bu nedenle RAI tedavisi kişisel olarak hesaplanarak uygun dozda verilmelidir. Çalışma grubunda ikinci kez RAI tedavisi gereken hastaların hepsinde birinci RAI dozu 150 $\mu\text{Ci/gram}$ 'ın altında bulunmuştur. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası hipotiroidinin sağlanması için RAI tedavisi dozu en azından 150 $\mu\text{Ci/gram}$ 'ın üzerinde olmalıdır.

Bu çalışmada, 13,8 yaşında RAI düşük dozda (92,9 $\mu\text{Ci/gram}$) uygulanan bir hastada hipotiroidi sağlanamamıştır. Çocukluk çağında RAI tedavisi alan hastalarda

rezidü tiroid dokusu kalması durumunda tiroid kanser riski artmaktadır (9). Bu risk, 5 yaş altında en yüksektir ve ilerleyen yaşla giderek azalmaktadır (9). Malignansi gelişimi için ortalama zaman 10-20 yıl arasındadır (49). Bu, hasta, tekrar çağrılarak bilgilendirilmiş ve erişkin endokrinolojiye yönlendirilmiştir.

Dolaşımdaki TSHRAb düzeylerinin RAI tedavisinin başarısını etkileyebileceği ileri sürülmüştür (9). Chiovato ve ark.'nın (56) çalışmasında, RAI tedavisi sonrası hipertiroidisi devam eden hastaların RAI tedavisi öncesi TSAb düzeylerinin hipotiroidi veya ötiroidi gelişen gruba göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada TSHRAb titresi iki doz RAI uygulananların %40'ında, tek doz RAI alanların %15,3'ünde ağır derecede pozitif bulunmuştur. Tanı anında TSHRAb titreleri çok yüksek olan hastalarda RAI tedavisinin ablasyon dozunda uygulanması tercih edilmelidir.

Bizim çalışmamızda, 17,5 yaşında başvuran bir hastada RAI tedavisi dozu (total; 364 µCi/gram) yeterli olduğu halde tedaviye yanıt alınmamıştır ve cerrahi tedavi uygulanmıştır. Bu hastanın tiroid hacmi 34 gram idi, tanıda ve izlemde TSHRAb düzeyleri 40 U/L'nin üzerinde idi. Literatürde, yeterli dozda RAI tedavisi uygulandığında tiroid hacminden (80 grama kadar) etkilenmeksizin hipotiroidinin sağlanabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle bu hastada, dolaşımdaki TSHRAb titrelerinin yüksek olmasının RAI tedavisine yanıtızlıktan sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Tanıda ve izlemde TSHRAb titrelerinin çok yüksek olması nedeni ile; tiroid bezinin RAI tedavisi sonrası fibrozise gitmeden TSHRAb ile uyarılarak RAI'a yanıtızlığa yol açtığı düşünülmüştür.

Total tiroidektomi, Graves hastalığında diğer bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi tedavi, tiroid bezi çok büyük ise ve RAI tedavisi için bireyin çok küçük olduğu düşünülüyor ise tercih edilebilir (9). Çocukluk yaş grubunda, total tiroidektomiden sonra cerrahi komplikasyon oranı cerrahın yıllık yaptığı tiroid cerrahisi sayısı ile ilişkilidir (4). Bu nedenle tiroid cerrahisinde tecrübeli merkezlerin sonuçları daha iyidir.

Graves hastalığı tanısı alan cerrahi tedavi uygulan 11 hastanın 3'ünde (%27,2) kalıcı komplikasyon gelişmiştir. Bizim çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanmasına yol açan en sık neden, ilaca bağlı yan etki olarak saptanmıştır.

Rivkees ve ark. (9) 5 yaş altı çocuklarda antitiroid ilaç tedavisinin birinci basamak tedavi seçeneği olarak düşünülebileceğini bildirmiştir. Radyoaktif iyot tedavisinden sonra tiroid dokusu kalması durumunda çok küçük çocuklarda tiroid kanseri riski artmaktadır. Bu nedenle RAI tedavisini ileri yaşlara erteleme daha uygun olacağı bildirilmiştir (9).

Graves hastalığı olan çocukların %15'i 6-10 yaş arasında başvurmaktadır (9). Rivkees ve ark. (9) antitiroid ilaç tedavisinin bu yaş grubunda birinci seçenek tedavi yöntemi olarak düşünülebileceğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda antitiroid ilaca bağlı yan etkiler prepubertal çocuklarda daha yüksek oranda gözlenmiştir. Bu nedenle, antitiroid ilaç tedavisi birinci seçenek tedavi yöntemi olarak kullanılsa da prepubertal hastalar ilaç yan etkisi özellikle transaminaz artışı açısından yakın izlenilmelidir.

Pediyatrik Graves hastalığı vakalarının %80'inini 10 yaş ve üstü çocuklar oluşturmaktadır (9). Rivkees ve ark. (9) bu yaş grubunda RAI tedavisinin antitiroid ilaç tedavisi gibi birinci basamak tedavi seçeneği olarak düşünülebileceğini bildirmiştir (9,17). Medikal tedavi ile remisyona sağlanması için gereken süre uzundur. Hastaların önemli bir kısmında izlemde RAI ya da cerrahi tedavi uygulanması gerekmektedir. Biz de hipertiroidi skorlama sistemlerinin geliştirilerek klinik ve laboratuvar bulguları ile tanıda ağır hipertiroidisi olan hastalarda erken dönemde diğer tedavi yöntemlerinin uygulanabileceğini düşünüyoruz.

Graves hastalığında tiroid nodüllerinin malignansi riski daha yüksektir (134). Belfiore ve ark. (135) Graves hastalığında tiroid kanser insidansının nodülü olanlarda %45,8'e yaklaşırken, tiroid nodülü olmayanlarda %9,8'i geçmediğini bildirmiştir. Graves hastalığı nedeni ile opere edilen hastalarda tiroid kanser insidansının %0,5-15 arasında değiştiği bildirilmiştir (134). Graves hastalığına eşlik eden tiroid karsinomu sıklıkla agresiftir, primer tümör küçük olsa bile komşu lenf nodlarına metastaz mevcuttur ve diferensiyel tiroid karsinomu olan ötiroid hastalar ile karşılaştırıldığında klinik gidiş daha kötüdür. Graves hastalığında TSAAb'lerinin tiroid kanserinin büyümesini uyarabileceği, vasküler endotelial büyüme faktörü, plasenta büyüme faktörü ve reseptörlerini artırarak damarlanma artışı ve invaziv seyirde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Kronik TSH uyarısının tiroid kanser prognozunu etkilediği dikkate alındığında, TSAAb'lerinin TSH'yi taklit eden etkisinin Graves

hastalığında agresif seyri açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, hipervaskülarize ve TSAb ile aşırı uyarılmış tiroid bezinden salgılanan farklı büyüme faktörleri Graves hastalığında tiroid kanserinin büyümesini ve metastazı etkileyebilir (134,136). Bu çalışmada Graves hastalığı tanısı alan 2 hastada tiroid papiller karsinom saptanmıştır. Tiroid papiller karsinom saptanan hastalardan birisinde TİİAB'si malignite ile uyumlu olmamasına rağmen multinodüler guatr nedeni ile total tiroidektominin tercih edilmesi tanının konulmasına olanak sağlamıştır. Graves hastalığında tiroid nodülü saptandığında hastanın malignite açısından değerlendirilmesi önemlidir. Tiroid nodülü saptanan hastalarda izlemde diğer tedavi yöntemleri uygulanması gerekirse cerrahi tedavi tercih edilmelidir.

Graves hastalığının tedavisinde, hastalarda ötiroidinin sağlanması ve uzun dönem ötiroidi durumunun devam ettirilmesi rekürrens en aza indirilmesi için önemlidir (3,7,8,137). Özellikle adölesanlarda tedaviye uyum problemi Graves hastalığı remisyonunu etkileyebilir. Bu nedenle, Graves hastalığı olan adölesanlarda RAI tedavisi veya cerrahi tedavinin daha erken düşünülmesi gerektiği öne sürülmüştür (3,4,8,53,69,138).

Çalışma grubunda 1 hastada intrauterin mikrosefalisinin tesbit edilmesi, ailede hipertiroidi tanısı alan bireylerinin mevcut olmaması ve kemik yaşı ileriliği nedeni ile sporadik nonotoimmün hipertiroidi düşünüldü. Hasta yurtdışında takibine devam ettiği için genetik çalışma sonucuna ulaşılammıştır.

Sporadik nonotoimmün hipertiroidi ilk kez Kopp ve ark. (139) tarafından tarif edilmiştir. Sporadik nonotoimmün hipertiroidi herediter nonotoimmün hipertiroidiye göre daha erken (neonatal dönem- 11 ay arasında) başlar ve daha ağır seyreder (90). Hastalar fetal veya neonatal başlangıçlı hipertiroidi ile belirti verirler (90). Uzamış neonatal hipertiroidiye bağlı guatr, mikrosefali, kraniosinostoz, psikomotor bozukluk, mental retardasyon, intrauterin büyüme geriliği, prematürite, düşük doğum ağırlığı, proptozis, canlı bakış, göz kapağında retraksiyon ve kemik yaşının ileriliği bildirilmiştir (90). Hastaların çoğunluğu prematüre doğar, bazılarında düşük doğum ağırlığı bildirilmiştir (90). Hipertiroidi antitiroid ilaç tedavisi kesiminden sonra veya subtotal tiroidektomiden sonra tekrar eder (139,140). Bu nedenle kombine ablatif rejimler düşünülmelidir (139,140).

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çocukluk çağında hipertiroidiye yol açan ana neden Graves hastalığıdır. Hipertiroidiye yol açan ikinci en sık nedenin Hashimoto tiroiditi olduğu saptanmıştır.
2. Graves hastalığı kızlarda daha sık görülmüştür.
3. Graves hastalığı pubertal dönemde daha sıktır.
4. Graves hastalığında puberte öncesi kız/erkek oranı benzer iken pubertede kız/erkek oranı 4,6/1 bulunmuştur.
5. Graves hastalığı tanısı alan hastaların %24,2'sinde ailede hipertiroidi öyküsü saptanmıştır.
6. Graves hastalığının başvuru semptomları arasında en sık sinirlilik, çarpıntı, terleme, gözlerde dışarı doğru belirginleşme ve kilo kaybı/kilo alamama bulunmaktadır.
7. Vücut kitle indeksi SDS'si puberte öncesi hastalarda pubertal döneme göre daha düşüktür.
8. Graves hastalığında tanı anında sT3 ve sT4 düzeyleri Hashimoto tiroiditine göre anlamlı oranda daha yüksek, serum TSH düzeyi anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır. Tanı anında hipertiroidisi daha ağır olan hastalarda Graves hastalığı düşünülmelidir.
9. Antitiroid ilaç tedavisi süresi, Hashimoto tiroiditinde hipertiroidinin geçici özelliğini yansıtır şekilde Graves hastalığına göre anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır. Kısa süreli antitiroid ilaç tedavisi uygulanması gereken hastalarda ön planda Hashimoto tiroiditi düşünülmelidir.
10. Graves hastalığı tanısı alan hastaların izleminde %30,6'sında antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etki gözlenmiştir. Antitiroid ilaç tedavisine bağlı yan etkiler sırası ile transaminaz artışı, lökopeni, trombositopeni, artrit/artralji ve allerjik döküntü idi.
11. Antitiroid ilaç yan etkisi, istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte puberte öncesinde pubertal döneme göre daha yüksek oranda gözlenmiştir.
12. Antitiroid ilaca bağlı transaminaz artışı puberte öncesinde pubertal döneme göre istatistiksel anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur.

13. Graves hastalığında 10 yaş altında birinci tedavi seçeneği antitiroid ilaçlardır. Ancak antitiroid ilaç yan etkisi açısından dikkatli olunmalıdır.
14. Relaps %60 oranında görülmüştür. Antitiroid ilaç tedavisi ile izlemde relaps oranının yüksekliği göz önünde bulundurularak 10 yaş üzerinde RAI ve/veya cerrahi tedavi birinci tedavi seçeneği olmasa da ön planda düşünülmelidir.
15. Antitiroid ilaç tedavisi ile remisyon sağlanamayan hastalarda alternatif tedavi seçilirken TSHRAb titreleri yüksek, tiroid hacmi büyük ya da tiroid nodülü var ise cerrahi tedavi RAI'dan öncelikli düşünülmelidir.
16. RAI tedavisi verilirken tedavi başarısı ve sonraki malignansi riskini azaltmak amacı ile RAI dozu 150 μ Ci/gramın üzerinde olmalıdır.
17. Çocuklarda Graves hastalığında uygun medikal tedavi süresini belirleyecek çalışmalar ile erken dönemde RAI ya da cerrahi tedavi gerekecek hastaların belirlenmesi sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Hung, W., Sarlis, N.J. (2004) Autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism in pediatric patients: a review and personal commentary on management. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2 (1), 21-38.
2. Zimmerman, D., Lteif, A.N. (1998) Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 27 (1), 109-+.
3. Kaguelidou, F., Alberti, C., Castanet, M., Guitteny, M.A., Czernichow, P., Leger, J. ve diğeri. (2008) Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (10), 3817-3826.
4. Bauer, A.J. (2011) Approach to the Pediatric Patient with Graves' Disease: When Is Definitive Therapy Warranted? *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (3), 580-588.
5. Bahn, R.S., Burch, H.B., Cooper, D.S., Garber, J.R., Greenlee, M.C., Klein, I. ve diğeri. (2011) Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocrine Practice*, 17 (3), 456-520.
6. Rivkees, S.A. (2010) Pediatric Graves' disease: controversies in management. *Horm Res Paediatr*, 74 (5), 305-311.
7. Kaguelidou, F., Carel, J.C., Leger, J. (2009) Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res*, 71 (6), 310-317.
8. Leger, J., Gelwane, G., Kaguelidou, F., Benmerad, M., Alberti, C. (2012) Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (1), 110-119.
9. Rivkees, S.A. (2006) The treatment of Graves' disease in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 19 (9), 1095-1111.

10. Glaser, N.S., Styne, D.M. (2008) Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics*, 121 (3), e481-488.
11. Lazar, L., Kalter-Leibovici, O., Pertzalan, A., Weintrob, N., Josefsberg, Z., Phillip, M. (2000) Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (10), 3678-3682.
12. Glaser, N.S., Styne, D.M. (1997) Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (6), 1719-1726.
13. Franklyn, J.A., Boelaert, K. (2012) Thyrotoxicosis. *Lancet*, 379 (9821), 1155-1166.
14. John S. Dallas, T.P.F. (2007). Hyperthyroidism. In: F. Lifshitz (Ed.). *Pediatric Endocrinology* (5 bs., c. 2). U.S.A.: Informa Healthcare.
15. Cooper, D.S. (2003) Hyperthyroidism. *Lancet*, 362 (9382), 459-468.
16. Zimmerman, D., Gan-Gaisano, M. (1990) Hyperthyroidism in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 37 (6), 1273-1295.
17. Franchi, S.L. (2011). Hyperthyroidism. In: B. S. Drs. Robert Kliegman, Richard Behrman, Drs. Joseph St. Geme and Nina Schor (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th bs., s. 1909-1913). Kliegman; Nelson Textbook of Pediatrics.
18. Leger, J., Carel, J.C. (2013) Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 5 Suppl 1, 50-56.
19. Gruneiro-Papendieck, L., Chiesa, A., Finkielstain, G., Heinrich, J.J. (2003) Pediatric Graves' disease: outcome and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 16 (9), 1249-1255.
20. Poyrazoglu, S., Saka, N., Bas, F., Isguven, P., Dogu, A., Turan, S. ve diğ erleri. (2008) Evaluation of Diagnosis and Treatment Results in Children with Graves' Disease with Emphasis on the Pubertal Status of Patients (vol 21, pg 745, 2008). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 21 (10), 1021-1021.

21. Weetman, A.P. (2000) Graves' disease. *N Engl J Med*, 343 (17), 1236-1248.
22. Michels, A.W., Eisenbarth, G.S. (2010) Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol*, 125 (2), S226-S237.
23. Segni, M., Leonardi, E., Mazzoncini, B., Pucarelli, I., Pasquino, A.M. (1999) Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid*, 9 (9), 871-877.
24. Coca Perez, A., Colino Alcol, E., Lopez Capape, M., Alonso Blanco, M., Barrio Castellanos, R. (2005) Graves' disease in preschool children. *An Pediatr (Barc)*, 63 (3), 259-262.
25. Bahn, R.S., Heufelder, A.E. (1993) Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 329 (20), 1468-1475.
26. Bahn, R.S., Dutton, C.M., Natt, N., Joba, W., Spitzweg, C., Heufelder, A.E. (1998) Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (3), 998-1002.
27. Seigel, S.C., Hodak, S.P. (2012) Thyrotoxicosis. *Med Clin N Am*, 96 (2), 175-201.
28. Laurberg, P., Vestergaard, H., Nielsen, S., Christensen, S.E., Seefeldt, T., Helleberg, K. ve diğerleri. (2007) Sources of circulating 3,5,3'-triiodothyronine in hyperthyroidism estimated after blocking of type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (6), 2149-2156.
29. Shigemasa, C., Abe, K., Taniguchi, S., Mitani, Y., Ueda, Y., Adachi, T. ve diğerleri. (1987) Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 65 (2), 359-363.
30. Rees Smith, B., McLachlan, S.M., Furmaniak, J. (1988) Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev*, 9 (1), 106-121.
31. Kamath, C., Adlan, M.A., Premawardhana, L.D. (2012) The role of thyrotrophin receptor antibody assays in graves' disease. *J Thyroid Res*, 2012, 525936.

32. Cho, B.Y. (2002) Clinical applications of TSH receptor antibodies in thyroid diseases. *J Korean Med Sci*, 17 (3), 293-301.
33. Kamijo, K., Ishikawa, K., Tanaka, M. (2005) Clinical evaluation of 3rd generation assay for thyrotropin receptor antibodies: the M22-biotin-based ELISA initiated by Smith. *Endocr J*, 52 (5), 525-529.
34. Pedersen, I.B., Handberg, A., Knudsen, N., Heickendorff, L., Laurberg, P. (2010) Assays for thyroid-stimulating hormone receptor antibodies employing different ligands and ligand partners may have similar sensitivity and specificity but are not interchangeable. *Thyroid*, 20 (2), 127-133.
35. Theodoraki, A., Jones, G., Parker, J., Woolman, E., Martin, N., Perera, S. ve diğeri. (2011) Performance of a third generation TSH-receptor antibody (TRAb) in a UK clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75 (1), 127-133.
36. Franklyn, J.A. (1994) The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 330 (24), 1731-1738.
37. Cooper, D.S. (2005) Antithyroid drugs. *N Engl J Med*, 352 (9), 905-917.
38. Fumarola, A., Di Fiore, A., Dainelli, M., Grani, G., Calvanese, A. (2010) Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 118 (10), 678-684.
39. Abraham, P., Acharya, S. (2010) Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag*, 6, 29-40.
40. Bartalena, L., Tanda, M.L., Bogazzi, F., Piantanida, E., Lai, A., Martino, E. (2005) An update on the pharmacological management of hyperthyroidism due to Graves' disease. *Expert Opin Pharmacother*, 6 (6), 851-861.
41. Rivkees, S.A., Mattison, D.R. (2009) Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med*, 360 (15), 1574-1575.
42. Rivkees, S.A., Szarfman, A. (2010) Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (7), 3260-3267.

43. Rivkees, S.A. (2010) 63 years and 715 days to the "boxed warning": unmasking of the propylthiouracil problem. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010, DOI: 10.1155/2010/658267.
44. Rivkees, S.A., Mattison, D.R. (2009) Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009, 132041.
45. Hamburger, J.I. (1985) Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 60 (5), 1019-1024.
46. Barnes, H.V., Blizzard, R.M. (1977) Antithyroid drug therapy for toxic diffuse goiter (Graves disease): thirty years experience in children and adolescents. *J Pediatr*, 91 (2), 313-320.
47. Lippe, B.M., Landaw, E.M., Kaplan, S.A. (1987) Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab*, 64 (6), 1241-1245.
48. Shulman, D.I., Muhar, I., Jorgensen, E.V., Diamond, F.B., Bercu, B.B., Root, A.W. (1997) Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: Comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid*, 7 (5), 755-760.
49. Rivkees, S.A., Sklar, C., Freemark, M. (1998) Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (11), 3767-3776.
50. Pinto, T., Cummings, E.A., Barnes, D., Salisbury, S. (2007) Clinical course of pediatric and adolescent Graves' disease treated with radioactive iodine. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 20 (9), 973-980.
51. Peters, H., Fischer, C., Bogner, U., Reiners, C., Schleusener, H. (1995) Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated ¹³¹I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*, 25 (3), 186-193.
52. Rivkees, S.A., Cornelius, E.A. (2003) Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics*, 111 (4 Pt 1), 745-749.

53. Rivkees, S.A., Dinauer, C. (2007) An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (3), 797-800.
54. Rivkees, S.A. (2001) The use of radioactive iodine in the management of hyperthyroidism in children. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 1 (3), 255-264.
55. Peters, H., Fischer, C., Bogner, U., Reiners, C., Schleusener, H. (1996) Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*, 26 (1), 59-63.
56. Chiovato, L., Fiore, E., Vitti, P., Rocchi, R., Rago, T., Dokic, D. ve diğeri. (1998) Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (1), 40-46.
57. Allahabadia, A., Daykin, J., Sheppard, M.C., Gough, S.C., Franklyn, J.A. (2001) Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (8), 3611-3617.
58. Peters, H., Fischer, C., Bogner, U., Reiners, C., Schleusener, H. (1997) Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study. *Thyroid*, 7 (2), 247-251.
59. Levy, W.J., Schumacher, O.P., Gupta, M. (1988) Treatment of childhood Graves' disease. A review with emphasis on radioiodine treatment. *Cleve Clin J Med*, 55 (4), 373-382.
60. Kadmon, P.M., Noto, R.B., Boney, C.M., Goodwin, G., Gruppuso, P.A. (2001) Thyroid storm in a child following radioactive iodine (RAI) therapy: a consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (5), 1865-1867.
61. McDermott, M.T., Kidd, G.S., Dodson, L.E., Jr., Hofeldt, F.D. (1983) Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med*, 75 (2), 353-359.

62. Krassas, G.E. (2003) Ophthalmic complications in juvenile Graves' Disease - clinic and therapeutic approaches. *Pediatr Endocrinol Rev*, 1 (Suppl 2), 223-229.
63. Tallstedt, L., Lundell, G. (1997) Radioiodine treatment, ablation, and ophthalmopathy: a balanced perspective. *Thyroid*, 7 (2), 241-245.
64. Kraiem, Z., Newfield, R.S. (2001) Graves' disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 14 (3), 229-243.
65. Read, C.H., Jr., Tansey, M.J., Menda, Y. (2004) A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (9), 4229-4233.
66. Boice, J.D., Jr. (2006) Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. *JAMA*, 295 (9), 1060-1062.
67. Ron, E., Lubin, J.H., Shore, R.E., Mabuchi, K., Modan, B., Pottern, L.M. ve diğeri. (1995) Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res*, 141 (3), 259-277.
68. Boice, J.D., Jr. (1998) Radiation and thyroid cancer: what more can be learned? *Acta Oncol*, 37 (4), 321-324.
69. Lee, J.A., Grumbach, M.M., Clark, O.H. (2007) The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (3), 801-803.
70. Yuan, L., Yang, J. (2011) Radioiodine treatment in pediatric Graves' disease and thyroid carcinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 24 (11-12), 877-883.
71. Lal, G., Ituarte, P., Kebebew, E., Siperstein, A., Duh, Q.Y., Clark, O.H. (2005) Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? *Thyroid*, 15 (6), 569-574.
72. Hegedus, L. (2009) Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 38 (2), 355-371.
73. Lorini, R., Gastaldi, R., Traggiai, C., Perucchin, P.P. (2003) Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev*, 1 (Suppl 2), 205-211.

74. Sperling, M. (2008). *Pediatric endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
75. LaFranchi, S. (2007). Thyroiditis. In: R. M. Kliegman & W. W. E. Nelson (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* (s. 1903-1905). Elsevier Science Health Science Division.
76. Zak, T., Noczynska, A., Wasikowa, R., Zaleska-Dorobisz, U., Golenko, A. (2005) Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones (Athens)*, 4 (1), 45-48.
77. Wasniewska, M., Corrias, A., Salerno, M., Lombardo, F., Aversa, T., Mussa, A. ve diğeri. (2012) Outcomes of Children with Hashitoxicosis. *Horm Res Paediatr*, 77 (1), 36-40.
78. Williamson, S., Greene, S.A. (2010) Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 72 (3), 358-363.
79. Roti, E., Uberti, E.D. (2001) Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid*, 11 (5), 493-500.
80. Skare, S., Frey, H.M. (1980) Iodine induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 94 (3), 332-336.
81. Harjai, K.J., Licata, A.A. (1997) Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med*, 126 (1), 63-73.
82. Holt, D.W., Tucker, G.T., Jackson, P.R., Storey, G.C. (1983) Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J*, 106 (4 Pt 2), 840-847.
83. Newnham, H.H., Topliss, D.J., Le Grand, B.A., Chosich, N., Harper, R.W., Stockigt, J.R. (1988) Amiodarone-induced hyperthyroidism: assessment of the predictive value of biochemical testing and response to combined therapy using propylthiouracil and potassium perchlorate. *Aust NZ J Med*, 18 (1), 37-44.
84. Martino, E., Aghini-Lombardi, F., Mariotti, S., Bartalena, L., Braverman, L., Pinchera, A. (1987) Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res*, 26 (1-4), 158-171.

85. Martino, E., Bartalena, L., Mariotti, S., Aghini-Lombardi, F., Ceccarelli, C., Lippi, F. ve diğerleri. (1988) Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 119 (2), 167-173.
86. Prummel, M.F., Laurberg, P. (2003) Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 13 (6), 547-551.
87. Parma, J., Duprez, L., Van Sande, J., Cochaux, P., Gervy, C., Mockel, J. ve diğerleri. (1993) Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature*, 365 (6447), 649-651.
88. Supornsilchai, V., Sahakitrungruang, T., Wongjitrat, N., Wacharasindhu, S., Suphapeetiporn, K., Shotelersuk, V. (2009) Expanding clinical spectrum of non-autoimmune hyperthyroidism due to an activating germline mutation, p.M453T, in the thyrotropin receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 70 (4), 623-628.
89. Leclere, J., Bene, M.C., Aubert, V., Klein, M., Pascal-Vigneron, V., Weryha, G. ve diğerleri. (1997) Clinical consequences of activating germline mutations of TSH receptor, the concept of toxic hyperplasia. *Horm Res*, 47 (4-6), 158-162.
90. Gozu, H.I., Lublinghoff, J., Bircan, R., Paschke, R. (2010) Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Mol Cell Endocrinol*, 322 (1-2), 125-134.
91. Laws, E.R., Vance, M.L., Jane, J.A., Jr. (2006) TSH adenomas. *Pituitary*, 9 (4), 313-315.
92. Beck-Peccoz, P., Brucker-Davis, F., Persani, L., Smallridge, R.C., Weintraub, B.D. (1996) Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev*, 17 (6), 610-638.
93. Refetoff, S., DeWind, L.T., DeGroot, L.J. (1967) Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 27 (2), 279-294.

94. Wu, S.Y., Sadow, P.M., Refetoff, S., Weiss, R.E. (2005) Tissue responses to thyroid hormone in a kindred with resistance to thyroid hormone harboring a commonly occurring mutation in the thyroid hormone receptor beta gene (P453T). *J Lab Clin Med*, 146 (2), 85-94.
95. Bochukova, E., Schoenmakers, N., Agostini, M., Schoenmakers, E., Rajanayagam, O., Keogh, J.M. ve diğeri. (2012) A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med*, 366 (3), 243-249.
96. Weiss, R.E., Refetoff, S. (2000) Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord*, 1 (1-2), 97-108.
97. Beck-Peccoz, P., Chatterjee, V.K. (1994) The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid*, 4 (2), 225-232.
98. Weiss, R.E., Weinberg, M., Refetoff, S. (1993) 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. *J Clin Invest*, 91 (6), 2408-2415.
99. Litovitz, T.L., White, J.D. (1985) Levothyroxine ingestions in children: an analysis of 78 cases. *Am J Emerg Med*, 3 (4), 297-300.
100. Neyzi, O., Furman, A., Bundak, R., Gunoz, H., Darendeliler, F., Bas, F. (2006) Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr*, 95 (12), 1635-1641.
101. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. (1987) *Pediatrics*, 79 (1), 1-25.
102. Lennox, E.G. (2011) Cardiology. In: K. M. Arcara & M. D. Megan M. Tschudy (Eds.). *The Harriet Lane Handbook. A Manual for Pediatric House Officers* (s. 154-168): Mosby.
103. Marshall, W.A., Tanner, J.M. (1969) Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*, 44 (235), 291-303.

104. Marshall, W.A., Tanner, J.M. (1970) Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*, 45 (239), 13-23.
105. Shabana, W., Peeters, E., De Maeseneer, M. (2006) Measuring thyroid gland volume: should we change the correction factor? *AJR Am J Roentgenol*, 186 (1), 234-236.
106. Chanoine, J.P., Toppet, V., Lagasse, R., Spehl, M., Delange, F. (1991) Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr*, 150 (6), 395-399.
107. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. (1997) *Bull World Health Organ*, 75 (2), 95-97.
108. Wong, G.W.K., Lai, J., Cheng, P.S. (1999) Growth in childhood thyrotoxicosis. *Eur J Pediatr*, 158 (10), 776-779.
109. Demirbilek, H., Kandemir, N., Gonc, E.N., Ozon, A., Alikasifoglu, A. (2009) Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 71 (3), 451-454.
110. McCormack, S., Mitchell, D.M., Woo, M., Levitsky, L.L., Ross, D.S., Misra, M. (2009) Radioactive iodine for hyperthyroidism in children and adolescents: referral rate and response to treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 71 (6), 884-891.
111. Cassio, A., Corrias, A., Gualandi, S., Tato', L., Cesaretti, G., Volta, C. ve diğ erleri. (2006) Influence of gender and pubertal stage at diagnosis on growth outcome in childhood thyrotoxicosis: results of a collaborative study. *Clin Endocrinol*, 64 (1), 53-57.
112. Nabhan, Z.M., Kreher, N.C., Eugster, E.A. (2005) Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J Pediatr*, 146 (4), 533-536.
113. Bossowski, A.T., Reddy, V., Perry, L.A., Johnston, L.B., Banerjee, K., Blair, J.C. ve diğ erleri. (2007) Clinical and endocrine features and long-term outcome of Graves' disease in early childhood. *J Endocrinol Invest*, 30 (5), 388-392.

114. Zophel, K., Roggenbuck, D., Schott, M. (2010) Clinical review about TRAb assay's history. *Autoimmun Rev*, 9 (10), 695-700.
115. Vitti, P., Rago, T., Chiovato, L., Pallini, S., Santini, F., Fiore, E. ve diğerleri. (1997) Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid*, 7 (3), 369-375.
116. Nedrebo, B.G., Holm, P.I., Uhlving, S., Sorheim, J.I., Skeie, S., Eide, G.E. ve diğerleri. (2002) Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*, 147 (5), 583-589.
117. Quadbeck, B., Hoermann, R., Roggenbuck, U., Hahn, S., Mann, K., Janssen, O.E. (2005) Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid*, 15 (9), 1047-1054.
118. Kim, T.Y., Park, Y.J., Park, D.J., Chung, H.K., Kim, W.B., Kohn, L.D. ve diğerleri. (2003) Epitope heterogeneity of thyroid-stimulating antibodies predicts long-term outcome in Graves' patients treated with antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (1), 117-124.
119. Okamoto, Y., Tanigawa, S., Ishikawa, K., Hamada, N. (2006) TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. *Endocr J*, 53 (4), 467-472.
120. Ilicki, A., Gamstedt, A., Karlsson, F.A. (1992) Hyperthyroid Graves' disease without detectable thyrotropin receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 74 (5), 1090-1094.
121. Kawai, K., Tamai, H., Matsubayashi, S., Mukuta, T., Morita, T., Kubo, C. ve diğerleri. (1995) A study of untreated Graves' patients with undetectable TSH binding inhibitor immunoglobulins and the effect of anti-thyroid drugs. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43 (5), 551-556.

122. Nwosu, B.U., Gourgiotis, L., Gershengorn, M.C., Neumann, S. (2006) A novel activating mutation in transmembrane helix 6 of the thyrotropin receptor as cause of hereditary nonautoimmune hyperthyroidism. *Thyroid*, 16 (5), 505-512.
123. Fuhrer, D., Warner, J., Sequeira, M., Paschke, R., Gregory, J., Ludgate, M. (2000) Novel TSHR germline mutation (Met463Val) masquerading as Graves' disease in a large Welsh kindred with hyperthyroidism. *Thyroid*, 10 (12), 1035-1041.
124. Collen, R.J., Landaw, E.M., Kaplan, S.A., Lippe, B.M. (1980) Remission rates of children and adolescents with thyrotoxicosis treated with antithyroid drugs. *Pediatr*, 65 (3), 550-556.
125. Baker, B., Shapiro, B., Fig, L.M., Woodbury, D., Sisson, J.C., Beierwaltes, W.H. (1989) Unusual complications of antithyroid drug therapy: four case reports and review of literature. *Thyroidol*, 1 (1), 17-26.
126. Williams, K.V., Nayak, S., Becker, D., Reyes, J., Burmeister, L.A. (1997) Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (6), 1727-1733.
127. Cooper, D.S., Goldminz, D., Levin, A.A., Ladenson, P.W., Daniels, G.H., Molitch, M.E. ve diğ erleri. (1983) Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med*, 98 (1), 26-29.
128. Karras, S., Memi, E., Kintiraki, E., Krassas, G.E. (2012) Pathogenesis of propylthiouracil-related hepatotoxicity in children: present concepts. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 25 (7-8), 623-630.
129. Rivkees, S.A., Stephenson, K., Dinauer, C. (2010) Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010, 176970.
130. Tamai, H., Takaichi, Y., Morita, T., Komaki, G., Matsubayashi, S., Kuma, K. ve diğ erleri. (1989) Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 30 (5), 525-530.
131. Mc, G.T., Chevalley, J. (1954) Untoward hematologic responses to the antithyroid compounds. *Am J Med*, 17 (1), 36-40.

132. Ploegstra, W.M., Boontje, R.P., Kamps, A.W. (2011) Arthritis associated with antithyroid therapy in a 15-year-old girl. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 16 (2), 98-101.
133. Maenpaa, J., Kuusi, A. (1980) Childhood hyperthyroidism. Results of treatment. *Acta Paediatr Scand*, 69 (2), 137-142.
134. Pazaitou-Panayiotou, K., Michalakis, K., Paschke, R. (2012) Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res*, 44 (4), 255-262.
135. Belfiore, A., Russo, D., Vigneri, R., Filetti, S. (2001) Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 55 (6), 711-718.
136. Belfiore, A., Garofalo, M.R., Giuffrida, D., Runello, F., Filetti, S., Fiumara, A. ve diğ erleri. (1990) Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 70 (4), 830-835.
137. Laurberg, P. (2006) Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol*, 155 (6), 783-786.
138. Rotondi, M., Chiovato, L., Romagnani, S., Serio, M., Romagnani, P. (2007) Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. *Endocr Rev*, 28 (5), 492-520.
139. Kopp, P., van Sande, J., Parma, J., Duprez, L., Gerber, H., Joss, E. ve diğ erleri. (1995) Brief report: congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med*, 332 (3), 150-154.
140. Kopp, P., Jameson, J.L., Roe, T.F. (1997) Congenital nonautoimmune hyperthyroidism in a nonidentical twin caused by a sporadic germline mutation in the thyrotropin receptor gene. *Thyroid*, 7 (5), 765-770.
141. Lavard, L., Sehested, A., Brock Jacobsen, B., Muller, J., Perrild, H., Feldt-Rasmussen, U. ve diğ erleri. (1999) Long-term follow-up of an infant with thyrotoxicosis due to germline mutation of the TSH receptor gene (Met453Thr). *Horm Res*, 51 (1), 43-46.